

Título: Diagnóstico y tratamiento de la leucemia mieloide aguda no Promielocítica en pacientes menores de 65 años de edad.

Autores:

Dr. Calixto Hernández Cruz
Especialista de 2do Grado en Hematología, Profesor e Investigador Auxiliar

Dra. Kali Cepero Llauger
Especialista de 1er. Grado en Medicina General Integral, Especialista de 2º Grado en Hematología, Máster en Urgencias Médicas, Instructora.

Dr. José Carnot Uria
Especialista de 2do Grado en Hematología, Profesor Auxiliar y Consultante e Investigador Auxiliar

Servicio de Hematología
Email: hemat@hha.sld.cu

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo de enfermedades cuyo pronóstico continúa presentando un pronóstico muy desfavorable en general. De hecho, es un conjunto de trastornos que se originan en precursores mieloides hematopoyéticos, con detención de la maduración e intensa proliferación de naturaleza monoclonal y maligna, que produce profunda afectación de la función medular e insuficiencia orgánica diversa en el resto de la economía.

La LMA representa hasta el 80 % del total de las leucemias agudas que afectan a los adultos¹ y se ha comprobado que constituyen enfermedades que padecen mayormente personas de la tercera edad.

Los recientes avances científicos han permitido revolucionar la clasificación de este conjunto de enfermedades y pasar de una nomenclatura basada en el examen morfológico y citoquímico (Clasificación Franco-Americana-Británica), a la propuesta por la Organización Mundial de la Salud en su más reciente

actualización de 2016, la que reconoce el valor inestimable de los hallazgos citogenéticos y de los reordenamientos moleculares en su identificación.

En general, el tratamiento de las LMA transcurre en 2 fases; una de inducción, cuyo objetivo es alcanzar la remisión completa (dada por la ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia, valores hematológicos normales en sangre periférica y menos de 5 % de blastos en médula ósea, sin tener alguno de ellos fenotipo leucémico); y otra de consolidación, con el propósito de mantener esta remisión completa y de eliminar, además, elementos celulares malignos residuales no detectables morfológicamente. Esta última fase puede incluir la posibilidad de implementar el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) autólogo o alogénico.

Nuestro centro acumula una experiencia de más de 30 años en el manejo de este tipo de enfermedades y hacia él se han remitido un número considerable de casos, por lo que la actualización de este protocolo permitirá establecer un marco de evaluación diagnóstica y tratamiento específico estandarizado que proporcione una mejor valoración de los resultados terapéuticos que se obtengan.

Objetivos

- 1- Definir la incidencia de los distintos subtipos de LMA atendidos en nuestro centro
- 2- Determinar el porcentaje de remisión completa obtenido luego del tratamiento de inducción
- 3- Identificar el porcentaje de fallecidos durante el tratamiento de inducción
- 4- Definir el porcentaje de sobrevida global al cabo de un año

Desarrollo

Este protocolo comprende la atención de las leucemias mieloides agudas, exceptuando la promielocítica, ya sean primarias o secundarias a tratamiento citostático previo, síndromes mieloproliferativos crónicos, síndromes mielodisplásticos y trastornos clonales, tales como la hemoglobinuria paroxística nocturna y la aplasia medular.

Criterios de remisión a nuestro Servicio

Todos los pacientes remitidos de los hospitales de nivel secundario de atención, y de las áreas de salud que directamente atiende el hospital, en los que exista un diagnóstico confirmado por médulograma o biopsia de médula ósea, o fuerte sospecha de leucemia mieloide aguda por la presencia, en estudios de sangre periférica, de cualquier combinación de al menos dos de los elementos siguientes: trombocitopenia, leucopenia, anemia, o presencia de células blásticas de aspecto mieloide, o ambos.

Evaluación inicial

- **Anamnesis:** presencia de sangrados, infección resistente a tratamiento habitual y decaimiento marcado.
- **Examen clínico:** evaluar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, buscar evidencias de petequias o equimosis, hipertrofia gingival y posibles lesiones infiltrativas en piel.

