

Protocolo

# LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA 2010

Hospital Donostia

43

---

# **REVISIÓN Y PROTOCOLO DE**

## **LEUCEMIA AGUDA**

### **NO LINFOBLÁSTICA 2010**

DE LOS ASOCIADOS  
CLÍNICOS Y NORMATIVOS





## ÍNDICE

1. Introducción .....	5
2. Clasificación .....	6
3. Criterios diagnósticos.....	8
4. Citogenética .....	11
5. Mutaciones génicas.....	15
6. Factores Pronósticos.....	21
7. Enfermedad mínima residual.....	23
8. Tratamiento .....	28
8.1. Medidas generales.....	28
8.2. Pacientes entre 15 y 60 años.....	28
8.2.1. Tratamiento de Inducción.....	28
8.2.2. Tratamiento post-remisión .....	29
8.2.2.1. Transplante autólogo.....	30
8.2.2.2. Transplante alogénico.....	30
8.3. Pacientes mayores de 60 años .....	37
8.3.1. Tratamiento de inducción.....	37
8.3.2.- Tratamiento post-remisión .....	46
8.3.2.1. Transplante alogénico.....	48
8.3.2.2. Transplante alogénico AIR .....	49
8.4. Recaídas en la LANL .....	53
9. LANL secundaria .....	56
10. Situaciones clínicas especiales .....	57
10.1. Embarazo.....	57
10.2. Afectación del SNC.....	57
11. Precauciones y nuevos tratamientos.....	58
11.1. Terapia molecular de la LANL.....	58
PROTOCOLO DE LANL 2010.....	61
A. Clasificación de la LANL (OMS 2008).....	62
B. Pruebas complementarias .....	63
C. Tratamiento de la LANL .....	65
C.1. Tratamiento de inducción.....	65
C.2. Tratamiento de post-remisión .....	68
C.3. Tratamiento de la recaída leucémica .....	71
Bibliografía.....	73
Apéndice-Hoja LANL 2010.....	77





## 1. INTRODUCCIÓN

La revisión y el protocolo anterior de la Leucemia Aguda no Linfoblástica (LANL) fue realizado en el año 2000. En dicha revisión señalábamos como aspectos a vigilar en el futuro el pronóstico según las anomalías citogenéticas, la nueva clasificación de la OMS y el valor predictivo de la citometría de flujo y su utilidad en la valoración de la enfermedad mínima residual. Nuestras expectativas no eran erróneas, pues las novedades que han aparecido en estos campos han sido muy numerosas y de trascendencia clínica.

No han sido tan importantes las novedades ocurridas en el campo de la terapéutica, no obstante se han situado mejor las indicaciones de las diferentes modalidades de trasplante y quimioterapia intensiva.

Por todos estos motivos estaba siendo ya necesaria la realización de la presente revisión y la actualización de nuestro protocolo de diagnóstico y tratamiento.



## 2. CLASIFICACIÓN

La clasificación más actual de la LANL es la de la OMS de 2008 que está recogida en la tabla1. Es la habitualmente recomendada (1) e incluye algunos grupos nuevos relacionados con alteraciones citogenéticas.

### **Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities**

- AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*\*
- AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*†
- AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- Provisional entity: AML with mutated NPM1*
- Provisional entity: AML with mutated CEBPA*

### **Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes ‡**

### **Therapy-related myeloid neoplasms §**

### **Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)**

- Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
- Acute myeloid leukemia without maturation
- Acute myeloid leukemia with maturation
- Acute myelomonocytic leukemia
- Acute monoblastic/monocytic leukemia
- Acute erythroid leukemia
  - Pure erythroid leukemia
  - Erythroleukemia, erythroid/myeloid
- Acute megakaryoblastic leukemia
- Acute basophilic leukemia
- Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)

### **Myeloid sarcoma (syn.: extramedullary myeloid tumor; granulocytic sarcoma; chloroma)**

### **Myeloid proliferations related to Down syndrome**

- Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)
- Myeloid leukemia associated with Down syndrome

### **Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm**

### **Acute leukemias of ambiguous lineage**

- Acute undifferentiated leukemia
- Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* //
- Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); *MLL* rearranged
- Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
- Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS

*Provisional entity: Natural killer (NK)-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma*

Adopted from reference 3; for a diagnosis of AML, a marrow blast count of ≥20% is required, except for AML with the recurrent genetic abnormalities t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16) and some cases of erythroleukemia.

\* Other recurring translocations involving *RARA* should be reported accordingly: for example, AML with t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; AML with t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; AML with t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; or AML with *STAT5BRARA* (the latter having a normal chromosome 17 on conventional cytogenetic analysis).

† Other translocations involving *MLL* should be reported accordingly: for example, AML with t(6;11)(q27;q23); *MLLT4-MLL*; AML with t(11;19)(q23;p13.3); *MLLMLLT1*; AML with t(11;19)(q23;p13.1); *MLL-ELL*; AML with t(10;11)(p12;q23); *MLLT10-MLL*.



‡ More than 20% blood or marrow blasts *AND* any of the following: previous history of myelodysplastic syndrome (MDS), or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN); myelodysplasia-related cytogenetic abnormality (see below); multilineage dysplasia; *AND* absence of both prior cytotoxic therapy for unrelated disease and aforementioned recurring genetic abnormalities; cytogenetic abnormalities sufficient to diagnose AML with myelodysplasia-related changes are:

- Complex karyotype (defined as 3 or more chromosomal abnormalities).
- Unbalanced changes: 7 or del(7q); 5 or del(5q); i(17q) or t(17p); 13 or del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); del(9q); idic(X)(q13).
- Balanced changes: t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).

§ Cytotoxic agents implicated in therapy-related hematologic neoplasms: alkylating agents; ionizing radiation therapy; topoisomerase II inhibitors; others.

// *BCR-ABL1*-positive leukemia may present as mixed phenotype acute leukemia, but should be treated as *BCR-ABL1*-positive acute lymphoblastic leukemia.

- Tabla 1 -



### 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para el diagnóstico de una LANL, se exige al menos un porcentaje de blastos en médula ósea de un 20% a excepción de los casos de LANL con t(15;17), con t(8;21), inv (16) o t(6;16) y ciertos casos de eritroleucemia<sup>(1)</sup>. El conteo de blastos por citometría no puede sustituir a la valoración morfológica.

Sigue siendo útil la citoquímica con las determinaciones de mieloperoxidasa, sudan negro y esterasas no específicas<sup>(1)</sup>.

El inmunofenotipo debe de realizarse con 3 o 4 colores y los marcadores a utilizar están recogidos en la tabla 2.

**Table 2. Expression of cell-surface and cytoplasmic markers for the diagnosis of acute myeloid leukemia and mixed phenotype acute leukemia**

#### Expression of markers for diagnoses

##### Diagnosis of acute myeloid leukemia (AML)\*

Precursor stage	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Granulocytic markers	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, cytoplasmic myeloperoxidase (cMPO)
Monocytic markers	Nonspecific esterase (NSE), CD11c, CD14, CD64, lysozyme, CD4, CD11b, CD36, NG2 homologue‡
Megakaryocytic markers	CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa), CD42 (glycoprotein 1b)
Erythroid marker	CD235a (glycophorin A)

##### Diagnosis of mixed phenotype acute leukemia (MPAL)†

Myeloid lineage	MPO or evidence of monocytic differentiation (at least 2 of the following: NSE, CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
B-lineage	CD19 (strong) with at least one of the following: CD79a, cCD22, CD10, or CD19 (weak) with at least 2 of the following: CD79a, cCD22, CD10
T-lineage	cCD3, or surface CD3

\*For the diagnosis of AML, the table provides a list of selected markers rather than a mandatory marker panel.

†Requirements for assigning more than one lineage to a single blast population adopted from the WHO classification.<sup>3</sup> Note that the requirement for assigning myeloid

lineage in MPAL is more stringent than for establishing a diagnosis of AML. Note also that MPAL can be diagnosed if there are separate populations of lymphoid and myeloid blasts.

‡Most cases with 11q23 abnormalities express the NG2 homologue (encoded by CSPG4) reacting with the monoclonal antibody 7.1.

- Tabla 2 -

No existe consenso sobre el umbral de positividad necesario, aunque lo habitual es considerar el 20%. En algunos casos como los marcadores citoplasmáticos CD3, MPO, Tdt, CD34 y CD117 se considera un 10%<sup>(1)</sup>. El inmunofenotipo es útil sobretodo para el diagnóstico de la LANL con mínima diferenciación, de la leucemia aguda megacarioblástica y de las leucemias agudas de línea ambigua.

Se debe realizar también un estudio citogenético con un conteo mínimo de 20 metafases; es recomendable también la realización de FISH.

Cada vez son más recomendables los estudios mediante RT-PCR de los genes de fusión RUN X1 – RUN X1 T1 relacionados con la t(8;21), del gen CBFB-MYH11 relacionado con la inv(16), del MLLT3-MLL relacionado con la t(9;11) y del gen DEK-NUP 214 relacionado con la t(6;9).

El estudio de mutaciones adquiridas NPM1, CEBPA y FLT-3 debe determinarse en todos los pacientes con un cariotipo normal<sup>(1)</sup>.

La tabla 3 recoge las recomendaciones realizadas por un comité de expertos en cuanto a las pruebas a realizar en el momento del diagnóstico de una LANL. También recomiendan el archivo de células leucémicas en un biobanco.

**Table 3. Test/procedures in the initial work-up of a patient with AML**

Test/procedure	General practice	Clinical trial
<b>Tests to establish the diagnosis</b>		
Complete blood counts and differential count	Yes	Yes
Bone marrow aspirate	Yes	Yes
Bone marrow trephine biopsy	Optional <sup>f</sup>	Optional <sup>f</sup>
Immunophenotyping	Yes	Yes
Cytogenetics	Yes	Yes
<i>RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PMLRARA,</i> or other gene fusion screening	Optional <sup>g</sup>	Optional <sup>g</sup>
<b>Additional tests/procedures at diagnosis</b>		
Demographics and medical history <sup>a</sup>	Yes	Yes
Performance status (ECOG/WHO score)	Yes	Yes
Analysis of comorbidities	Yes	Yes
Biochemistry, coagulation tests, urine analysis <sup>b</sup>	Yes	Yes
Serum pregnancy test <sup>c</sup>	Yes	Yes
Information on oocyte and sperm cryopreservation	Optional <sup>h</sup>	Optional <sup>h</sup>
Eligibility assessment for allogeneic HSCT	Yes <sup>i</sup>	Yes <sup>i</sup>
Hepatitis A, B, C; HIV-1 testing	Yes	Yes
Chest x-ray, 12-lead ECG; echocardiography (on indication)	Yes	Yes
Lumbar punctured	No	No
Biobanking <sup>e</sup>	Optional <sup>j</sup>	Yes
<b>Prognostic/predictive marker assessment</b>		
<i>NPM1, CEBPA, FLT3</i> gene mutation	Optional <sup>k</sup>	Yes
<i>WT1, RUNX1, MLL, KIT, RAS, TP53, TET2, IDH1</i> gene mutation	No	Investigational
<i>ERG, MN1, EVI1, BAALC</i> gene expression	No	Investigational
Detection of minimal residual disease	No	Investigational

<sup>a</sup>Including race or ethnicity, family history, prior exposure to toxic agents, prior malignancy, therapy for prior malignancy, information on smoking.

<sup>b</sup>*Biochemistry:* glucose, sodium, potassium, calcium, creatinine, aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, bilirubin, urea, total protein, uric acid, total cholesterol, total triglycerides, creatinine phosphokinase (CPK). *Coagulation tests:* prothrombin time (PTT), international normalized ratio (INR) where indicated, activated partial thromboplastin time (aPTT). *Urine analysis:* pH, glucose, erythrocytes, leukocytes, protein, nitrite.

<sup>c</sup>In women with childbearing potential.

<sup>d</sup>Required in patients with clinical symptoms suspicious of central nervous system involvement; patient should be evaluated by imaging study for intracranial bleeding, leptomeningeal disease, and mass lesion; lumbar puncture considered optional in other settings (eg, high WBC).

<sup>e</sup>Pretreatment leukemic bone marrow and blood sample; for further optional storing see section 4.7.

<sup>f</sup>Mandatory in patients with a dry tap (punctio sicca).

<sup>g</sup>Should be performed if chromosome morphology is of poor quality, or if there is typical morphology but the suspected cytogenetic abnormality is not present.

<sup>h</sup>Cryopreservation to be done in accordance with the wish of the patient.

<sup>i</sup>HLA typing and CMV testing should be performed in those patients eligible for allogeneic stem cell transplantation.

<sup>j</sup>Biobanking should also be performed in general practice if at all possible.

<sup>k</sup>Strongly encouraged in AML with normal karyotype.



La Sociedad Italiana de Hematología recomienda realizar también un ecocardiograma en el momento del diagnóstico. En los casos de LANL CBF-A [t(8;21) o inv(16)] recomiendan descartar la mutación C-KIT. También realizan FISH para las traslocaciones MLL y para las mutaciones FLT3 y NPM-1 y CEBPA en los casos en los que la citogenética sea normal o nula <sup>(2)</sup>.

El grupo anterior recomienda también realizar tipaje HLA de alta resolución en el momento del diagnóstico, a los pacientes menores de 55 años.

El grupo inglés para la estandarización en hematología recomienda realizar mieloperoxidasa o sudán negro y esterasas y los siguientes marcadores: CD3, CD7, CD13, CD14, CD33, CD34, CD64 y CD117, aunque se puede prescindir de la citoquímica si se dispone de citometría de 4 colores. Señalan que se puede prescindir de la realización de un aspirado medular cuando el recuento de leucocitos es alto en sangre periférica y el paciente va a recibir tratamiento paliativo

Recomienda la citogenética convencional en todos los casos y si se va a realizar tratamiento intensivo y la citogenética es normal, hacer RT-PCR para detectar traslocaciones favorables (AML-ETO y CBF-B/MYH11) y si la RT-PCR es positiva confirmar por FISH. En estos casos convendría también realizar FLT-3 <sup>(3)</sup>.



## 4. CITOGENÉTICA

El cariotipo sigue siendo el factor pronóstico más importante con los tres grupos característicos: favorable, intermedio y desfavorable (tabla 4) <sup>(1)</sup>.

**Table 4. Standardized reporting for correlation of cytogenetic and molecular genetic data in AML with clinical data**

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I*	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 or del(5q); -7; abnl(17p); complex karyotype‡

Frequencies, response rates, and outcome measures should be reported by genetic group, and, if sufficient numbers are available, by specific subsets indicated; excluding cases of acute promyelocytic leukemia.

\*Includes all AMLs with normal karyotype except for those included in the favorable subgroup; most of these cases are associated with poor prognosis, but they should be reported separately because of the potential different response to treatment.

†For most abnormalities, adequate numbers have not been studied to draw firm conclusions regarding their prognostic significance.

‡Three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions, that is, t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) or t(3;3); indicate how many complex karyotype cases have involvement of chromosome arms 5q, 7q, and 17p.

- Tabla 4 -

Cuando se asocian 3 o más alteraciones citogenéticas en ausencia de t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17) el pronóstico es muy desfavorable.

El Grupo Italiano propone una clasificación citogenética y molecular de la LANL algo más sencilla que la recogida en la revisión anterior (tabla 5) <sup>(2)</sup>.

**Table 5. Cytogenetic- molecular risk in acute myeloid leukemia.**

Risk	Pattern
High	<b>Complex karyotype</b>
	-7/7q-;-5/5q
	t(11q21-23)/MLL; MLL ampl; CALM/AF10
	inv(3)/t(3;3)
	t(6;9)
	t(9;22)
	t(8;16); inv(8)
	t(3;5)
	normal karyotype: FLT3+
Intermediate	+8 (isolated)
	t(9;11)
	Normal karyotype
Low	inv(16)/t(16;16); CBFB/MYH11
	*t(8;21); AML1/ETO
	Normal karyotype: NPM+,FLT3-
	Normal karyotype: CEBPA+

\*Core Binding Factors Leukemia, in the absence of KIT mutations.

- Tabla 5 -

Grimwade comenta que el cariotipo es anormal en el 60% de los casos de LANL y en los análisis multivariables que incluyen la edad, el tipo de LANL (primaria o secundaria), el contejo de leucocitos y el cariotipo, este último es el que más influencia pronóstica tiene <sup>(4)</sup>.

La tabla 6 recoge diversas clasificaciones de riesgo citogenética de diversos grupos cooperativos <sup>(4)</sup>.

**Table 6. Variation in cytogenetic risk group classification across clinical trial groups.**

References for the various classification systems can be found in Grimwade.<sup>1</sup> The HOVON/SAKK cytogenetic classification was derived from the study by Cornelissen et al.<sup>4</sup> The revised MRC classification system was based on an analysis of 5635 patients aged 16 to 59 years enrolled in the MRC AML10, AML12 and AML15 trials.<sup>6</sup>

	<b>Original MRC</b>	<b>SWOG/ECOG</b>	<b>CALGB</b>	<b>GIMEMA/AML10</b>	<b>German AMLCG</b>	<b>HOVON/SAKK</b>	<b>Refined MRC</b>
Favorable	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) t(8;21) [lacking del(9q), complex, ie, ≥ 3 unrelated abn] inv(16)/t(16;16)/del(16q)	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) t(8;21) inv/del(16) and lacking unfavorable abn	t(15;17) t(8;21) alone t(8;21) inv(16)/t(16;16)	t(15;17) alone t(8;21) inv(16)/t(16;16)
Intermediate	Normal Other non-complex	Normal +6, +8, -Y, del(12p)	Normal Other non-complex	Normal -Y	Normal Other non-complex	Normal Other non-complex	Normal Other non-complex
Adverse	abn(3q) -5/del(5q) -7 complex [≥ 5 unrelated abnormalities]	abn(3q),(9q),(11q),(21q) abn(17p) -7 -5/del(5q) -7/del(7q) t(6;9) t(6;11) t(6;9) t(11;19) t(9;22) Excluding those with favorable changes	inv(3)/t(3;3) -7 t(6;9) t(6;11) t(11;19) +8 abn(17p) t(9;22) t(6;11) complex [≥ 3 unrelated abnormalities] Excluding those with favorable changes	Other	inv(3)/t(3;3) -5/del(5q) -7/del(7q) abn(11q23) del(12p)	abn(3q) -5/del(5q) -7/del(7q) abn(11q23) t(6;9) complex (≥ 3 unrelated abnormalities)	abn(3q) [excluding t(3;5)] inv(3)/(13;3) add(5q)/del(5q)/ t(6;9) -5,-7/add(7q) t(10;11) t(9;22) -17 abn(17p) with other changes Complex (> 3 unrelated abnormalities) Excluding those with favorable changes

*Unrel abn* indicates unrelated abnormality; *abn*, abnormal.