➤ **Pruebas diagnósticas**

- **Médulograma y biopsia de médula ósea:** de obligatoria realización para la confirmación diagnóstica.
- **Estudios mínimos inmediatos:** para determinar si existe una “urgencia leucémica” (coagulación intravascular diseminada [CID], hiperleucocitosis, lisis tumoral):
 - Hemograma completo.
 - Creatinina, uratos, ionograma, calcio y fósforo.
 - Coagulograma, fibrinógeno, PDF, dímeros-D.
 - Gasometría.
- **Otros estudios:**
 - Muramidasa en sangre y orina.
 - Cuantificación de inmunoglobulinas.
 - Eritrosedimentación.
 - Química sanguínea: glucemia, bilirrubina, TGP, TGO, FAS y LDH.
 - Rayos X de tórax.
 - Ultrasonido abdominal.
 - Serologías: VDRL, HIV, HTLV-I, VHB, HBC.
 - Electrocardiograma.
 - Ecocardiograma.
 - Citoria.
 - Hemocultivo y urocultivo.
 - Exudado nasal y faríngeo.
 - Coprocultivo.
 - Cultivo de lesiones o secreciones.

- Citoquímica en sangre periférica y médula ósea.
- Marcadores inmunológicos en sangre y médula ósea.
- Cariotipo en médula
- Estudios moleculares para la detección de los posibles reordenamientos génicos descritos, especialmente los relacionados con el PML/RAR α , el AML1/ETO, alteraciones del 11q23, así como el FLT3 y el NPM1
- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): se practican punciones lumbares (PL) para estudios citológico, microbiológico y citoquímico del LCR en todos los casos con sospecha clínica de infiltración del sistema nervioso central (SNC), y de forma profiláctica, en los que aún sin manifestaciones clínicas, presenten componente monocítico o debuten con hiperleucocitosis (conteo de leucocitos $\geq 100 / 10^9/L$). En los casos en que se confirme la toma del SNC se realizan 2 PL con frecuencia semanal hasta que el LCR sea negativo; después, se continúa con una PL previa a cada ciclo de consolidación. En los casos que ameriten profilaxis se aplica una PL antes de cada tratamiento de consolidación. En cada PL se administra tratamiento intratecal con 50 mg de Ara-C.

Diagnóstico positivo de leucemia mieloide aguda

El diagnóstico de una leucemia mieloide aguda se fundamenta en los resultados del médulograma y de la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelulares, con la presencia de 20-100 % de células blásticas.

Especial atención se le debe prestar a los estudios citogenético y molecular para el diagnóstico, pues su implicación pronóstica debe guiar la estrategia de tratamiento, determinando la conducta a seguir específicamente en la etapa de post-remisión.

Grupo pronóstico	Hallazgo Citogenético / Molecular
Favorable	-t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 -inv. (16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 -NPM1 mutado sin FLT3-ITD -Mutación bialélica CEBPA
Intermedio	-NPM1 mutado con FLT3-ITD -Wild-type NPM1 sin FLT3-ITD -t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A‡ -Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorable ni adversas
Desfavorable	-t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 -t(v;11q23.3); reordenamiento de KMT2A -t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 -inv.(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) 25 or del(5q); 27; 217/abn(17p) -Cariotipos complejos y monosómicos -Wild-type NPM1 con FLT3-ITD -RUNX1 mutado -ASXL1 mutado -TP53 mutado

Clasificación

Las LMA se pueden clasificar por variedad de formas, incluyendo la morfología, marcadores de superficie, la citogenética y la expresión de oncogenes. Es muy importante la distinción entre la LMA y la leucemia linfocítica aguda (LLA), ya que difieren mucho en aspectos pronósticos y terapéuticos. Dentro de cada subgrupo de las LMA hay también diferencias.

Morfología

El grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) ha subdividido las LMA en ocho subtipos, basados en la morfología y la citoquímica.

M0	Mielocítica mínimamente diferenciada
M1	Mielocítica sin maduración
M2	Mielocítica con maduración
M3	Promielocítica
M4	Mielomonocítica
M5	Monocítica
M6	Eritroleucemia
M7	Megacariocítica

Los anticuerpos monoclonales que reaccionan con los antígenos de superficie han sido utilizados para clasificar las LMA. A continuación se relacionan los que con mayor consistencia muestran su positividad:

-Estirpe mieloblástica: CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR

-Estirpe promielocítica: CD11, CD13, CD15, CD33

-Estirpe monocítica: CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR

-Estirpe mielomonocítica: CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR

-Estirpe eritroblástica: Glicoforina, espectrina, antígenos ABH, anhidrasa carbónica I, HLA-DR

-Estirpe megacarioblástica: CD34, CD41, CD42, CD61, Factor von Willebrand

Clasificación de la OMS

Es la clasificación que, en los últimos años, ha ganado cada vez más aceptación, al aunar los recientes conocimientos incorporados en cuanto a los aspectos citogenéticos, y la función de la mielodisplasia y el tratamiento citostático previos. Además, promulga la existencia de al menos un 20 % de blastos en médula ósea para realizar el diagnóstico de LMA. A continuación, se muestra la versión más reciente, actualizada en 2016.

-Neoplasias mieloides con predisposición genética -LMA y neoplasias relacionadas

- LMA con anomalías genéticas características o recurrentes
 - LMA con t (8;21) (q22;q22.1); *RUNX1/RUNX1T1*
 - LMA con inv. (16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); *CBFB/MYH11*
 - Leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q12); *PML/ RARα* y variantes
 - LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
 - LMA con t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
 - LMA with inv. (3) (q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1)*
 - LMA (megacarioblastica) con t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
 - LMA con *NPM1* mutado
 - Entidades provisionales: *LMA con BCR-ABL1* y *LMA con RUNX1 mutado*
 - LMA con mutaciones bialélicas del *CEBPA*
- LMA relacionada con mielodisplasia
- LMA relacionada con la terapia
- LMA, sin otra especificación (SOE)
 - LMA, mínimamente diferenciada (clasificación FAB M0)
 - LMA sin maduración (clasificación FAB M1)

- LMA con maduración (clasificación FAB M2)
- Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) (clasificación FAB M4)
- Leucemia monoblástica aguda y leucemia monocítica aguda (clasificación FAB M5a y M5b)
- Leucemias eritroides agudas (clasificaciones FAB M6a y M6b)
- Leucemia megacarioblástica aguda (clasificación FAB M7)
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
- Trastorno mieloproliferativo relacionado con el síndrome de Down
 - Síndrome mieloproliferativo anormal transitorio
 - LMA asociada a síndrome de Down
- Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

Leucemias agudas de linaje ambiguo

- Leucemia aguda indiferenciada
 - Leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) con t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
 - LAFM con t(v;11q23.3); *KMT2A* reordenado
 - LAFM B/mieloide, SOE
 - LAFM T/mieloide, SOE

Recomendaciones terapéuticas

El objetivo del tratamiento de inducción a la remisión es eliminar más del 99 % de la masa leucémica inicial, restablecer la hematopoyesis normal y alcanzar un estado funcional normal.

– Todos los esquemas deben incluir la citarabina y un antraciclínico, combinación que logra los mejores resultados hasta el momento. El esquema que ha demostrado mayores beneficios es el “3 + 7” (3 días de antraciclinas y 7 días de citarabina), recomendándose la administración de la Rubidomicina a 60 mg/m² más la citarabina a 100 mg/m², en infusión continua de 24 h por 7 días.

- Si no se obtiene remisión completa con este primer ciclo, se puede aplicar otro, dada la posibilidad de alcanzar la RC empleando dosis más elevadas de citosina arabinósido en combinación con antraciclínicos o antracenadionas (mitoxantrone).
- En caso de no obtenerse la remisión completa, se considera como un caso refractario o resistente, en los que se deben emplear esquemas de rescate alternativos.