- Tabla 6 -

La influencia citogenética también se produce en el pronóstico de los pacientes con recaída<sup>(5)</sup>. En este sentido, Weltermann analiza el pronóstico de 152 pacientes en primera recaída en relación con la clasificación citogenética del MRC<sup>(5)</sup>. De los 152 pacientes en primera recaída, 6 tenían un pronóstico citogenético favorable, 102 intermedio y 15 desfavorable. La tasa de segunda RC fue del 88%, 64% y 36% respectivamente y la supervivencia a los 3 años del 43%, 18% y 0%.

El riesgo relativo de muerte en comparación con el grupo favorable fue del 2,6 para el grupo intermedio y 3,7 para el grupo desfavorable.

En el año 2001, Grimwade estudió la influencia del cariotipo en 1.065 pacientes mayores de 65 años del estudio AML11 del MRC<sup>(6)</sup>. Los pacientes que presentaban una t(15;17) o t(8;21) o una inv16 componían el grupo favorable con los siguientes resultados: RC 72%; enfermedad resistente (ER) 8%; Riesgo de recaída (RR) 56% y supervivencia (S) a los 5 años del 34%.

Cuando el cariotipo era normal los resultados fueron: RC 63%, ER 32%, RR 85% y S del 10%.

Por último, cuando el cariotipo era complejo la RC fue del 26%, ER 56%, RR 91% y S del 2%.

Combinando los resultados de los estudios AML-10 y AML-11 comprobaron que la citogenética favorable era poco frecuente en los pacientes mayores de 55 años en comparación con los pacientes más jóvenes (7% frente al 24%), mientras que el cariotipo complejo era más frecuente en aquellos (13% frente a 6%).



En 2002, el estudio CALGB 8461 analizó la influencia de la citogenética en 1.213 pacientes con LANL “de novo”. Valoró la tasa de RC, la incidencia acumulada de recidiva (IAR) a los 5 años y la Supervivencia (S) a los 5 años <sup>(7)</sup>. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 8,3 años. Los resultados fueron los siguientes:

Favorable: RC: 88%, Recid: 54%, S:55%

Intermedio: RC:67%, Recid 67%, S:24%

Adverso: RC 32%, Recid. 92%, S:5%

Los pacientes con  $t(8;21)$  o  $inv(16)$  tenían siempre un pronóstico favorable aunque tuvieran otras anomalías asociadas, incluso cariotípico complejo.



## 5. MUTACIONES GENÉTICAS EN LA LANL

La mejor revisión sobre este tema fue publicada en 2008 por *Renneville*, pues recoge, de forma muy ordenada, una amplia información<sup>(8)</sup>.

- **Mutaciones de genes que inducen una ventaja proliferativa:**

**FLT-3 (FMS-like tyrosine kinase 3):**

Se expresa normalmente en los progenitores mieloides y linfoides y su expresión se pierde en la diferenciación hematopoyética. Este gen juega un gran papel en la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células madre pluripotenciales.

Se encuentra en el 25-45% de los pacientes con LANL y existen dos tipos: la duplicación en tandem interno (ITD) en los exones 14 y 15, que se da en el 25-35% de los casos de LANL del adulto y el segundo tipo es una mutación “sin sentido” en el exon 20 con activación del dominio de tirosinkinasa (TKD) y que se presenta en el 5- 10% de los casos de LANL de los adultos.

La mutación FLT-3/ITD es particularmente frecuente en la LANL de cariotipo normal (LANL-CN) y en los casos de t(15;17). Las dos mutaciones se han asociado a LANL con leucocitosis y alta infiltración blástica de la médula ósea.

Muchos estudios han encontrado un impacto negativo del FLT-3/ITD en cuanto a la SLE y la S sin afectar a la tasa de RC. Dicha mutación es un factor pronóstico negativo e independiente en la LANL-CN no ocurriendo así en otros subtipos citogenéticos.

El efecto pronóstico de FLT-3/TKD está sujeto a controversia; El estado mutacional del FLT-3 puede cambiar en el momento de la recaída.

**C-KIT:**

Esta mutación se ha identificado con una incidencia particularmente alta en la LANL-CBF y en la LANL con trisomía 4. El 70% de los casos con mutación C-Kit pertenecen a la variante M-2.

La presencia de la mutación C-Kit en la LANL con t(8;21) se asocia con leucocitosis en el momento del diagnóstico.

En la LANL-CBF la presencia del C-Kit D816, se asocia a una alta incidencia de recaídas. La detección de las mutaciones C-Kit en esta leucemia es importante no solo por su significado pronóstico, también tiene implicaciones terapéuticas pues puede ser una diana para los inhibidores tirosin-kinasa.

**RAS:**

Se encuentran en el 5-15% de todos los casos de LANL. En los subgrupos con inv(16), t(16;16) y con inv(3)/t(3;3) la incidencia es del 35 y 27% respectivamente.

**PTPN11:**

Aparece en el 2,6% de los casos de LANL del adulto y en el 35% de la LMMC juvenil.

- **Mutaciones de genes que impiden la diferenciación mieloide:**

**AML-1 o CBFA2 o RUNX1:**

Está situado en la banda 21q22 y es uno de los genes más frecuentemente desregulado debido a translocaciones cromosómicas. Predomina en el subtipo MO en donde está presente en el 15-50% de los casos.

Las translocaciones cromosómicas que afectan al AML-1 dan lugar a genes de fusión como el AML-1/ETO [t(8;21)] o el AML1/MDS1 [t(3;21)] que aparece en los síndromes mielodisplásicos o en la crisis blástica de la LMC.

**CEBPA:**

Está localizado en el cromosoma 19q13.1 y pertenece a una familia de proteínas involucradas en el balance entre proliferación y diferenciación celular. La pérdida de la función CEBPA facilita la leucemogénesis bloqueando la diferenciación granulocítica.

Se han descrito 3 mecanismos de inactivación de CEBPA:

- a.-Disminución de la expresión del CEBPA consecutiva al AML-1/ETO de la t(8;21).
- b.-Supresión de la función CEBPA inducida por BCR/ABL.
- c.-Otras mutaciones genéticas que afectan al gen CEBPA.

Se presenta en el 9% de los casos de LANL y sobretodo en las variantes M1 y M2. Frecuentemente coexpresan CD7, CD34, HLA-DR y CD15.

En 3 de 4 estudios se encontró correlación entre la presencia de mutación CEBPA y mayor SLE y S. Los datos clínicos sugieren resultados favorables con quimioterapia que incluya dosis altas de citarabina.

- **Mutaciones de genes involucrados en el ciclo celular y en la apoptosis**

**NPM-1:**

Está localizado en la región 5q35. Se halla en el 30% de los adultos con LANL “de novo” y con más frecuencia en pacientes mayores.

Se asocia a todos los grupos morfológicos excepto M3 y con más frecuencia en las variantes M4 y M5. También se observa con más frecuencia en los casos de leucocitosis con alta blastosis medular, elevado recuento de plaquetas, sexo femenino y baja expresión de CD34. No se han encontrado mutaciones NPM-1 en los casos de t(8;21), inv(16) o t(15;17). Aparece con frecuencia en los casos de LANL-CN (50%).

Los pacientes con citogenética intermedia NPM-1 positivo y FLT-3/ITD negativo tienen una mejor respuesta a la inducción y mejor SLE y S que los pacientes NPM-1 negativos.

La supervivencia a los 5 años es elevada y similar a los pacientes con LANL-CBF y a los pacientes con LANL-CN que son CEBPA positivos.

**TP-53:**

Se localiza en la región 17p53 y se considera el “guardián del genoma”. Los pacientes con una mutación TP-53 son generalmente resistentes a la quimioterapia y tiene una corta supervivencia. Se da con más frecuencia en la LANL secundaria y en los SMD transformados.

En la tabla 7 está recogido el significado clínico, biológico y pronóstico de las principales mutaciones.

**Table 7. Clinicobiological features and prognostic significance of the main gene mutations detected in AML.**

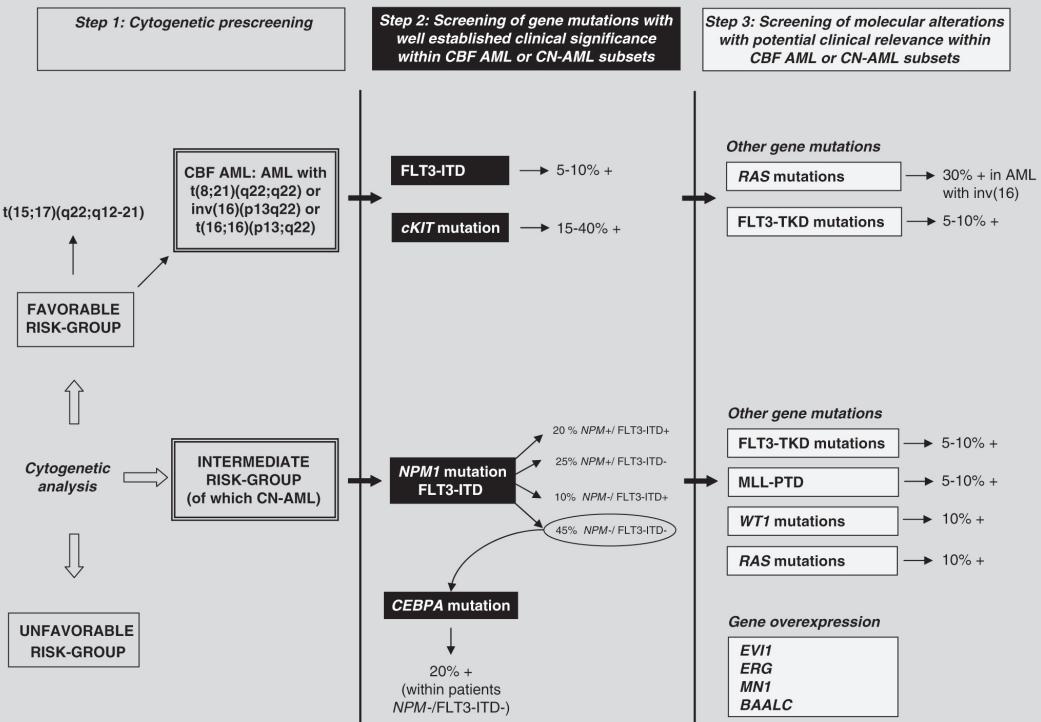
Mutation	Occurrence in AML		Biological-associated features			Association with other molecular abnormalities	History of the disease and clinical features	Prognostic significance
	Adult (%)	Pediatric (%)	Cytogenetic	FAB subtype	High WBC count at diagnosis			
FLT3-ITD	28-33	15	Normal t(15;17) t(6;9)	NS	Yes	Positive with <i>NPM1</i> mutations and <i>PML-RARA</i> Negative with <i>c-KIT</i> and <i>RAS</i> mutations	More often de novo AML	In CN-AML: negative impact: increased RR and CIR worse CRD, EFS, and OS
FLT3-D835	5-10	5-10	Normal inv(16)/t(16;16)	NS	Yes	Positive with <i>CBFB-MYH11</i> and <i>NPM1</i> mutations	More often de novo AML	Still controversial (level of mutant allele may be important)
<i>NPM1</i>	25-35	2-6	Intermediate (normal +++)	All except M3 (M4/M5 ++)	Yes	Positive with <i>FLT3-ITD</i> and <i>WT1</i> mutations Negative with <i>CEBPA</i> mutations	Nearly exclusively de novo AML	In CN-AML: <i>NPM1</i> mutated/ <i>FLT3-ITD</i> -negative patients have significantly better CR rates, EFS, RFS, DFS and OS <i>NPM1</i> mutations have no significant effect on prognosis if associated with <i>FLT3-ITD</i>
<i>CEBPA</i>	4-9	6	Intermediate (normal +++)	M1 and M2 +++, M4 ++	NS	Negative with <i>FLT3-ITD</i> and <i>NPM1</i> mutations	Predominantly de novo AML	Significantly longer CRD and OS
<i>AML1</i>	6-11	6	Normal acquired trisomy 21	MO +++ and other subtypes with trisomy 21	Yes	Positive with <i>FLT3</i> , <i>RAS</i> and <i>p53</i> mutations in non-MO AML	de novo AML and t-AML	NS
<i>N-RAS</i>	10-15	15	inv(16)/t(16;16)	NS	NS	Positive with <i>CBFB-MYH11</i>	NS	NS
<i>K-RAS</i>	5	3	inv(3)/t(3;3)			Negative with <i>FLT3-ITD</i>		
c-KIT D816	2	ND	inv(16)/t(16;16)	M2 +++ and t(8;21)	Yes	Positive with <i>AML1-ETO</i> and <i>CBFB-MYH11</i>	ND	Within CBF AML: higher RR and shorter EFS, RFS and OS, especially for D816 mutation in t(8;21) AML
c-KIT exon 8	6-8		trisomy 4	M4Eo +		Negative with <i>FLT3-ITD</i>		
<i>WT1</i>	10	ND	Normal	ND	ND	Positive with <i>FLT3-ITD</i>	ND	May be associated with induction failure and poor prognosis (needs further investigation)
<i>P53</i>	<10	NS	Unfavorable	ND	NS	Positive with <i>AML1</i> mutations	More often t-AML Older age +++	Significantly shorter OS
<i>PTPN11</i>	2.5	4.5	NS	M5	NS	ND	ND	ND
JAK2	1.5 in de novo AML	ND	Karyotypic aberrations, CBF	ND	ND	Positive with <i>AML1-ETO</i>	ND	ND

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; CBF, core-binding factor; CIR, cumulated incidence of relapse; CN-AML, cytogenetically normal AML; CR, complete remission; CRD, complete remission duration; DFS, disease-free survival; EFS, event-free survival; FAB, French-American-British; ITD, intern tandem duplication; ND, not determined; NPM, nucleophosmin; NS, not significant; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival; RR, relapse rate; t-AML, therapy-related AML; WBC, white blood cell.

#### - Tabla 7 -

En el desarrollo de una LANL se combinan mecanismos que aumentan la proliferación celular (mutaciones tipo I) con otras que bloquean la diferenciación (mutaciones tipo II).

La figura 1, tomada de la revisión de Renneville<sup>(8)</sup>, muestra una guía práctica para el estudio de las mutaciones en la LANL.



**Figure 1** Proposed schema for molecular screening in AML patients in routine practice, depending on a cytogenetic prescreening. Step 1: cytogenetic analysis, including karyotype and FISH analysis for screening of *MLL* rearrangements, is performed. In case of CBF AML or AML with intermediate karyotype, molecular analysis is required to refine prognosis. In the remaining cytogenetic subsets, namely AML with t(15;17) or unfavorable karyotype, molecular analysis is not particularly indicated. Step 2: within CBF AML and AML with intermediate karyotype, mainly CN-AML, screening of gene mutations with well-established prognostic significance is recommended, i.e., *FLT3-ITD* and *c-KIT* mutations, and *FLT3-ITD*, *NPM1* and *CEBPA* mutations, respectively. Step 3: screening of other molecular alterations with potential clinical relevance within CBF AML or CN-AML subsets may help to refine prognosis. The percentages indicated correspond to the average proportion of mutated patients in each subgroup. AML, acute myeloid leukemia; CBF, core binding factor; CN-AML, cytogenetically normal AML; ITD, intern tandem duplication; TKD, tyrosine kinase domain; PTD, partial tandem duplication.

- Figura 1 -

La figura 2, recoge las posibles mutaciones que se pueden presentar en una LANL de cariotipo normal.

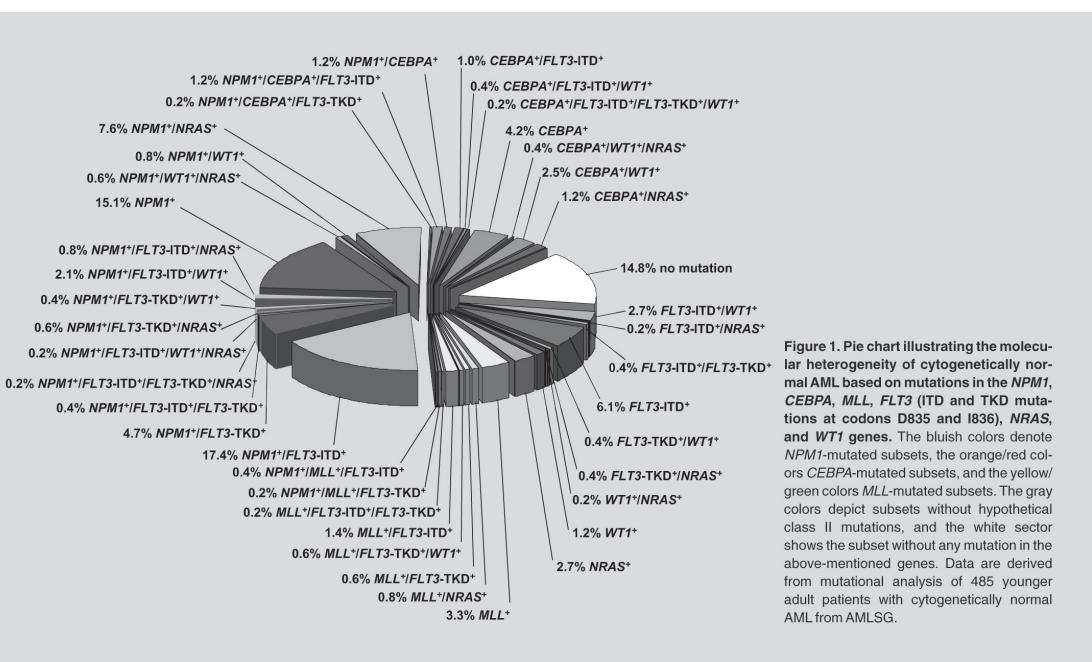


Figure 1. Pie chart illustrating the molecular heterogeneity of cytogenetically normal AML based on mutations in the *NPM1*, *CEBPA*, *MLL*, *FLT3* (ITD and TKD) mutations at codons D835 and I836, *NRAS*, and *WT1* genes. The bluish colors denote *NPM1*-mutated subsets, the orange/red colors *CEBPA*-mutated subsets, and the yellow/green colors *MLL*-mutated subsets. The gray colors depict subsets without hypothetical class II mutations, and the white sector shows the subset without any mutation in the above-mentioned genes. Data are derived from mutational analysis of 485 younger adult patients with cytogenetically normal AML from AMLSG.

- Figura 2 -

Applebaum en 2006 analizó los resultados clínicos en un grupo de 370 pacientes con translocaciones CBF<sup>(9)</sup>. El 53% tenían una inv(16) y el 47% una t(8;21). Los pacientes con t(8;21) eran más jóvenes ( $p=0,056$ ), tenían recuentos de leucocitos más bajos ( $p<0,0001$ ) y con más frecuencia tenían alteraciones citogenéticas adicionales, entre ellas el cariotipo complejo ( $p<0,0001$ ).

El 87% de los pacientes entraron en RC, aunque disminuyó la frecuencia en los pacientes mayores. Con una mediana de seguimiento de 9 años, la S a los 10 años fue de 44%. En el análisis multivariable tuvieron influencia pronóstica la edad, el mayor número de blastos en sangre periférica, la presencia de un cariotipo complejo asociado a la translocación CBF y la t(8;21).

La S también mejoró cuando se utilizó como tratamiento citarabina a dosis altas o fludarabina con citarabina a dosis intermedias o un TPH.

En 2007, Whitman valoró el impacto clínico de la duplicación parcial en tandem del gen MLL en 238 adultos con LANL-CN que fueron tratados sucesivamente con dos protocolos del CALGB. De los 238, 24 pacientes (10,8%) tenían MLL-PTD. No hubo diferencias entre ellos y el resto de los pacientes con cariotipo normal, tanto en la tasa de RC como en la SLE y la S, con una mediana de seguimiento de 4,7 años<sup>(10)</sup>.

Un estudio mucho más amplio e interesante que el anterior comparó el estado mutacional de los genes NPM-1, FLT-3, CEBPA, MLL y N-RAS con el pronóstico clínico en 872 adultos menores de 60 años con LANL-CN<sup>(11)</sup>.

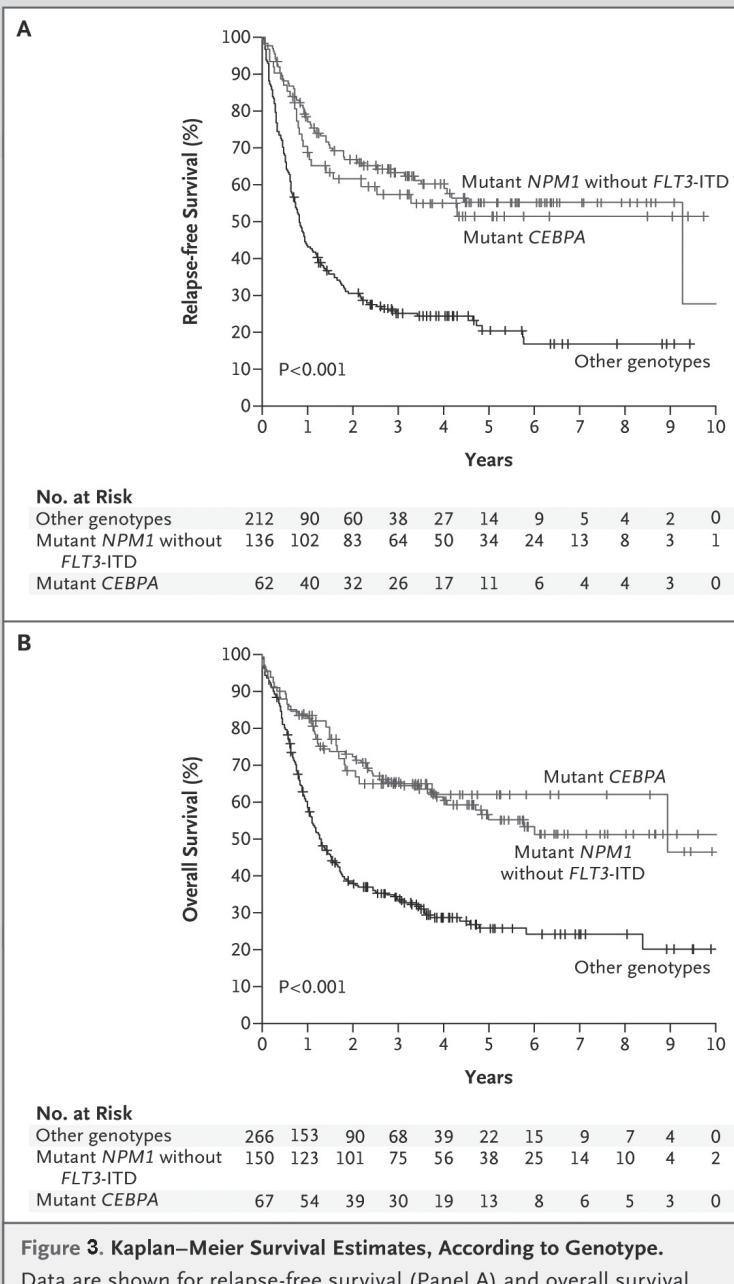
Los pacientes habían entrado en 4 ensayos de tratamiento de la LANL y en cada uno de ellos los pacientes que tenían un hermano HLA compatible, recibió un alo-TPH.

La situación de los pacientes en cuanto a las mutaciones fue la siguiente: NPM-1: 53%; FLT-3/ITD: 31%; FLT-3/TKD: 11%; CEBPA: 13%; MLL-PTD: 7% y N-RAS: 13%.

La tasa de RC fue del 77%. El NPM-1 sin FLT-3/ITD, el CEBPA y la edad joven se asociaron con una mayor tasa de RC.

De los 663 pacientes que recibieron tratamiento postremisión, 150 recibieron un TPH alo emparentado. Se encontraron asociaciones significativas para el riesgo de recaída o de muerte en RC entre el NPM-1 sin FLT-3/ITD (HR: 0,44), el CEBPA (HR: 0,48), el MLL-PTD (HR: 1,56) y la realización de un TPH alo (HR: 0,60). El beneficio del TPH alo se limitó a los grupos FLT-3/ITD positivos y a los grupos FLT3/ITD negativos que eran NPM-1 y CEBPA negativos.

La figura 3 muestra la SLE y la S con arreglo a los diferentes genotipos.



**Figure 3. Kaplan–Meier Survival Estimates, According to Genotype.**

Data are shown for relapse-free survival (Panel A) and overall survival (Panel B). “Other genotypes” is defined as the *FLT3-ITD* genotype and the triple-negative genotype consisting of wild-type *NPM1* and *CEBPA* without *FLT3-ITD*. Tick marks represent patients whose data were censored at the last time they were known to be alive and in complete remission (Panel A) or whose data were censored at the last time they were known to be alive (Panel B).



## 6. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA LANL

Los más significativos son: la edad avanzada, las alteraciones citogenéticas y las mutaciones que ya hemos revisado, el tipo de leucemia ("de novo" o secundaria), la historia de un síndrome mielodisplásico previo y el recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico.

En la tabla 8 de la revisión de *Grimwade* están recogidos los factores citogenéticas y las mutaciones que como ya hemos visto dividen los casos de LANL en 3 grupos pronósticos <sup>(4)</sup>.

**Table 8. Pre-treatment cytogenetic and molecular entities shown to predict disease outcome in multivariable analysis studies conducted in younger adults.**

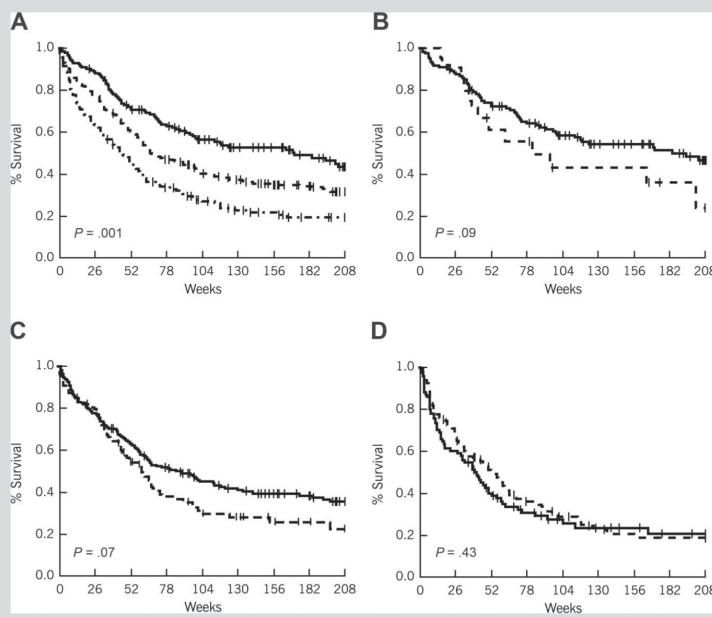
	Cytogenetic/molecular abnormality	Comments
<b>Favorable</b>	t(15;17)(q22;q12~21)/PML-RARA t(8;21)(q22;q22)/RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)/CBFB-MYH11	Irrespective of additional cytogenetic abnormalities
	NPM1 mutant/ FLT3-ITD-, WT1 wild type CEBPA mutant (biallelic, FLT3-ITD-)	
<b>Intermediate</b>	Entities not classified as favorable or adverse	
<b>Adverse</b>	abn(3q) [excluding t(3;5)(q21~25;q31~35)], inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)/EVI-1 expression add(5q), del(5q), -5, -7, add(7q), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11~13;q23), t(9;22)(q34;q11), -17, abn(17p) with other changes Complex (>3 unrelated abnormalities)	Excluding cases with favorable karyotype
	FLT3-ITD	In absence of favorable karyotype. Particularly poor prognosis with high level FLT3-ITD mutant ratio or if FLT3-ITD accompanied by WT1 mutation
	MLL-PTD	

- Tabla 8 -

Otro factor pronóstico importante que se ha descrito recientemente es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento <sup>(12)</sup>. La idea del trabajo de Sekeres es oportuna pues dada la complejidad de los estudios que es necesario realizar en el momento del diagnóstico el tratamiento puede diferirse excesivamente. En el estudio se incluyen 1660 pacientes tratados entre 1994 y 2005 en el hospital Clinic Taussing de Cleveland y en el MD Anderson de Houston (USA). La mediana de edad de los pacientes era de 60 años, la del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento de 4 días; el 45% eran LANL secundarias y la distribución en cuanto al riesgo citogenético fue: favorable 8%, intermedio 66% y desfavorable 26%.

La tasa de RC fue del 67% y la mediana de S de 68 semanas en menores de 60 años y de 33 semanas en los mayores de 60 años.

En el análisis uni y multivariable, el alargamiento del tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento se asoció a una menor tasa de RC y de S en los pacientes jóvenes ( $p < 0,001$  en ambas variables) y no ocurrió así en los pacientes mayores. Los resultados no cambiaron en los diferentes grupos citogenéticos. En la figura 4 están recogidas las curvas de supervivencia según el riesgo citogenético y según el retraso mayor o menor de 5 días en el inicio del tratamiento en los diferentes grupos citogenéticos. El 27% de los pacientes jóvenes iniciaron el tratamiento con un retraso igual o superior a 6 días y en el 41% con 5 o más días de retraso.



**Figure 4. Survival in patients less than 60 years of age by risk group and interval from diagnosis to treatment.** (A) Survival by risk group. ----- indicates favorable (age  $\leq$  40 and de novo AML); - - -, intermediate (age  $\leq$  40 and secondary AML, or age  $>$  40 and de novo AML); and - · - · -, unfavorable (age  $>$  40 and secondary AML). (B) Survival by treatment lag (favorable risk patients). (C) Survival by treatment lag (intermediate risk patients). (D) Survival by treatment lag (unfavorable risk patients). (B-D) ----- indicates less than or equal to 5-day treatment delay; and - - -, more than 5-day treatment delay.

- Figura 4 -

A la vista de los datos anteriores, resulta evidente que la LANL constituye una urgencia terapéutica. Los retrasos más habituales se produjeron en los pacientes ingresados en fin de semana.

En el año 2007, *FJ Giles* aplicó el índice de comorbilidad de Sorror (que como es sabido predice la mortalidad tóxica y la supervivencia en pacientes sometidos a un trasplante alogénico) en un grupo de 177 pacientes afectos de LANL y mayores de 60 años que habían sido tratados en el MD Anderson desde 1999 (13).

La mediana de edad de los pacientes era de 70 años, el 60% tenían un antecedente de un trastorno hematológico, el 34% tenían un antecedente de una enfermedad maligna previa y el 90% tenían una citogenética desfavorable. Los pacientes fueron tratados con Idarrubicina ( $12\text{m}/\text{m}^2/\text{día}$ , 3 días) y Citarabina ( $1,5\text{ g}/\text{m}^2/\text{día}$ , 3 días).

El índice de Sorror fue de 0 en el 22% de los pacientes, de 1-2 en el 30% y de 3 o mayor en el 48%. La tasa de RC en los tres grupos fue del 64%, 43% y 42% respectivamente ( $p= 0,05$ ). La duración de la RC fue similar en los tres grupos. La mortalidad precoz (en los primeros 28 días) fue del 3%, 11% y 29% ( $p<0,001$ ) y las medianas de S de 45, 31 y 19 semanas ( $p=0,04$ ).

Resulta evidente que una mortalidad tóxica de un 29% es excesiva y esto ocurrió en el 48% de los pacientes (índice de 3 o superior).

El grupo del MD Anderson analizó factores pronósticos en un grupo de 998 pacientes mayores de 65 años con LANL o SMD con más de un 10% de blastos que habían sido tratados con quimioterapia intensiva entre 1980 y 2004 (14). La tasa global de RC fue del 45% y la mortalidad en la inducción del 29%.

El análisis multivariable identificó como factores pronósticos negativos en cuanto a la tasa de RC, la mortalidad en los primeros 28 días y la S, los siguientes: la edad igual o mayor de 75 años, cariotipo desfavorable o complejo, mal estado general (ECOG 3 o 4), tratamiento fuera del aislamiento en flujo laminar, duración previa del trastorno hematológico mayor de 1 año y creatinina mayor de  $1,3\text{ mg/dL}$ . Con arreglo a estos factores, los pacientes se dividían en 3 grupos: grupo favorable (20% de los pacientes): sin ningún factor de riesgo; grupo intermedio (50-55% de los pacientes): con 1 o 2 factores de riesgo; y grupo desfavorable (25-30% de los pacientes): con 3 o más factores de riesgo. Los resultados en los diferentes grupos fueron:

Favorable: RC: 60%; mortalidad en la inducción: 10%; S (1 año): 50%

Intermedio: RC 50%; mortalidad en la inducción: 30%; S (1 año): 30%

Desfavorable: RC <20%; mortalidad en la inducción: 50%; S (1 año): <10%



## 7. ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL (EMR)

### CUANTIFICACIÓN POR CITOMETRÍA DE FLUJO (CMF)

Un método muy empleado para la medición de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) es el estudio de inmunofenotipos aberrantes asociados a la leucemia (IAAL) que son muy raros en una médula ósea normal<sup>(15)</sup>. En la tabla 9 están recogidos los IAAL que se suelen expresar en una LANL.

**Table 9. Leukemia-associated Aberrant Immunophenotypes (LAIP) Classification**

LAIP class	Examples
Cross-lineage expression of lymphoid antigens	CD33+CD2+CD34+CD34+CD13+CD19+
Overexpression	HLA-DR++CD33++CD34++CD64++CD4++CD45++
Lack of expression of antigen	HLA-DR-CD33+CD34+
Asynchronous expression of antigens	CD15+CD33+CD34+CD65+CD33+CD34+

- Tabla 9 -

En el estudio de la EMR se cuantifica la proporción de células leucémicas que expresan el IAAL. La sensibilidad de la técnica suele oscilar entre 0,1% ( $10^{-3}$ ) y 0,01% ( $10^{-4}$ ).

En la revisión anterior<sup>(15)</sup> citan un estudio en el que de 89 pacientes, 53 habían entrado en RC. Una tasa de EMR de 0,5% o menor tras la inducción y de 0,2% o menor tras la consolidación separó a los pacientes con una mayor SLE y S. En otro estudio estos niveles fueron del 0,045% y 0,035%.

La tabla 10 recoge 11 estudios en los que se demuestra la utilidad clínica de la CMF para la valoración de la EMR.

**Table 10. Studies Analyzing Prognostic Impact of Flow Cytometrically Quantified MRD.**

Author	Year	No.of cases analyzed	No. of antibodies per tube	Checkpoints	Univariate correlation to outcome	Multivariate correlation
SanMiguel <sup>6</sup>	1997	53	3	I,C	I:RFS,OS;C:RFS,OS	I:RFS;C:RFS
Nakamura <sup>19</sup>	2000	17	2	10moInCR	CRduration	—
Venditti <sup>8</sup>	2000	56	3	I,C	I:-;C:RFS,OS	I:-;C:RFS,OS
SanMiguel <sup>9</sup>	2001	126	3	I	RFS,OS	RFS
Coustan-Smith <sup>20</sup>	2003	46	4	I1,I2	I1:RR,OS;I2:RR,OS	I1:OS;I2:OS
Venditti <sup>18</sup>	2003	31	3	ASCT	RR	RR
Kern <sup>12</sup>	2004	106	3	Day16	CR,EFS,RFS,OS	EFS,RFS
Kern <sup>11</sup>	2004	62	3	I,C	I:RFS,C:RFS,OS	I:RFS,C:RFS
Buccisano <sup>23</sup>	2006	100	3	I,C	I:RR,RFS,OS,C:RR,RFS,OS	I:-;C:RR,RFS,OS
Gianfaldoni <sup>22</sup>	2006	30	ns	Day14	CR	CR
Laane <sup>24</sup>	2006	43	3	I,C	I:RFS,C:RFS	—

I indicates after regeneration following induction; I1, after first induction; I2, after second induction; C, after regeneration following consolidation; ASCT, before autologous stem cell transplantation; Day 16 / Day14, Day 16 / Day 14 after start of induction; RFS, relapse-free survival; OS, overall survival; CR, complete remission; RR, relapse risk; ns, not stated.