La terapia de posremisión con altas dosis de citarabina, logra buenos resultados en los pacientes de riesgo citogenético bajo.

Los estudios más recientes no han demostrado superioridad, en cuanto a resultados terapéuticos, de las dosis altas de 2-3 g/m², con un aumento de la toxicidad asociada, cuando se le compara con las dosis actualmente recomendadas de 1-1,5 gr/m²; por ello en nuestro centro empleamos la citarabina a 1,5 gr/m², por 6 dosis, durante 3-5 días.

La estrategia de consolidación incluye también la posible realización del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), ya sea autólogo o alogénico, basándose en los aspectos moleculares y citogenéticos previamente determinados al comienzo de la enfermedad, como se relaciona a continuación:

-Pacientes con citogenética favorable y sin alteraciones moleculares desfavorables (FLT-3 y c-KIT negativas), así como los que tienen citogenética intermedia y CEBPA positivos:

- Realizar 3 ciclos de quimioterapia con altas dosis de citosar y observar posteriormente

- Pacientes con citogenética intermedia (CEBPA negativos):

- Valorar TCPH de tipo alogénico, si donante disponible; de lo contrario se debe proceder a TCPH autólogo. Deben recibir previamente al menos un ciclo de quimioterapia con altas dosis de citosar.
- Pacientes con citogenética desfavorable, FLT-3 o C-kit positivo (o ambas) o que no cuenten con estudio citogenético o molecular:
- Valorar siempre TCPH alogénico, de tipo convencional si edad <45 años o con esquema de toxicidad reducida si está entre 45-65 años; pueden recibir previamente al menos un ciclo de quimioterapia con altas dosis de citosar. De no contar con donante o si presentara comorbilidades que lo impidan, se debe individualizar la conducta a seguir.

Tratamiento de la LMA refractaria o en recaída

- **LMA Refractaria:** se considera un paciente como refractario, cuando no obtiene remisión después de un ciclo de inducción estándar “3 + 7” y otro con dosis intermedia o altas de ARA-C.
- **LMA en Recaída:** Es la aparición de elementos de actividad de la enfermedad en sangre periférica, médula ósea o como manifestación extramedular, luego de haber conseguido una RC previa.

La estrategia está dirigida a lograr una segunda remisión completa. Para ello se puede aplicar un esquema de inducción alternativa o de rescate, si la recaída es precoz (menos de 1 año desde el diagnóstico).

En caso de una recaída tardía (posterior al año desde el diagnóstico), se puede intentar administrar el mismo esquema inicial con que se consiguió la primera remisión completa, siempre teniendo en cuenta la dosis acumulada de antraciclina.

Luego se debe proceder a realizar TCPH alogénico, si se cuenta con donante, o también se puede intentar con autólogo (aunque de valor terapéutico muy limitado en esta situación), si no hay donante. En el contexto de la recaída es posible también realizar TCPH alogénico directamente, si existe donante y la enfermedad no resulta agresiva.

Esquemas de quimioterapia alternativos o de rescate

1. -ARA-C 3 gr/m²/día, EV en 2 hrs, x 5 días (días 1-5)
 - Rubidomicina 45-60 mg/m², EV en bolo x 3 días (días 6-8)
 - Ciclosporina 16 mg/m²/día, EV en infusión continua, días 6-8
2. ARA-C 3 gr/m², EV en 1 hrs, c/12 hrs, x 6 días (36 gr/m² en total)
3. -Mitoxantrone 12 mg/m², EV en 1 h, días 1-5
 - VP-16 100 mg/m², EV en 1 h, días 1-5
5. -Mitoxantrone 5 mg/m², EV en 1 h, días 1-5
 - ARA-C 500 mg/m², EV en 2 hrs, c/12 hrs, días 1-6
6. -FLAG
 - Fludarabina 30 mg/m²/día, días 1-5
 - ARA-C 2 gr/m²/día, días 1-5
 - CSF-G 5 ug/kg/día (desde el día 0 hasta la recuperación de los neutrófilos)
7. -Mito-FLAG
 - Mitoxantrone 7 mg/m², días 1, 3, 5
 - Fludarabina 15 mg/m², cada 12 hrs, días 1-5
 - ARA-C 1 gr/m² en 1 h, cada 12 hrs, días 1-5