- Tabla 10 -



Aunque los momentos para valorar la EMR no son los mismos en todos los estudios, los dos más importantes son tras la inducción y tras la consolidación. Los análisis multivariados demuestran que la detección de células leucémicas por CMF es el mejor indicador pronóstico en cuanto a la SLE y la S.

#### EMR POR PCR CUANTITATIVA

Aunque es un logaritmo menos sensible que la PCR anidada, nos permite una valoración cuantitativa mediante la introducción de controles internos.

Hay tres aspectos importantes a considerar en esta técnica: la ratio en el momento del diagnóstico, la dinámica de reducción de los clones leucémicos y la detección precoz de los clones recidivantes.

Se utilizan como dianas de la PCR los transcritos de los genes de fusión, las mutaciones de genes y la expresión aberrante de genes.

La PCR Cuantitativa mide la expresión de los niveles de m-RNA de los genes leucémicos en relación con los genes de referencia que habitualmente son el ABL o el GUS. El mayor problema es la ausencia de comparabilidad de la ratio gen de fusión/gen de control entre los diferentes laboratorios debido a las numerosas variables que influyen en la técnica.

La mayoría de las muestras para PCR se han obtenido de médula ósea pero recientemente se han demostrado resultados similares en sangre periférica en los casos del PML/RARα y de las leucemias CBF.

##### • CUANTIFICACIÓN DE GENES DE FUSIÓN

Los genes de fusión más frecuentemente cuantificados para la valoración de la EMR son el PML/RAR (para esto habitualmente solo se utiliza la PCR anidada), el AML-1/ETO y el CBFB-MYH11. La cuantificación de estos genes asociados a leucemias de “buen pronóstico” ha demostrado valor pronóstico. También se han publicado resultados similares para el MLL/AF9, el MLL-PTD y el DEK-CAN.

En cualquier caso estas técnicas solo se pueden realizar en el 25% de los pacientes.

##### • MUTACIONES

En el 75% de los casos con LANL-CN se pueden detectar FLT3-LM/ITDm el MLL-PTD, el CEBPA y el NPM-1.

El FLT-3 se presenta en el 40% de las LANL-CN. Es útil para valorar la respuesta al tratamiento, oscilando su sensibilidad entre 1/100 y 1/1.000.

El MLL-PTD está presente en el 10% de los casos de LANL-CN, pero debido a que también se encuentra en las células normales su sensibilidad es baja.

Las mutaciones NPM-1 son las más frecuentes en la LANL-CN; como el m-RNA del NPM-1 se expresa intensamente, las determinaciones son muy sensibles

( $1 \times 10^{-5}$ /  $1 \times 10^{-7}$ ).

##### • SOBREEXPRESIÓN DE GENES

Dado que estos genes se expresan a un nivel basal en células normales nunca son indetectables por lo que la sensibilidad suele ser como mucho de 1/1.000 y de 1/100 la mayoría de las veces.

El WT1 se ha empleado en aquellos casos que no presentan genes de fusión ni mutaciones específicas. El EVI-1 se ha asociado al reordenamiento 3q26 y está presente en el 20% de las LANL. El PRAME se sobreexpresa en el 30-40% de los casos. Se ha analizado de forma paralela al AML-1/ETO

#### ESTABILIDAD DE LOS MARCADORES EN LA RECAÍDA

Los genes de fusión son extraordinariamente estables y aparecen también en las recaídas. Tampoco suelen cambiar el MLL-PTD, el NPM-1 y los WT1 y EVI1. Se ha descrito una mayor inestabilidad para el FLT-3.

#### IMPACTO PRONÓSTICO DE LA PCR CUANTITATIVA

La tabla 11 recoge 17 estudios en los que se ha utilizado la Rq-PCR con diferentes dianas para valorar la EMR.

**Table 11. Studies Analyzing Prognostic Impact MRD Quantified by RQ-PCR.**

Author	Year	Target	Cases	Impact of initial ratio	Relapses observed	Checkpoints	Threshold	Univariate correlation to outcome	Main message	Comparison PB/BM
Buonamici <sup>46</sup>	2002	CBFB-MYH11	21	na	5		<0.12%, >0.25%	Cure I, I2, C: RR	Definition of thresholds that predict for cure or relapse	
Guerrasio <sup>47</sup>	2002	CBFB-MYH11	36	-	7	I, C	I: 100 copies C: 10 copies	I: RR* C: RR*		
Martinelli <sup>82</sup>	2003	CBFB-MYH11	19	na			<12 copies >25 copies	Cure Relapse	Confirmation of thresholds suggested by Buonamici <sup>46</sup>	na
Gallagher <sup>41</sup>	2003	PML-RARA	123	-	22	I, C	0.00001 normalized copies <10 <sup>16</sup> 1%	CRFS, DFS Low RR I: RR* CR:RFS	Risk calculation for different log reductions after consolidation Description of kinetics during follow-up	High correlation; PB slightly less sensitive
Krauter <sup>81</sup>	2003	AML1-ETO CBFB-MYH11	22 15	na						
Scholl <sup>50</sup>	2003	MLL-AF9	8	na						
Schnittger <sup>37</sup>	2003	AML1-RARA AML1-ETO OCBFB-MYH11	121 106 122	OS, EFS OS, EFS OS,EFS	15	I, I2, C	0.003% 0.014% 0.000%	C: OS, EFS C: OS, EFS C: OS, EFS	Combined score of ratio at diagnosis and ratio after consolidation	na na
Viehmann <sup>32</sup>	2003	AML1-ETO	15(P)	na	4	C			Description of kinetics during follow-up	na
Buonamici <sup>83</sup>	2004	AML1-ETO	7	na		I, C			Description of achievement of negativity	na
Leroy <sup>33</sup>	2005	AML1-ETO	21	RFS	6	I, C	I: 3 log C: 5 log	I: RR*, C: RR*	Verification of the combination score suggested by Schnittger <sup>37</sup>	Similar sensitivity
Yoo <sup>34</sup>	2005	AML1-ETO	21	EFS	13	CR, C or SCT	CR: 3 log	D: EFS CR: RFS, EFS		Both predictive for relapse
Weisser <sup>51</sup>	2005	MLL-PTD	44	ns	25	I, I2, C	I: 2 log I2: 2 log C: 2 log	I: OS, EFS I2: OS, EFS C: OS, EFS	Proof of principle, relevance for prognosis	na
Weisser <sup>66</sup>	2005	WT1	116	ns	44	I, I2, C	I2: 2 log C: 2 log	I2: OS, EFS C: OS, EFS	Early detection of relapse possible in 30 of 33 patients	na
Lapillonne <sup>67</sup>	2006	WT1	92(P)	na	11	I, C		I: RR*, OS, EFS C: RR*, OS, EFS	Relevance for prognosis in pediatrics	
Perea <sup>35</sup>	2006	AML1-ETO CBFB-MYH11	2827	na	7 10	I, I2, C	C: 10 copies	I: RR* I2:RR* C: RR*		
Stentoft <sup>36</sup>	2006	AML1-ETO CBFB-MYH11	1113	na		I	I: 2 log	I: EFS	CBFB-MYH11 is relapsing more slowly than AML1-ETO	High correlation
Weisser <sup>70</sup>	2006	EVI1	36	na					Proof of principle	na

P indicates pediatric; D, time of diagnosis; I, after regeneration following induction; I1, after first induction; I2, after second induction; C, after regeneration following consolidation; SCT, after allogeneic stem cell transplantation; Day 16 / Day 14, Day 16 / Day 14 after start of induction; RFS, relapse-free survival; OS, overall survival; CR, complete remission; RR, relapse risk; RR\* comparison of number of relapses; na: not analyzed; ns, not significant.

#### - Tabla 11 -

Es imprescindible la valoración inicial de ratios de AML-1/ETO, CBFB-MYH11 y PML-RARA para poder realizar el seguimiento. En el análisis multivariable estos niveles de tránscritos fueron definidos como los únicos significativos en cuanto a la SLE y la S.

En las leucemias CBF (AML-1/ETO o CBFB-MYH11) una reducción menor de 2 logaritmos tras la inducción se asocia a una menor SLE. En otros estudios se definen otros niveles. Los autores de la revisión consideran que un aumento del tránscribo de más de 1 logaritmo en dos determinaciones con un intervalo de 2-4 semanas es predictivo de recaída.

En la tabla 12 se recogen los diferentes marcadores que pueden utilizarse para valorar la EMR por PCR y su frecuencia en la LANL.

**Table 12. Applicability of Different PCR-Markers for MRD Detection.**

PCR-Marker	Positivity at diagnosis	Positivity in AML with normal and other intermediate karyotypes	Positivity in AML with complex aberrant karyotype
PML-RARA	7-8%	—	—
AML1-ETO	7-8%	—	—
CBFB-MYH11	7-8%	—	—
MLL-AF6	—	—	—
MLL-AF9	—	—	—
MLL-AF10	5%	—	—
MLL-ENL	—	—	—
MLL-ELL	—	—	—
MLL-PTD	6%	10%	2%
FLT3-LM	23%	40%	2%
NPM1	25%	55%	0%
CEBPA	7%	15%	0%
WT1	80%	80%	80%
EVI1	20%	10%	10%
PRAME	30-40%	?	?

- Tabla 12-

#### COMPARACIÓN ENTRE CMF y Rq-PCR:

En la experiencia del autor los resultados son comparables en la mayoría de los casos. De 372 seguimientos realizados por CMF y Rq-PCR, en el 61% hubo concordancia entre las dos técnicas: el 19% fueron Rq-PCR (+) // CMF(-) y en el 20% fueron Rq-PCR (-) // CMF (+).

En general y debido a su alta sensibilidad, la Rq-PCR es mejor para las LANL CBF y la CMF tiene la ventaja de que se puede aplicar a la mayoría de los pacientes.

La elección del mejor método y de los puntos de corte más adecuados requiere de más estudios.

#### OTROS ESTUDIOS DE EMR:

En 2009, Schnitzer valoró la utilidad de la Rq-PCR del NPM-1 para la EMR<sup>(16)</sup>. En este trabajo analizan 1227 muestras extraídas en el momento del diagnóstico y en el seguimiento de 252 pacientes con LANL NPM-1 (+). En 84 pacientes que habían recaído, el estudio de las muestras del diagnóstico y la recaída mostraron mutaciones estables en todos los casos, sugiriendo que esta mutación ocurre muy precozmente y que puede utilizarse para la valoración de la EMR.

En cuanto al pronóstico, los valores de NPM-1 tuvieron un gran valor demostrado en 4 intervalos de seguimiento de los pacientes: de los días 18 al 60, del 61 al 120, del 121 al 365 y después del año. Los niveles superiores al 0,01% fueron discriminativos en cuanto a la SLE (figura 5). En el análisis multivariable demostró que los valores de NPM-1 fueron el factor pronóstico más importante en el tratamiento de primera línea.

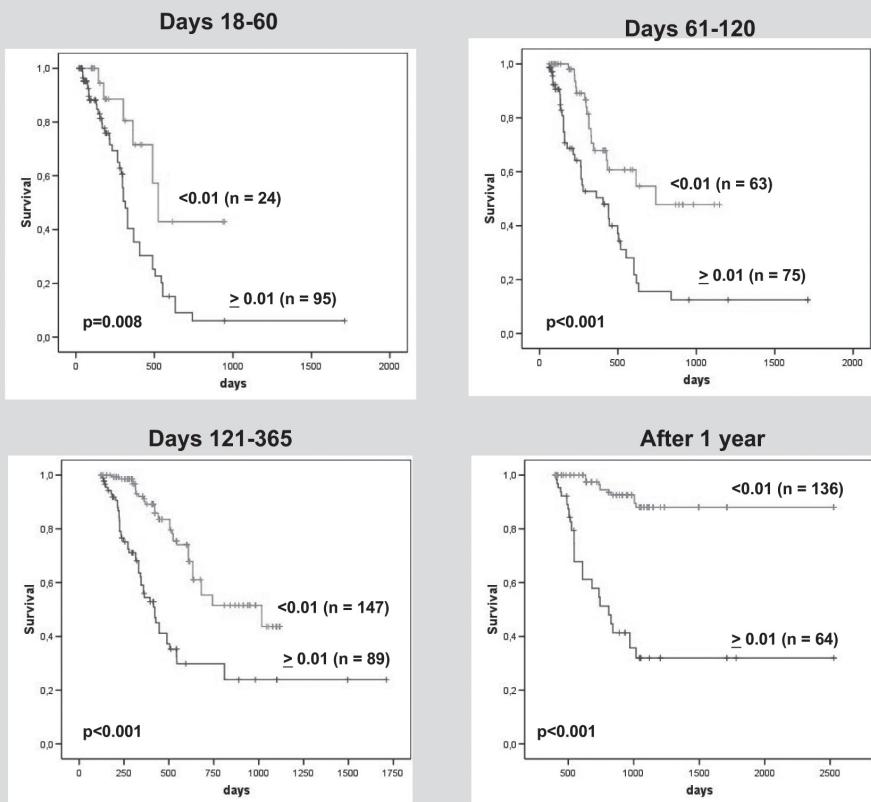


Figure 5. EFS in patients during first-line treatment. Kaplan-Meier plots show prognostically different groups as defined by threshold 0.01%NPM1/ABL expression at different intervals after the start of therapy.

#### - Figura 5 -

Un grupo español valoró la EMR en un grupo de 55 pacientes con citogenética favorable [t(8;21) y inv(16)] (17). Realizaron citometría refluxo (CMF) y Rq-PCR a los 55 pacientes cuantificando AML-1/ETO y CBF beta/MYH11. De los 55, 28 tenían una t(8;21) y 27 una inv(16), incluyendo un caso con la CBFB/MYH11.

Un 31% de los pacientes<sup>(17)</sup> recayeron, 7 en el grupo de la t(8;21) y 10 en el grupo de la inv(16). Midiendo la EMR por CMF al final del tratamiento, fue significativamente diferente en los pacientes recidivados frente a los no recidivados (0,3% frente a 0,08%) ( $p=0,002$ ).

El número medio de copias del tránskrito /abl  $\times 10^4$  fue también diferente tras la inducción: 2385 frente a 122 ( $p=0,001$ ); tras la intensificación: 56 frente a 7,6 ( $p=0,0001$ ); y al final del tratamiento: 75 frente a 3,3 ( $p=0,0001$ ).

Las recidivas fueron más frecuentes en los pacientes con una EMR por CMF  $>0,1\%$  al final del tratamiento que cuando la EMR era menor de 0,1% (incidencia acumulada de recaídas del 67% frente al 21%,  $p=0,03$ ). Utilizando Rq-PCR un nivel mayor de 10 copias al final del tratamiento, se correlacionó con un alto riesgo de recaída (75% frente al 21%). Realizando las dos técnicas a la vez, la concordancia fue del 67%.

Es evidente que la determinación de EMR al final del tratamiento puede ser muy útil para predecir la duración de la respuesta.



## 8. TRATAMIENTO DE LA LANL

### 8.1. MEDIDAS GENERALES

En el momento de iniciar el tratamiento se recomienda hiperhidratación y Alopurinol para evitar el síndrome de lisis tumoral. Cuando existe hiperleucocitosis por encima de 100.000/mm y/o insuficiencia renal y/o datos de síndrome de lisis tumoral se recomienda rasburicasa<sup>(3)</sup>.

La leucemia aguda hiperleucocítica se presenta en el 14% de los casos y conlleva un mayor riesgo de mortalidad precoz (20% frente a 4%). En estos casos se recomienda la administración de Hidroxiurea (50-60 mg/Kg/d) hasta que la cifra de leucocitos descienda por debajo de 10-20.000/mm<sup>(1)</sup>.

El resto de las medidas de soporte son las habitualmente utilizadas en las aplasias prolongadas de nuestros pacientes: aislamiento, aire filtrado (HEPA), soporte transfusional y profilaxis antiinfecciosa. La utilización de G-CSF no disminuye la mortalidad aunque acorta la duración de la neutropenia<sup>(3)</sup>.

No se recomienda la realización de citología del LCR salvo que exista sintomatología. Si existe afectación se recomienda la administración de catarabina (40-50 mg intratecal) 2-3 veces a la semana hasta aclaramiento del LCR. Posteriormente se administran 3 dosis más. Los días de la administración de tratamiento intratecal se recomienda administrar dexametasona (4 mg/8h) para evitar la aracnoiditis<sup>(1)</sup>.

No hay indicación de propiedades del SNC salvo en la LANL Hiperleucocítica.

### 8.2. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES ENTRE 15 y 60 AÑOS:

#### 8.2.1. INDUCCIÓN:

Sigue permaneciendo como tratamiento estándar 3 días de antracíclico (Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup> o Idarrubicina 10-12 mg/m<sup>2</sup> o Mitoxantrone 10-12 mg/m<sup>2</sup>) y 7 días de Citarabina (100-200 mg/m<sup>2</sup> en perfusión EV continua). Con dicho esquema se consigue un 60-80% de RC<sup>(1)</sup>.

La utilización de catarabina a dosis altas en la inducción no aumenta la tasa de RC y sí la toxicidad. No se recomienda la utilización de factores de crecimiento de forma rutinaria<sup>(1)</sup>.

En 1998, una revisión sistemática de ensayos randomizados comparó Idarrubicina y Citarabina con Daunorrubicina y Citarabina en 1052 pacientes incluidos en 5 ensayos<sup>(18)</sup>. La tasa de RC fue superior con Idarrubicina que con Daunorrubicina (62% frente a 53%, p= 0,002). Entre los que entraron en RC hubo menos recidivas con Idarrubicina, pero murieron más pacientes en RC por lo que no hubo diferencias en cuanto a la SLE. La supervivencia a los 5 años fue ligeramente mejor con Idarrubicina (13% frente a 9%; p= 0,03).

El grupo Italiano recomienda utilizar Idarrubicina con Citarabina<sup>(2)</sup>, son partidarios de repetir el mielograma el día 14-16 del tratamiento y si persiste infiltración repetir el ciclo cuanto antes.

El mismo esquema de inducción es recomendado por la guía del Comité Ingles de Estandarización en hematología<sup>(3)</sup>.

En el año 2009 se publicó un estudio randomizado en el que 653 pacientes con edades entre 17 y 60 años y LANL recibieron Daunorrubicina a dosis de 45 mg/m<sup>2</sup> durante 3 días o Daunorrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> 3 días, en ambos casos con Citarabina (100 mg/m<sup>2</sup>/d durante 7 días)<sup>(19)</sup>. Los pacientes con riesgo citogenético intermedio o alto o los que tenían más de 100.000 leucocitos en el momento del diagnóstico recibieron un TPH alogénico si tenían un hermano HLA compatible; los pacientes restantes recibieron un TPH autólogo.

En el análisis por intención de tratamiento, las dosis altas de Daunorrubicina aumentaron significativamente la tasa de RC (70,6% frente a 57,3%; p< 0,001). Tras una mediana de seguimiento de 25,2 meses, la mediana actuarial de S fue también mejor con Daunorrubicina a dosis altas (27,7 meses frente a 15,7 meses; p= 0,003). La mediana de edad de los pacientes era de 48 años. La mortalidad durante la inducción fue del 4,5% con el tratamiento estándar y del 5,5% con las dosis altas de Daunorrubicina. No se beneficiaron de las dosis altas de Daunorrubicina los pacientes con más de 50 años y los pacientes con citogenética desfavorable. Solo 17 pacientes del grupo de tratamiento estándar y 19 del grupo de las dosis altas llegaron a recibir un TPH alogénico.

Los casos de LANL refractaria primaria tienen un especial mal pronóstico, pues la quimioterapia no puede curar a estos pacientes. Algunos estudios retrospectivos de TPH muestran supervivencias de un 20-30% en estos pacientes con un TPH alogénico.



### 8.2.2. TRATAMIENTO POST-REMISIÓN:

Siguen teniendo vigencia los resultados de Mayer<sup>(20)</sup> con Citarabina a dosis altas. Conviene recordar que los beneficios se obtuvieron para las LANL CBF y con menor intensidad para las LANL-CN, no así con la LANL de citogenética desfavorable.

El tratamiento de mantenimiento no se administra en general en la actualidad<sup>(1)</sup>.

El transplante autólogo se considera una opción terapéutica para los pacientes con citogenética favorable o intermedia, no así para los casos de citogenética desfavorable<sup>(1)</sup>.

El transplante alogénico se asocia a una menor tasa de recaídas aunque sigue siendo un problema la mortalidad tóxica<sup>(1)</sup>. En este sentido es muy importante la valoración de las comorbilidades, como hemos visto en el trabajo de Sorror<sup>(12)</sup>.

El *Grupo Internacional de Expertos Europeos*<sup>(1)</sup> realiza las siguientes recomendaciones adaptadas al riesgo cito-genético y molecular:

- **LANL Favorable:** Recomiendan el esquema de Mayer para los pacientes con LANL CBF, para los pacientes NPM1 (+) FLT3/ITD (-) y las CEBPA. Los casos de LANL-CBF con leucocitosis o con mutaciones KIT pueden tratarse con un TPH alogénico, sobretodo si el riesgo del trasplante es bajo.
- **LANL intermedia:** Para los restantes pacientes con LANL-CN (intermedio I) y los pacientes con cariotipos inter-medios II (ver tabla 4) se recomienda el TPH alogénico sobretodo cuando el riesgo es intermedio o bajo.
- **LANL desfavorable:** el TPH alogénico de donante relacionado es el tratamiento de elección, aunque los resulta-dos parecen ser similares con donantes no emparentados.

El *Grupo Italiano*<sup>(2)</sup> realiza las siguientes recomendaciones:

- Trasplante alogénico de donante emparentado compatible en casos de citogenética desfavorable con menos de 55 años y sin comorbilidades severas.
- Realizan la misma indicación en casos de citogenética intermedia, excepto en pacientes NPM1(+) FLT3(-), con menos de 40 años y sin comorbilidades.
- Recomiendan TPH alogénico de donante no emparentado en pacientes de alto riesgo citogenético o respuesta lenta, menores de 30 años. En estos casos se pueden considerar además otras fuentes de progenitores.
- Valorar un TPH con acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes de alto riesgo citogenética mayo-res de 55 años o menores con comorbilidades. El mismo grupo indica el trasplante autólogo cuando no se tiene donante. Recomienda realizarlo en los seis meses posteriores a la consecución de la RC, recogiendo las CPSP tras la última consolidación.

El *Grupo Inglés*<sup>(3)</sup> recomienda quimioterapia de consolidación en los casos de citogenética favorable, dejando el TPH como alternativa para la recaída. En los casos de citogenética desfavorable ofrecer el TPH alogénico de donante familiar idéntico. También lo recomiendan en los casos de riesgo intermedio pero formando parte de un estudio. Consideran polémico el papel del autotrasplante y recomiendan realizarlo en el contexto de un estudio. R. Rowe<sup>(21)</sup> cita también el estudio de Mayer<sup>(20)</sup>. Considera indicado el TPH alogénico tanto con donante empa-rentado como no emparentado en los casos de citogenética desfavorable. También recomienda el TPH en los casos de citogenética intermedia con los dos tipos de donante, salvo los casos NPM1(+)FLT3(-), en los que no recomienda el TPH con donante no emparentado. No lo considera indicado si la citogenética es favorable, excepto si es C-KIT (+).

En el año 2005, el *grupo CALGB* publicó un estudio<sup>(22)</sup> en el que 474 pacientes con LANL “de novo” fueron tratados con Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup>/d x3) y Citarabina (200 mg/m<sup>2</sup>/d x 7) entrando en RC 342 (72%).

De los que entraron en RC, 309 fueron randomizados entre 3 ciclos ARA-C (3 gr/m<sup>2</sup> días 1,3 y 5) y 1 ciclo de ARA-C (mismas dosis) seguido de Ciclofosfamida y Etopósido, seguido de un tercer ciclo con Mitoxantrone y Diaziquona.

Todos eran menores de 60 años. Tras una mediana de seguimiento de 8,3 años, la mediana de Supervivencia de todos los pacientes fue de 2,8 años. La mediana de SLE fue de 1,1 años en el grupo de la Citarabina y de 1 años en el grupo que recibió los tres esquemas ( $p=0,66$ ). La citogenética fue el único factor pronóstico en ambos grupos.

El tratamiento post-remisión de la LANL fue valorado también por un *grupo finlandés* en 1998<sup>(23)</sup>. Incluyeron



248 pacientes en edad comprendida entre 16 y 66 años (mediana de edad de 46 años) y LANL “de novo”; Tras recibir el tratamiento de inducción con DAT (Daunorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup>/d x3 días, Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup>/d x9 días y Tioguanina 150 mg/m<sup>2</sup>/d x9 días) los pacientes que estaban en RC tras 2 ciclos eran randomizados en dos grupos: en uno de ellos los pacientes recibían dos ciclos de quimioterapia con M-Amsa y dosis altas de ARAC y Daunorrubicina y dosis altas de ARAC y el segundo grupo además de lo anterior recibía 4 ciclos más de quimioterapia (2 con Aclararrubicina+VP16+Vincristina+Prednisona y 2 ciclos con Citarabina+Daunorrubicina+M-Amsa+Prednisona).

Tras una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 68 meses no hubo diferencias significativas ni en la SLE (21 meses frente a 17 meses) ni en la Supervivencia (43 meses frente a 39 meses) entre las dos ramas. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la mortalidad tóxica.

El Grupo Cooperativo Alemán publicó en 2003 un estudio randomizado que incluía 832 pacientes con LANL “de novo” con edades comprendidas entre 16 y 82 años (24). Los pacientes fueron tratados de entrada con TAD (Tioguanina, Citarabina y Daunorrubicina), 1 ciclo de HAM (dosis altas de ARAC y Mitoxantrone) y un segundo ciclo de TAD de consolidación. A partir de este momento fueron randomizados en dos grupos:

- A) Mantenimiento con TAD modificado, mensual durante 3 años.
- B) Consolidación intensiva con HAM mensual durante 8 ciclos.

La mediana de SLE fue de 19 meses con mantenimiento (con un 31,4% de pacientes libres de recaída a los 5 años) frente a 12 meses sin mantenimiento (con un 24,7% de los pacientes libres de enfermedad a los 5 años) ( $p=0,01$ ). La SLE con mantenimiento fue superior en los pacientes de citogenética desfavorable, edad mayor de 60 años, LDH alta y porcentaje de blastos, en médula, superior al 40% el día 16 del tratamiento ( $p= 0,006$ ). No mejoró los resultados del grupo sin factores pronósticos negativos. Llama la atención que el 69% de los pacientes tuvieron un resultado de cariotipo desconocido.

#### 8.2.2.1. Transplante Autólogo:

Se sigue considerando una opción terapeútica para los casos con citogenética favorable o intermedia, no así para los casos de citogenética desfavorable <sup>(1)</sup>.

El Grupo Italiano recomienda su realización en los primeros 6 meses tras la consecución de la remisión completa, sin más demora, recogiendo las células progenitoras tras la última consolidación<sup>(2)</sup>.

El Comité Inglés considera polémico el papel del transplante autólogo y recomienda que debe de realizarse en el contexto de un ensayo clínico <sup>(3)</sup>.

En el año 2004 se publicó un interesante meta-análisis que comparó la eficacia del transplante autólogo con la quimioterapia no mieloablativa o con la abstención terapéutica tras el tratamiento de inducción <sup>(25)</sup>. Para ello eligieron los estudios prospectivos que randomizaron a los pacientes con LANL en 1<sup>a</sup> RC que no podían recibir un transplante alogénico por carecer de donante en las dos alternativas terapéuticas, autotransplante y quimioterapia o abstención terapéutica. Dos revisores valoraron independientemente los estudios en cuanto a su realización y validez y recogen la SLE y la S a los 48 meses o el punto más cercano al mismo. Identificaron 587 estudios potencialmente relevantes, 36 fueron analizados detalladamente y al final se eligieron 6 estudios para el meta-análisis.

Se incluyeron pacientes entre 15 y 55 años de edad, con un total de 1.044 pacientes; en 5 estudios se randomizaron entre transplante autólogo (ATPH) y quimioterapia no mieloablativa y en un estudio entre transplante autólogo y abstención terapéutica (tras 2 ciclos de consolidación)

Los pacientes que recibieron un ATPH tuvieron una superior SLE (ratio 1,24;  $p=0,006$ ) pero una S similar (ratio 1,01;  $p=0,86$ ). La mortalidad por el tratamiento fue significativamente más alta en el grupo del transplante (10,9% frente a 4,4%) y al revés sucedió con la tasa de recaídas (44% frente a 58%) ( $p<0,001$ ).

Dos factores pudieron influir en que el aumento de SLE no se reflejara en un aumento de la Supervivencia: el 14% de los pacientes que recayeron tras una quimioterapia no mieloablativa tuvieron una RC mantenida tras un transplante autólogo o alogénico y en segundo lugar, los pacientes que recibieron un ATPH tuvieron un 6,45% más de muerte por toxicidad estando en RC.

#### 8.2.2.2. Transplante Alogénico:

Como ya hemos recogido antes, el TPH-alo se recomienda en los casos de citogenética intermedia o desfavorable, sobretodo cuando el riesgo de toxicidad en el paciente es bajo o intermedio<sup>(1) (2) (3)</sup>. Ya hemos comentado también como son excluidos de la indicación los casos de cariotipo intermedio con NPM-1(+) /FLT3(-) y se incluyen los casos de citogenética favorable que son C-KIT (+) <sup>(21)</sup>.



Un aspecto importante a considerar es el de la mortalidad tóxica relacionada con el TPH-alo. En este sentido, *Gratwohl* investigó en 2009 si el índice de riesgo del EBMT establecido para el TPH-alo en la leucemia mieloide crónica podría ser útil para el TPH-alo en otras enfermedades hematológicas<sup>(26)</sup>.

En el análisis incluyó 56.505 pacientes (16113 con LANL), 41545 con TPH de hermano HLA compatible y 14960 de DNE. Tras comprobar la significación estadística de las diferentes variables, aplicaron la puntuación recogida en la tabla 14.

Risk Factor	Score Point
<b>Age of the patient, y</b>	
<20	0
20-40	1
>40	2
<b>Disease stage*</b>	
Early	0
Intermediate	1
Late	2
<b>Time interval from diagnosis to transplant, mo†</b>	
<12	0
>12	1
<b>Donor type</b>	
HLA-identical sibling donor	0
Unrelated donor	1
<b>Donor-recipient sex combination</b>	
All other	0
Donor female, male recipient	1

HLA indicates human leukocyte antigen.

\* See text for the definitions according to main disease category; does not apply for patients with severe aplastic anemia (score0).

† Does not apply for patients transplanted in first complete remission (score0).

- Tabla 13-

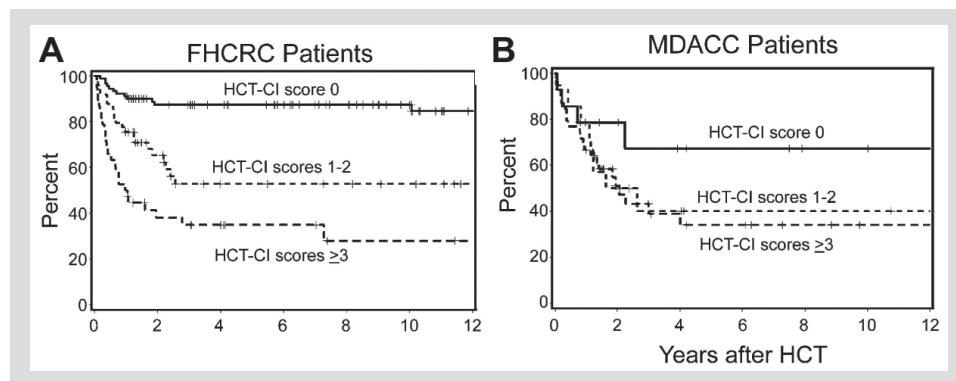
La S a los 5 años descendió del 71% (puntuación 0) al 24% (puntuación 6 y 7). La mortalidad relacionada con el trasplante aumentó del 15% (puntuación 0) al 47% (puntuación 6 y 7).

Estos valores se repitieron en todas las enfermedades y tanto en el trasplante convencional como en el de acondicionamiento de intensidad reducida.

La distribución por puntuaciones de los 16.113 pacientes de LANL fue la siguiente: 0 puntos-8%; 1-23%; 2-26%; 3-25%; 4-14%; 5-8%; 6 y 7- 2%. En dicha enfermedad el riesgo de muerte por toxicidad se dividió en tres grupos: bajo riesgo (0-1 puntos), riesgo intermedio (2-3 puntos) y alto riesgo (4-5 puntos).

En el año 2007 *Sorror* valoró la eficacia de su índice en comparación con otros dos índices pronósticos en pacientes con LANL en primera RC que recibieron un TPH-alo<sup>(27)</sup>. La serie estaba constituida por 177 casos del FHCRC y 67 casos del MD Anderson. El índice de Sorror tuvo una mejor sensibilidad y reproductibilidad que los otros dos índices en ambas cohortes.

La distribución de la puntuación por las comorbilidades fue de 0 puntos: 51%, 1-2 puntos: 28% y 3 o más puntos: 21% en el grupo del FHCRC y de 0 puntos: 21%, 1-2 puntos: 21% y 3 o más puntos: 58% en el grupo del MD Anderson. La figura 6 muestra la supervivencia de las dos series con arreglo a los 3 grupos pronósticos.

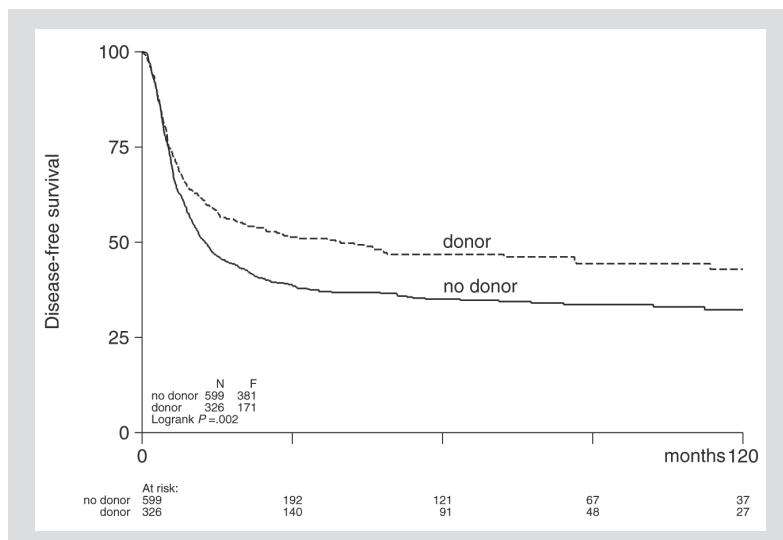


- Figura 6 -

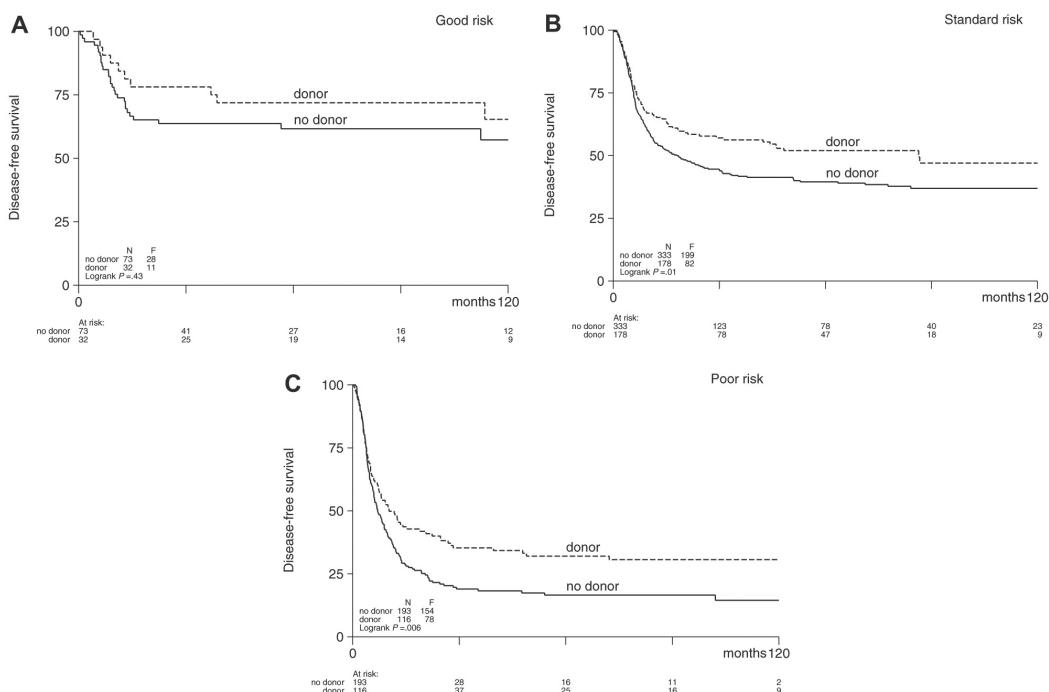
Con el fin de valorar la eficacia del TPH-alo en el tratamiento de la LANL en RC, el grupo HOVON y el Grupo Suizo estudiaron el pronóstico de los pacientes en 3 estudios según tuvieran o no un donante compatible<sup>(28)</sup>. Entre 1987 y 2004, 2.287 pacientes entraron en los tres estudios de los cuales 1.032 (45%) entraron en RC. Todos eran menores de 55 años y candidatos a un TPH alógenico.