□CSF-G 5 ug/kg/día (desde el día 0 hasta la recuperación de los neutrófilos)

8. –Rubidomicina liposomal 125-135 mg/m², EV, días 1-3

-ARA-C 1 gr/m²/día, EV en infusión continua, días 1-4

9. - Mitoxantrone 8 mg/m²/día, EV, días 1-5

- Etoposido 100 mg/m²/día, EV, días 1-5

- Citarabina 1 gr/m²/día, EV, días 1-5

INDICADORES

Indicadores de estructura	Estándar
Recursos humanos	
% de hematólogos y personal entrenados en el tema disponibles para aplicar el protocolo asistencial	>95%
Recursos materiales	
% de los medicamentos necesarios para realizar el PA	>90%
% de recursos para la aplicación de las investigaciones al debut de la enfermedad, durante el tratamiento y posterior mismo	>70%
Recursos organizativos	
% de disponibilidad del diseño organizativo para aplicar el PA	>95%
% de planillas de recogida de datos de la HC por paciente	100%
% de planillas incorporadas a la base de datos	100%

Indicadores de procesos	Estándar
% de pacientes con LMA clasificados por al menos dos parámetros (morfología, citoquímica, citogenética, inmunofenotipo, estudio y molecular)	>60%
% de pacientes con LMA para ser tratados según PA	>90%
% de pacientes con LMA en que se concluya adecuadamente su estudio de inmunofenotipo, alteraciones moleculares y citogenéticas	>60%

Indicadores de resultados	Estándar
% de remisiones completas con tratamiento de inducción	>60%
% de fallecidos durante tratamiento de inducción	<20%
% de pacientes vivos al año de diagnóstico	>35%

Bibliografía

-Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405. Accessed May 28, 2017. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

-Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT (1985): Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leucemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*, 103: 620.

-Byrd JC, Ruppert AS, Mrozeck K, et al. (2004): Repetitive cycles of high-doses cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol*, 22:1087.

-Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. (2017): Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129: 424-47.

-Greenberg P, Lee SJ, Advani R, Tallman MS, Sikic BI, Letendre, et al. (2004): Mitoxantrone, Etoposide, and Cytarabine With or Without Valspodar in Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome: A Phase III Trial (E2995) *J Clin Oncol*, 22:1078-86.

-Grimwade D. (2007): Impact of cytogenetics on clinical outcome in AML. In: Karp JE, ed. *Acute Myelogenous leukemia*. Totowa, New Jersey: Human Press, pp. 177-92.

-Kolitz JE (2008): Acute leukemias in adults. *Rakel. Current Therapy*. Section 6, pp. 441-6.

-Morra E, Barosi G, Bosi A, Ferrara F, Locatelli F, Marchetti M, et al. (2009): Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: Practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, The Italian Society of Experimental Hematology and The Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica*, 94(1):102-12.

-Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, et al. (2010): Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*, 115:453-74.

-Lichtman, MA, Liesveld JC. (2005): Leucemia mielógena aguda. En *Williams: Hematología* (Beutler E., Lichtman M.A., Coller B.S., Kipps T.J., Seligsohn U., eds), Editorial Marbán Libros S.L., Madrid, España, pp. 1047-83.

-Suci S, Mandelli F, De Witte T, et al. (2003): Allogenic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukaemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention to treat analysis of the Eortc/Ginema AML-10 trial. *Blood*, 102:1232.

-Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD (2002): The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, 100:2292.