Del grupo anterior, 326 pacientes (32%) tuvieron un donante compatible, 599 (58%) no tuvieron donante y en 107 pacientes (10,3%) no existía información. El TPH se realizó en el 82% de los pacientes que tenían donante compatible. La incidencia acumulada de recaídas fue del 32% frente al 59% según tuvieran o no donante compatible ( $p<0,001$ ) y la mortalidad relacionada con el tratamiento fue del 21% frente al 4% en ambos grupos ( $p<0,001$ ). La SLE fue significativamente mejor en el grupo que tenía donante (48% frente a 37%) ( $p<0,001$ ). Realizando un análisis por grupos de riesgo citogenético, la SLE fue mejor en los grupos intermedio ( $p=0,01$ ) y de alto riesgo ( $p=0,003$ ) con donante compatible; no hubo diferencias en el grupo de citogenética favorable.

Las figuras 7 y 8 muestran la influencia en la SLE de la existencia de un donante globalmente (figura 7) y en los diferentes grupos citogenéticos (figura 8). Este beneficio no se demostró en los pacientes mayores de 40 años (figura 9).

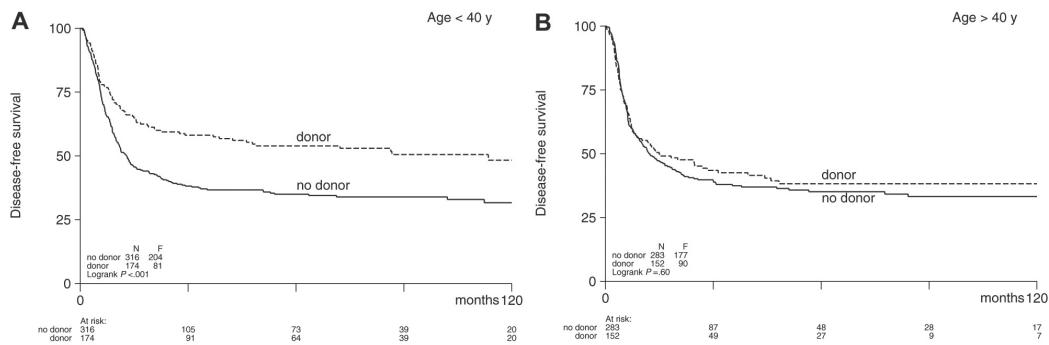


- Figura 7 -



**Figure 8.** Actuarial disease-free survival of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission according to risk category and donor availability. (A) Good risk ( $P = .43$ ), (B) intermediate risk ( $P = .01$ ), (C) poor risk ( $P = .006$ ).

- Figura 8 -



**Figure 9.** Actuarial disease-free survival of patients with acute myeloid leukemia in first complete remission according to age category and by donor availability.

- Figura 9 -



En dicho trabajo realizaron también un meta-análisis de sus resultados junto a los de los *grupos del MRC, de la EORTC y del grupo francés BGMT*. La existencia de un donante dio lugar a un beneficio significativo de la S del 12% en todos los pacientes con LANL en RC a excepción de los pacientes con citogenética favorable. La influencia de la edad también fue evidente en el meta-análisis.

En el año 2009 se publicó un meta-análisis con el objetivo de cuantificar la SLE y la S relacionada con el TPH-alo en la LANL en primera RC, globalmente y para los grupos citogenéticos bueno, intermedio y malo<sup>(29)</sup>. Para ello realizaron una revisión sistemática y un meta-análisis de los ensayos prospectivos publicados para valorar la eficacia del TPH en primera RC frente a otras terapéuticas.

La primera búsqueda seleccionó 1712 artículos. Se seleccionaron estudios que incluían pacientes adultos randomizados entre TPH-alo o no según la existencia de un donante y que proporcionaran la SLE y la S por análisis de intención de tratamiento. Los datos fueron extraídos por dos revisores independientes.

Fueron analizados globalmente 24 ensayos y 6007 pacientes; 3.638 pacientes fueron analizados según el riesgo citogenético. Los pacientes habían sido introducidos en los estudios entre 1981 y 2006.

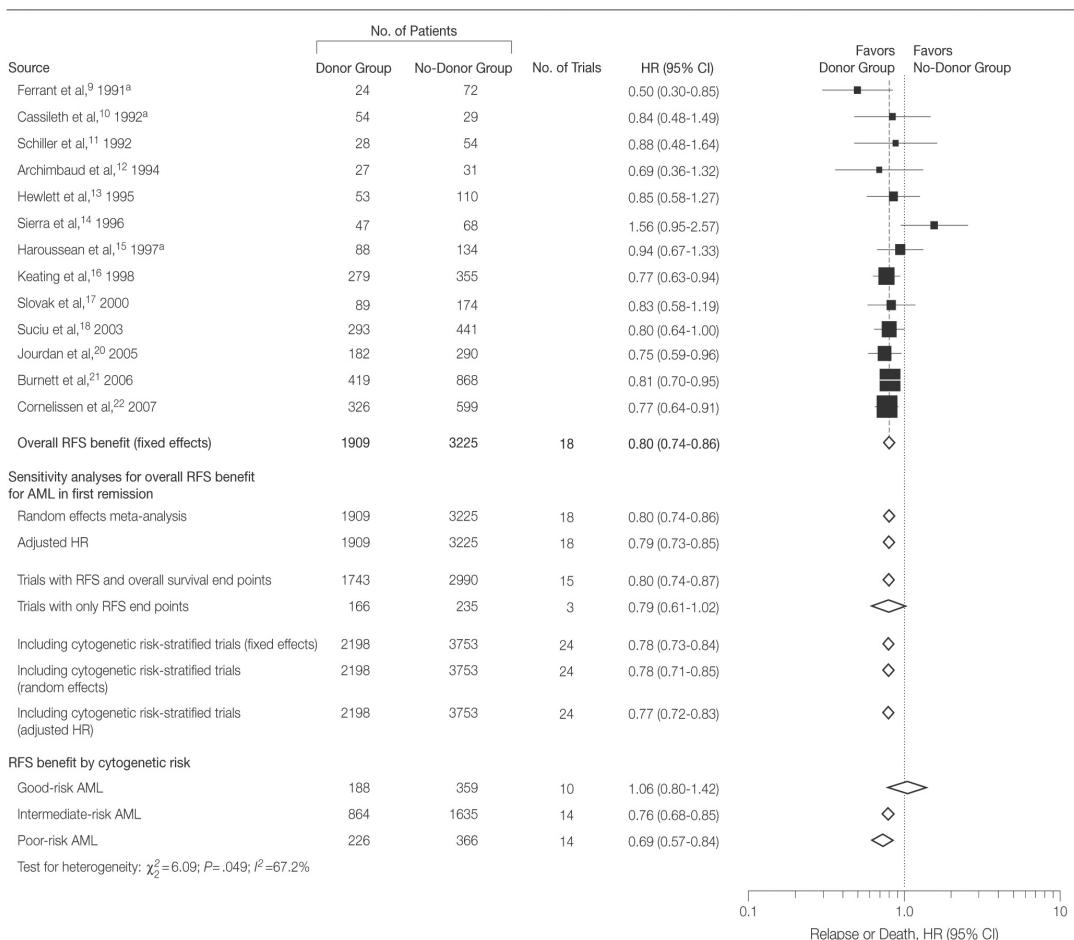
El HR para la recidiva o muerte en el grupo del TPH-alo fue de 0,80. Hubo un beneficio significativo en cuanto a la SLE en el grupo de alto riesgo (HR: 0,69), riesgo intermedio (HR: 0,76) pero no en el grupo de bajo riesgo (HR: 1,06).

El HR para la muerte en el grupo del TPH-alo fue de 0,90. Se produjo una mejoría significativa en la S en el grupo de alto riesgo (HR 0,73), riesgo intermedio (HR 0,83) pero no en el grupo de bajo riesgo (HR: 1,07).

Las tablas 15 y 16 recogen los datos de SLE y S. La Supervivencia a los 5 años para los grupos intermedio y de alto riesgo aumentó del 45% al 52% y del 20% al 31% respectivamente con el TPH-alo.



## Relapse-Free Survival (RFS) Benefit of Allogeneic SCT for AML in First Complete Remission



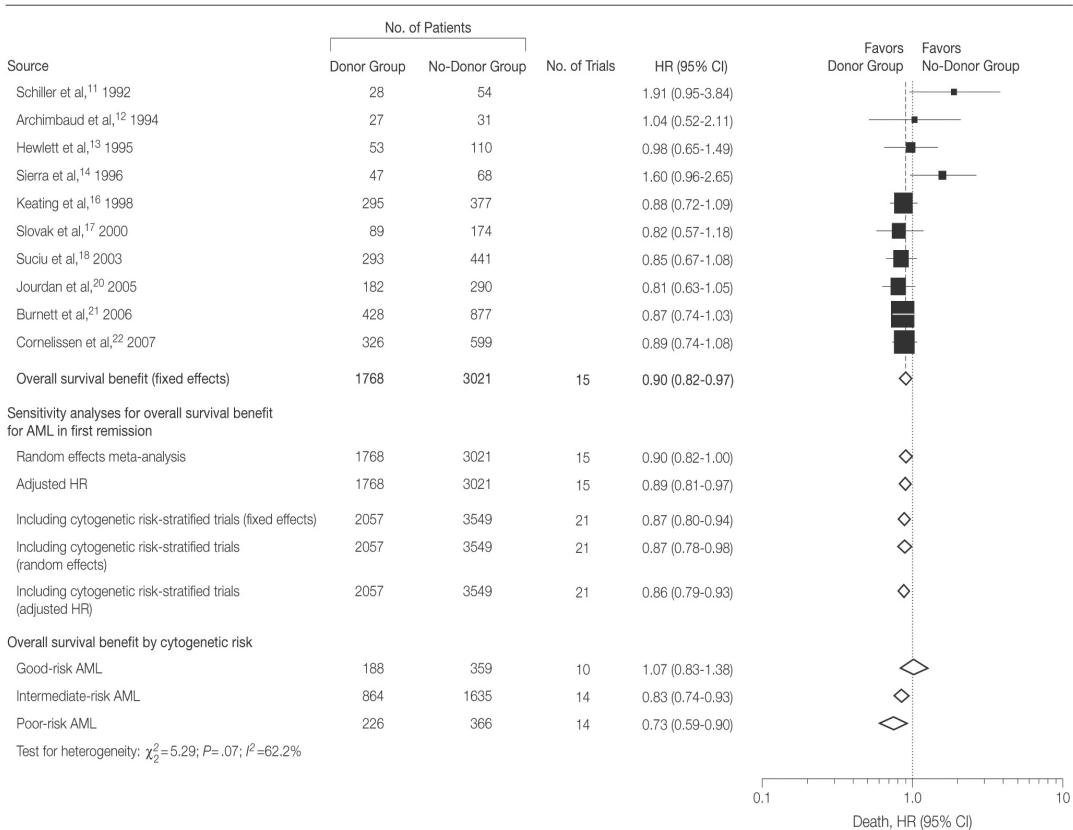
Black rectangles indicate summary effects estimates (hazard ratios [HRs]) for individual study reports. Sizes of data markers are proportional to the study weights. Error bars indicate 95% confidence intervals (CIs). AML indicates acute myeloid leukemia; RFS, relapse-free survival.

<sup>a</sup>Studies only reporting RFS end points.

- Tabla 14 -



## Overall Survival Benefit of Allogeneic SCT for AML in First Complete Remission



Black rectangles indicate summary effects estimates (hazard ratios [HRs]) for individual study reports. Sizes of data markers are proportional to the study weights. Error bars indicate 95% confidence intervals (CIs). AML indicates acute myeloid leukemia.

- Tabla 15 -



### **8.3. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS:**

#### **8.3.1. INDUCCIÓN:**

En la revisión del *Comité de Expertos*<sup>(1)</sup> afirman que en los pacientes de 60-74 años con un ECOG menor de 2 y sin comorbilidades, se consigue una tasa de RC de alrededor del 50% con esquemas estándar y con una tasa de muerte en aplasia o por otras causas menor del 15%.

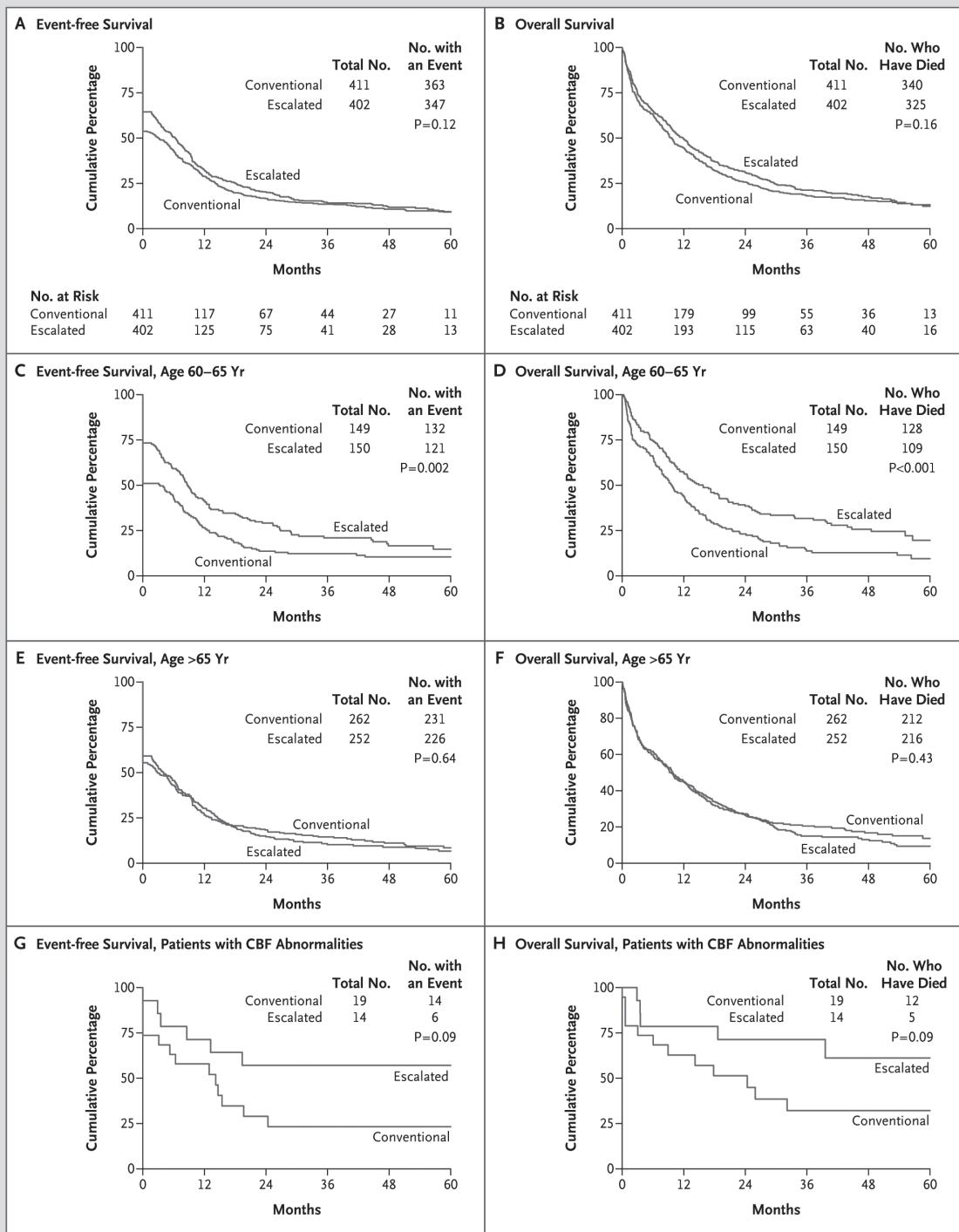
Cuando la citogenética es desfavorable, la RC disminuye al 30% y la S es menor del 5%. Ya hemos visto como el retraso de inicio del tratamiento no influye en el pronóstico como sucede en los pacientes jóvenes<sup>(12)</sup>.

El Comité Inglés (que recuerda que el 70% de los pacientes en el Reino Unido tiene más de 60 años), recomienda quimioterapia intensiva en pacientes con 60-70 años, ECOG 0-2, leucocitosis menor de 100.000, funcionamiento orgánico normal y ausencia de citogenética desfavorable.

J. Rowe comenta en el programa educacional del ASH de 2009, que los pacientes mayores sin comorbilidades deben de recibir el tratamiento estándar, pues las reducciones de dosis empeoran los resultados<sup>(21)</sup>.

En el año 2009 se publicó un trabajo en el que 813 pacientes entre 60 y 83 años con LANL o AREB con un IPI > 1,5, fueron randomizados entre Daunorrubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/d x3 o 90 mg/m<sup>2</sup>/d x3, en ambos casos con Citarabina (200 mg/m<sup>2</sup>/d x7)<sup>(30)</sup>. La tasa de RC fue del 64% con las dosis altas de Daunorrubicina y del 54% con las dosis convencionales ( $p=0,0002$ ). La toxicidad fue similar en ambos esquemas, con una mortalidad tóxica del 11% y del 12%.

La Supervivencia fue similar entre los 2 grupos, aunque la tasa de RC fue claramente superior en el grupo de pacientes de 60-65 años (73% frente a 51%) con significación estadística; lo mismo sucedió en este grupo en cuanto a la SLE y la S (figura 10).

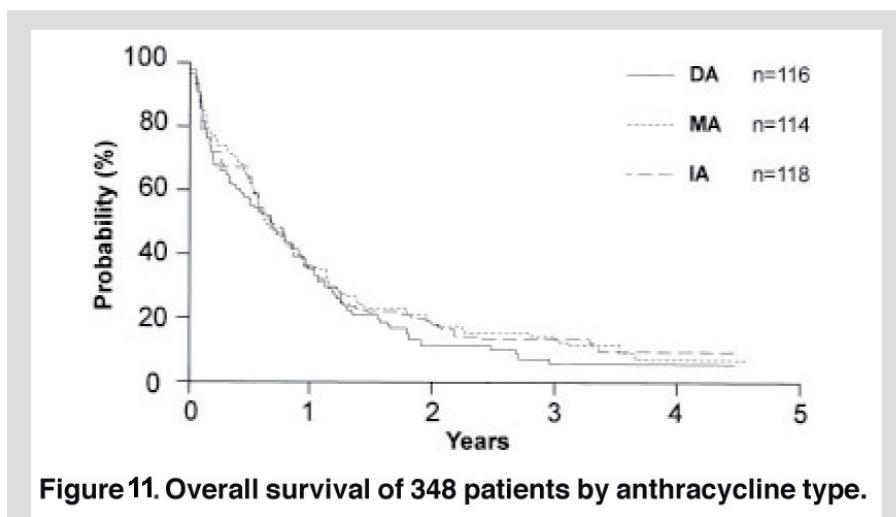


- Figura 10 -



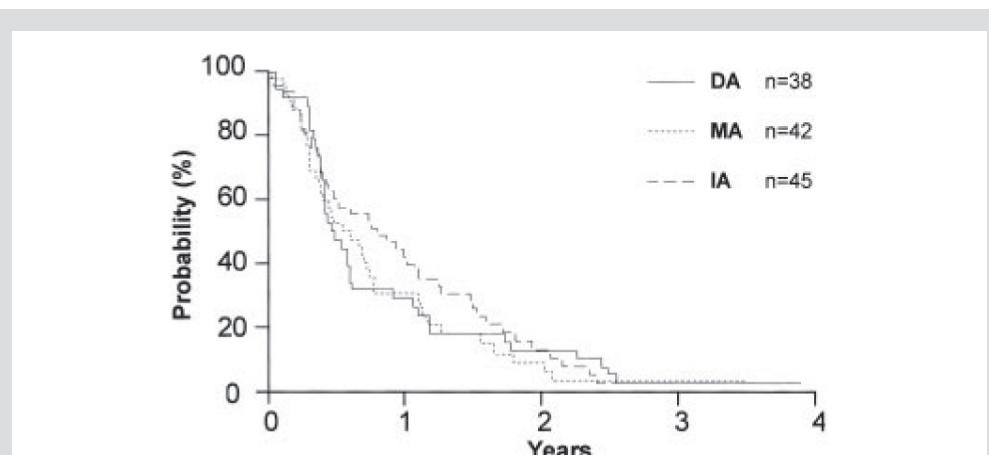
Un estudio en fase 3 valoró tres esquemas de inducción y la adición de GM-CSF en 362 pacientes mayores de 55 años<sup>(31)</sup>. Los esquemas fueron Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup>/d x3), Mitoxantrona (12 mg/m<sup>2</sup>/d x3) o Idarrubicina (12 mg/m<sup>2</sup>/d x3), en ambos casos con Citarabina (100 mg/m<sup>2</sup>/d x7).

Los resultados no mostraron diferencias en cuanto a la tasa de RC, la SLE y la toxicidad. Tampoco existieron diferencias entre el GM-CSF y el placebo. Las figuras 11, 12 y 13 muestran la S y la SLE con los tres antraciclicos y la S con o sin GM-CSF.



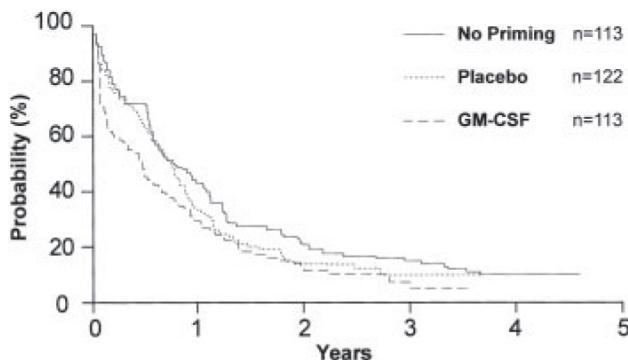
**Figure 11. Overall survival of 348 patients by anthracycline type.**

- Figura 11 -



**Figure 12. Disease-free survival by anthracycline type for the 125 patients in complete remission.**

- Figura 12 -

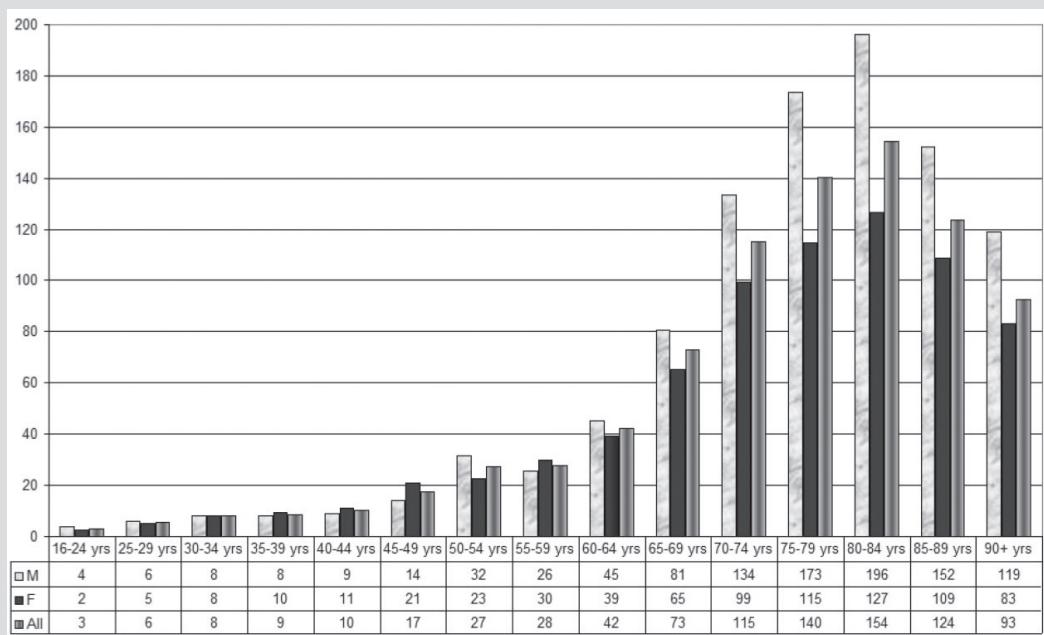


**Figure 13. Overall survival of 348 eligible patients by priming.** “No priming” represents the cohort of patients who entered the study before initiation of the priming randomization.

- Figura 13 -

En este apartado, el trabajo más interesante publicado en los últimos años corresponde al *Registro Sueco de leucemias agudas*<sup>(32)</sup>. Dicho registro recogió el 98% de los pacientes con LANL (exceptuando las M3) diagnosticados entre 1997 y 2005 (2767 pacientes); recogió el estado general, si recibieron tratamiento intensivo o no, la tasa de RC y la Supervivencia con una mediana de seguimiento de 5 años.

La mediana de edad era de 72 años y la mayor incidencia se dio en pacientes entre 80 y 85 años. La figura 14 recoge la incidencia con arreglo a la edad y el sexo.

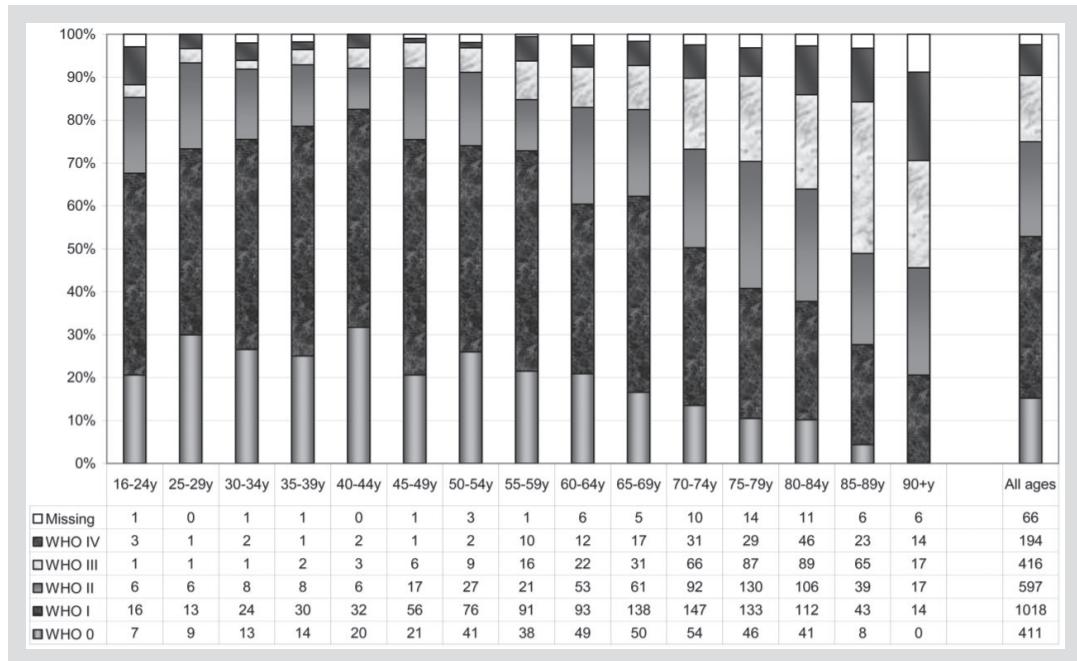


- Figura 14 -



De los 293 cariotipos recogidos en una región, la distribución fue la siguiente: 1% favorable; 69% intermedio y 25% de alto riesgo. De 193 cariotipos analizados en otra región en pacientes mayores de 60 años, la distribución fue: 4% favorables, 69% intermedios, 20% de alto riesgo y 7% desconocido. El 24% fueron casos de LANL secundaria y el 4% en relación con un tratamiento previo.

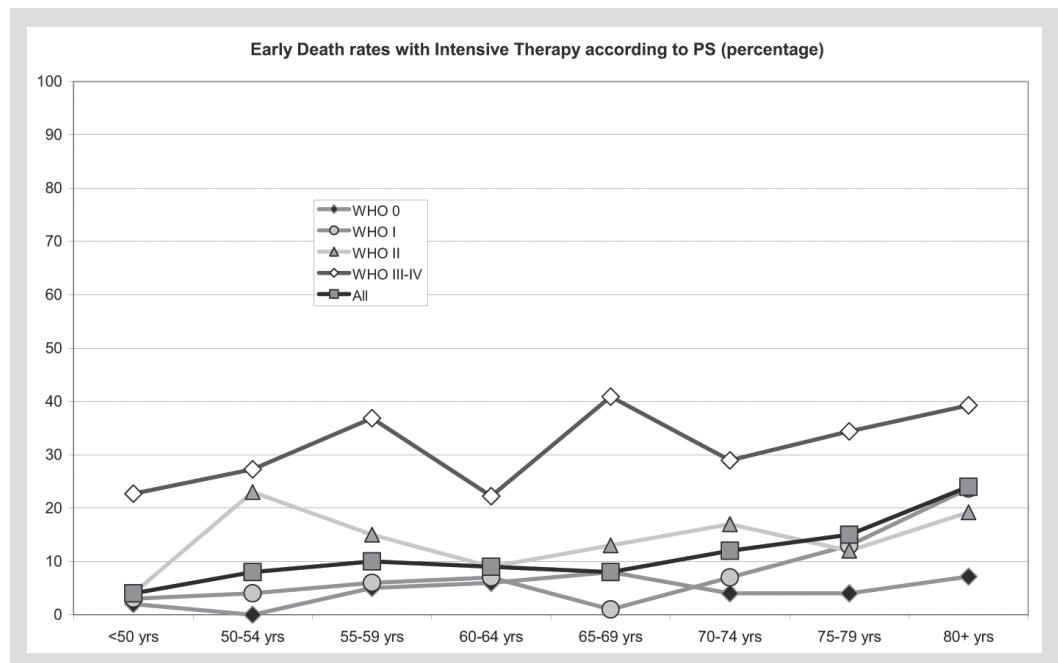
La mitad de los pacientes tenían un ECOG de 0-1 en el momento del diagnóstico. El mejor estado general se dio en el grupo de pacientes de 40-44 años, disminuyendo después de forma progresiva (figura 15).



- Figura 15 -

El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento intensivo disminuyó con la edad, siendo del 98% en los menores de 50 años, del 67% en los pacientes de 70-74 años, del 45% en los pacientes de 75 a 79 años y del 23% en los pacientes entre 80 y 84 años. La tasa de RC fue del 65% en los casos de LANL “de novo” y del 41% en los casos de LANL secundaria.

La mortalidad precoz en los 30 primeros días del tratamiento dependió del ECOG y de la edad. Los pacientes mayores con ECOG bajo **tuvieron una baja mortalidad precoz, mientras que los pacientes con ECOG altos tuvieron una elevada mortalidad precoz en todas las edades**. La figura 16 recoge la mortalidad precoz en relación con la edad y el ECOG. La mortalidad precoz fue considerablemente más baja en todas las edades con tratamiento intensivo ( $p<0,001$ ).



- Figura 16 -

Los pacientes supervivientes (mediana de observación de 5 años) tenían una mediana de edad al diagnóstico de 53 años. La Supervivencia en relación con la edad en los pacientes habitualmente seleccionados en los ensayos (LANL “de novo”, ECOG 0-2 y sin comorbilidades) fue muy superior al resto de los pacientes (tabla 17)

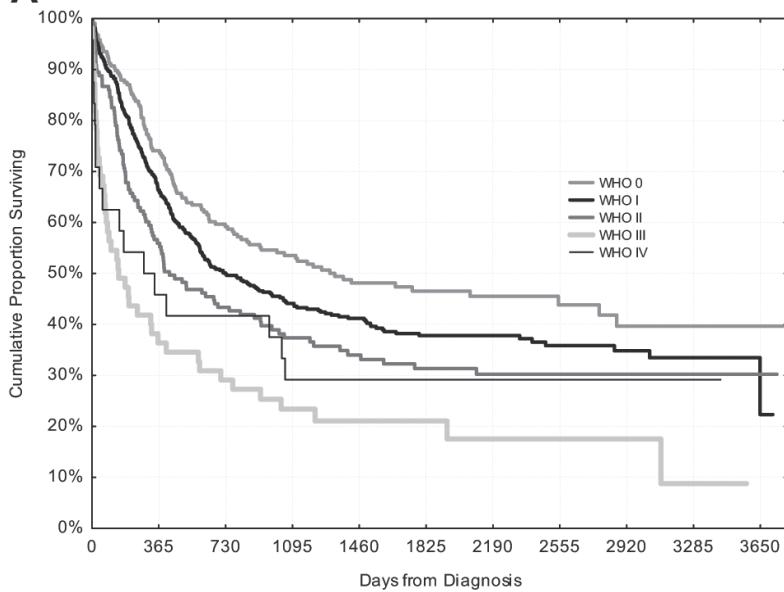
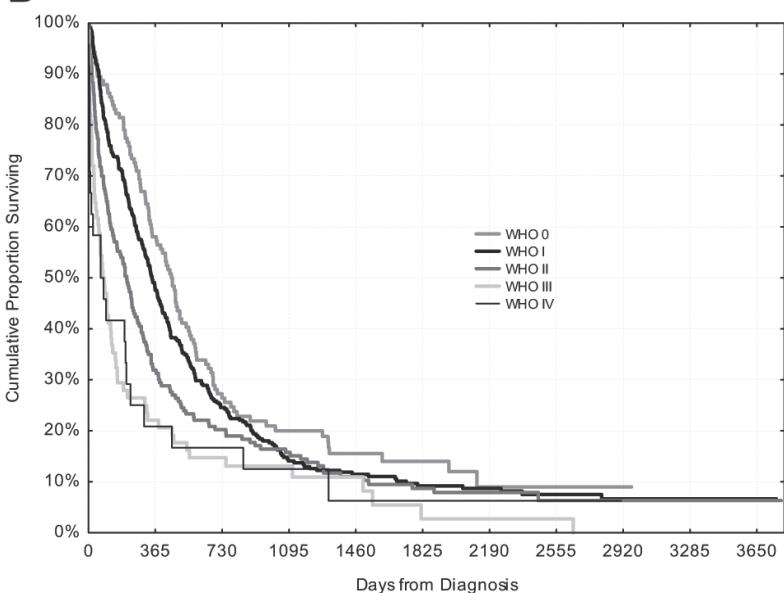
**Table 16. Median overall survival.**

Age,y	All		Selected		Proportion Selected/all%	OS ratio Selected/all
	n	OS	n	OS		
16-55	554	1119	434	2546	78	2.3
56-65	437	359	275	562	63	1.6
66-75	738	184	341	385	46	2.1
76-89	968	80	178	189	18	2.4
Total	2697	196	1228	500	46	2.3

Median overall survival in days according to age for all patients versus those selected for de novo AML, fit for intensive treatment, and PS0-II.

- Tabla 16 -

La Supervivencia en los pacientes con tratamientos intensivos es mucho menor en los ECOG altos, aunque siempre se encuentran supervivientes a largo plazo (figura 17).

**A****B**

**Figure 17. Overall survival according to WHO/ECOG performance status, only patients fit for intensive treatment.** Patients younger than 65 years (top, n = 864) and 65 to 79 years (bottom, n = 711).



Al analizar el tratamiento encontraron una variación en la proporción de pacientes que recibían tratamiento intensivo entre las 6 regiones de Suecia. Esta variación fue máxima en el grupo de 70-79 años. Analizaron esta cohorte separando 3 grupos según el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento intensivo: alto porcentaje (75%), porcentaje intermedio (58%) y bajo porcentaje (41%). Los grupos fueron comparables en el resto de los factores pronósticos. La S a los 2 años fue del 50%, 21% y 24% respectivamente ( $p<0,001$ ) y a los 5 años del 13%, 5% y 1% respectivamente ( $p<0,001$ ). En la tabla 18 recogen las características de los pacientes con LANL en Suecia.

**Table 17. Summary of important features of AML in elderly (APL excluded).**

#### **AML in the elderly**

##### **Epidemiology**

The median age of adult AML patients is 72 y, and the mean age is 68 y; similar for males and females.

AML has a peak incidence at 80-84 y.

Males over 70 years have a higher incidence than females of the same age.

At least 70% of patients up to age 80 have a performance status of 0-II.

One-fourth of the AML patients have a previous hematological disease.

The proportion of secondary AML is largest in ages 70-74, when one-third have a previous hematological disease.

##### **Clinical**

Most patients up to age 80 benefit from standard intensive treatment.

Standard intensive treatment decreases rather than increases early death rate.

Complete remission is achieved with intensive treatment in at least half of the patients up to age 75, and in patients with good performance status up to age 80.

Complete remission is less frequently achieved in secondary AML as compared to de novo AML, but early death rates are similar.

Performance status is more predictive for early death rate than age.

Long-term survival may be achieved also in patients with initial poor performance status.

Selection criteria commonly used for inclusion into clinical studies have a major impact on reported outcome.

##### **From previous studies**

Patients in remission from AML require less supportive care and hospitalization and have a better quality of life than patients during palliation.

##### **Interpretation**

Remission, even if of short duration, is a reasonable aim also in elderly patients with AML.

Most patients up to age 80 should be considered for standard intensive treatment.

New treatments should be compared to standard intensive treatment, also in elderly.

- Tabla 17 -



### 8.3.2. TRATAMIENTO POST-REMISIÓN:

El Comité Inglés concluye que en este grupo de pacientes no se conoce el mejor tratamiento post-remisión ni el valor de las consolidaciones intensivas<sup>(3)</sup>. Como tratamiento paliativo recomienda la catarabina a dosis bajas.

Un grupo cooperativo francés<sup>(33)</sup> randomizó 416 pacientes con LANL de 65 años de edad o mayores entre Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup>/d x4 días) o Idarrubicina (9 mg/m<sup>2</sup>/d x4 días) ambos con Citarabina (200 mg/m<sup>2</sup>/d x7 días). Los pacientes que entraron en RC fueron a su vez randomizados entre consolidación ambulatoria con 6 ciclos mensuales de Daunorrubicina (45 mg/m<sup>2</sup> x1 día) o Idarrubicina (9 mg/m<sup>2</sup> x1 día) y catarabina (60 mg/m<sup>2</sup>/12h x5 días) o bien una repetición exacta del tratamiento de inducción.

La tasa de RC fue del 57%, con una mortalidad en la inducción del 10%. No hubo diferencias entre los dos tipos de antraciclinas. La HR a favor de la randomización ambulatoria fue de 1,5 para la SLE ( $p=0,05$ ) y de 1,59 para la S ( $p=0,04$ ).

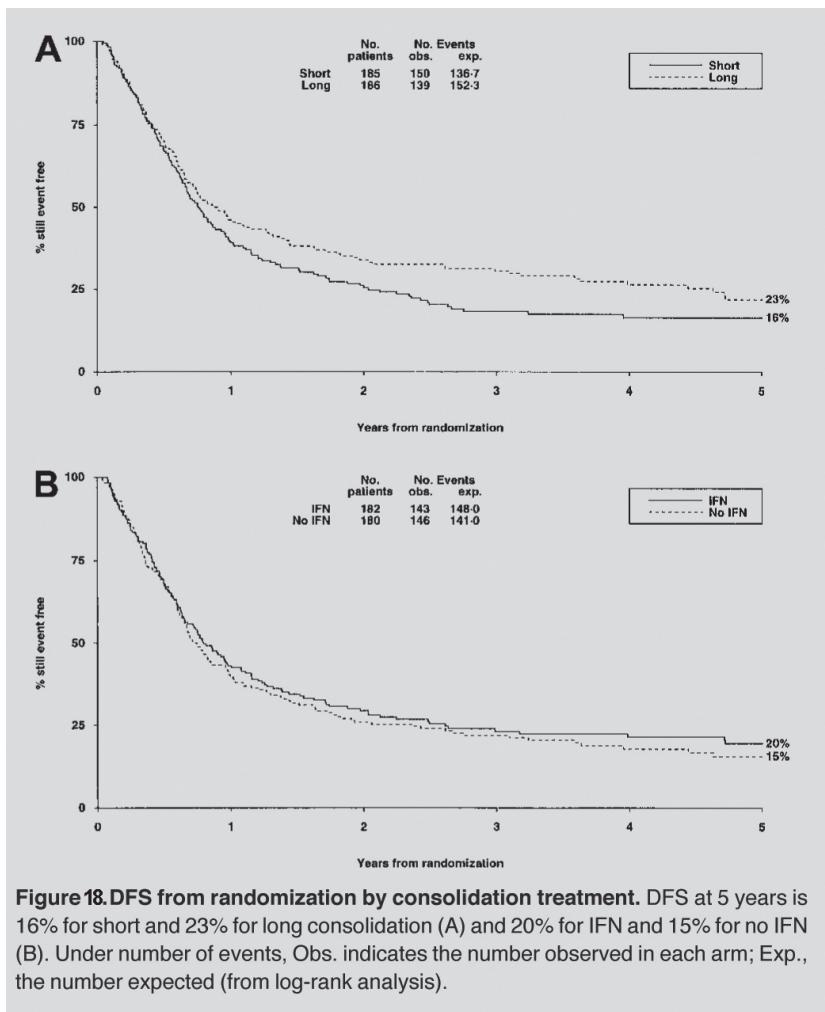
La Supervivencia a los 2 años fue del 56% en el grupo de tratamiento ambulatorio y del 37% en el grupo de la consolidación intensiva ( $p=0,03$ ). La incidencia acumulada de muerte en RC fue del 5% en el tratamiento intensivo y del 0% con consolidación ambulatoria.

El Grupo Inglés del MRC randomizó 1.314 pacientes mayores de 56 años entre DAT (Daunorrubicina, Citarabina, Tioguanina) (régimen 3x10), ADE (Citarabina, Daunorrubicina, Etopósido) (régimen 10x3x5) y MAC (Mitoxantrone, Citarabina) (régimen 2x5)<sup>(34)</sup>.

Los pacientes en RC tras dos ciclos reciben un ciclo de consolidación con DAT (2x7) y luego fueron randomizados entre abstención terapéutica e Interferon o una larga consolidación con CVAP (Ciclofosfamida, Vincristina, Citarabina y Prednisona), DAT y CVAP con Interferón.

La tasa de RC fue significativamente mejor con DAT: 62% con DAT, 50% con ADE y 55% con MAC, sin diferencias en cuanto a la supervivencia.

No hubo diferencias entre los dos tratamientos post-remisión, ni en cuanto a la tasa de recaídas (16% frente a 23%) ni en cuanto a la Supervivencia (23% frente 22%). Las figuras 18 y 19 recogen la SLE y S con ambos tratamientos post-remisión.

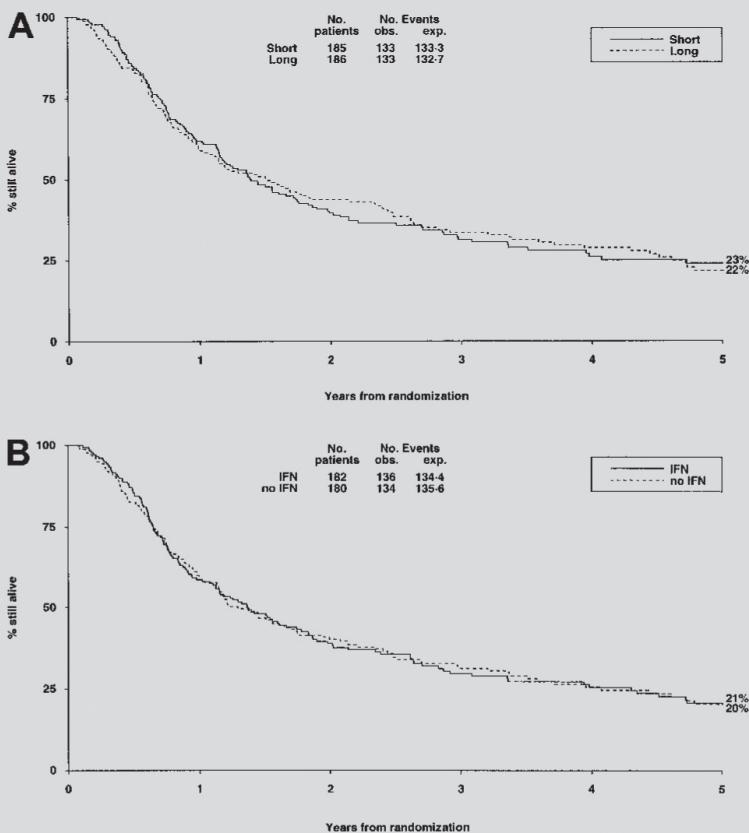


**Figure 18. DFS from randomization by consolidation treatment.** DFS at 5 years is 16% for short and 23% for long consolidation (A) and 20% for IFN and 15% for no IFN (B). Under number of events, Obs. indicates the number observed in each arm; Exp., the number expected (from log-rank analysis).

- Figura 18 -



1308 GOLDSTONE et al



**Figure 19. Survival from randomization by consolidation treatment.** Survival at 5 years is 23% for short and 22% for long consolidation (A) and 21% for IFN and 20% for no IFN (B).

- Figura 19 -

#### 8.3.2.1. Transplante alogénico:

Dada la elevada mortalidad tóxica de este procedimiento, conviene tener en cuenta aquí la utilidad práctica de los dos índices pronósticos que ya han sido comentados previamente<sup>(26)(27)</sup>.

En el año 2008, el *Grupo Alemán* estudió la influencia del tipo de donante (emparentado o no emparentado, y el grado de compatibilidad) en la supervivencia de los pacientes sometidos a TPH-alo<sup>(35)</sup>. Para ello incluyó los datos de 368 pacientes que habían sido transplantados entre 1995 y 2005, todos mayores de 50 años y con una mediana de edad 57 años. En el 72% de los casos el acondicionamiento había sido de intensidad reducida. El análisis multivariable reveló que la situación de la enfermedad en el momento del TPH (RC o más avanzada) ( $p < 0,001$ ) y el riesgo citogenético ( $p < 0,001$ ) predijeron una mayor SLE y Supervivencia. Ni el tipo de donante ni el grado de compatibilidad tuvieron influencia en la SLE ni en la Supervivencia. Tampoco tuvieron influencia en la incidencia y severidad de la EICH. (Tabla 18).

**Table 18. Graft-Versus-Host Disease.**

Graft-Versus-Host Disease	Unrelated Donor													
	All Patients		Matched Sibling		Mismatched Related		Matched		Possibly Matched		Partially Matched		Poorly Matched	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Acute</b>														
Patients assessed	368		168		12		51		68		45		24	
Clinical grade														
0-I	220	59	105	62.5	7	58	36	71	37	54	22	49	13	
II	72	20	31	18.5	2	17	8	16	16	24	8	18	7	
III-IV	76	21	32	19	3	25	7	14	15	22	15	33	4	
<b>Chronic</b>														
Patients assessed	270*		124		10		42		51		27		16	
None	158	59	72	58	4	40	29	69	32	63	11	41	10	
Limited disease	55	20	25	20	3	30	8	19	8	16	8	30	3	
Extensive disease	57	21	27	22	3	30	5	12	11	22	8	30	3	

\*Seventy-one patients died before day +100 or had a follow up of less than 100 days; chronic GVHD was not assessed in these patients; from 27 patients data on chronic GVHD were incomplete.

- Tabla 18 -

La Supervivencia al año, 2 años y 5 años fue del 49%, 40% y 32%. En los donantes familiares fue del 45%, 37% y 33% y en los no emparentados del 51%, 37% y 30% respectivamente.

### 8.3.2.2. Transplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR):

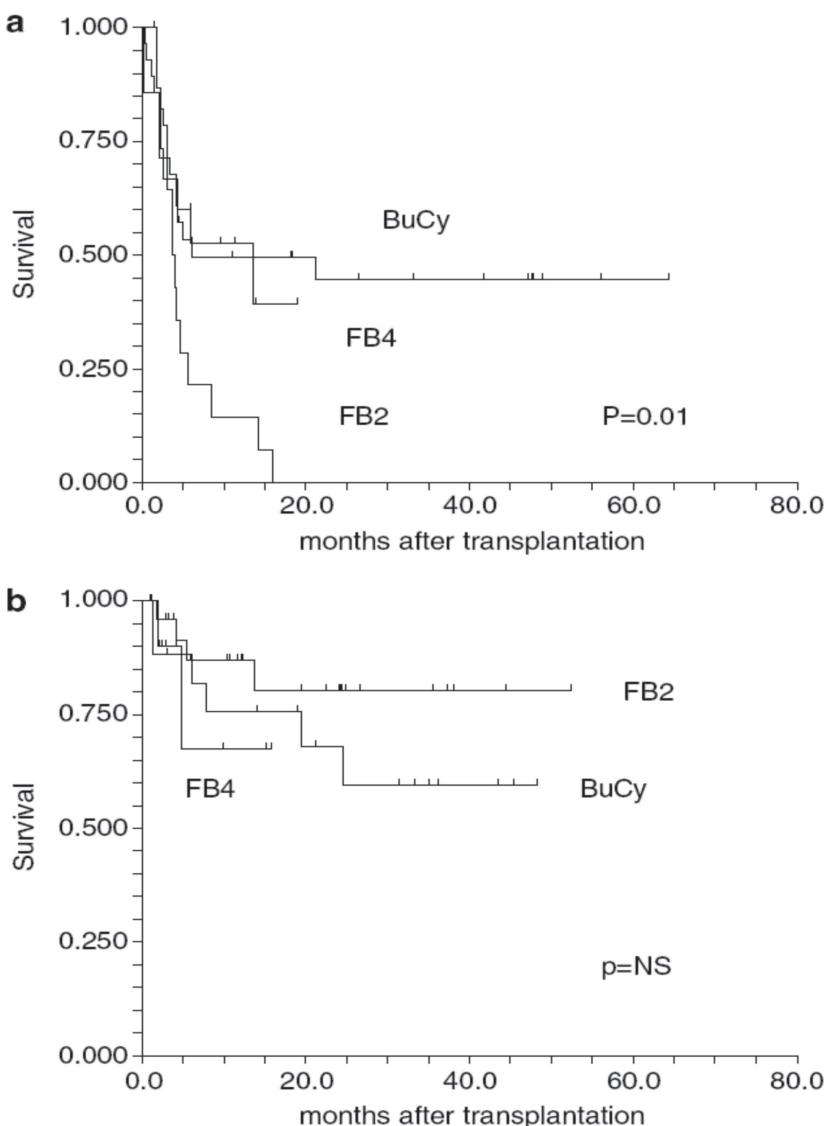
SJ Forman, en el programa educacional de la reunión de ASH 2009, recomienda la realización del TPH-alo de AIR en pacientes mayores en primera RC careciendo de utilidad en situaciones más avanzadas<sup>(36)</sup>.

En el año 2006, y con el fin de valorar la eficacia de la intensidad de dosis, analizaron los resultados del TPH-alo en 112 pacientes consecutivos afectos de LANL/SMD<sup>(37)</sup>. De los 112, 45 recibieron un acondicionamiento mieloablativo (Busulfán 12,8 mg/Kg EV y Ciclofosfamida) y 67 pacientes recibieron un AIR: FB2 (Fludarabina y Busulfán 6,4 mg/Kg) en 41 pacientes o FB4 (Fludarabina y Busulfán 12,8 mg/Kg) en 26 pacientes.

La Supervivencia a los 2 años fue del 50%, 49% y 47% respectivamente con los tres esquemas, con una mediana de seguimiento de 22 meses. La mortalidad tóxica fue más alta con el esquema mieloablativo; al revés sucedió con la tasa de recáidas.

En el análisis multivariable, la presencia de enfermedad activa en el momento del TPH-alo fue la variable más significativa en cuanto a una menor Supervivencia (HR: 4,5, p=0,0001). Cuando la enfermedad estaba en RC, los tres acondicionamientos tuvieron un pronóstico similar.

Los pacientes con enfermedad activa, quimiorresistentes y con más de un 10% de blastos en el momento del TPH tuvieron una Supervivencia del 45% con BuCy mientras que no sobrevivió paciente alguno con Flu-Bu a dosis reducidas (FB2). La figura 20 recoge la supervivencia de los pacientes con enfermedad activa y en RC con los diferentes esquemas.



**Figure 20** Kaplan–Meier analysis of overall survival (OS) after stem cell transplantation (SCT) by disease status at SCT. (a) Patients with active disease at SCT ( $n=58$ ). Patients given ivBuCy ( $n=28$ ) had a better survival rate than patients given reduced dose intensity ( $n=14$ ,  $P=0.01$ ). Patients given FB4 ( $n=16$ ) had a better short-term outcome, but follow-up is still short. (b) Patients with disease in remission at SCT ( $n=54$ ). Patients had similar outcome with the different regimens with a nonstatistically significant trend for better outcome with a reduced dose intensity.

- Figura 20 -



El grupo del *MD Anderson* valoró prospectivamente la realización de un TPH-AIR en pacientes de más de 50 años con LANL de citogenética desfavorable<sup>(38)</sup>. De 259 pacientes, con una mediana de edad de 65 años, 99 entraron en RC y de ellos 53 fueron valorados por la unidad de transplantes. Los restantes pacientes no lo fueron por razones de su enfermedad, falta de hermanos, rechazo o razones poco claras.

Se identificó un donante para 26 pacientes (21 de hermano y 5 no relacionados) y se realizó un TPH-AIR en 14 pacientes (13 con donante emparentado) (5,4% del total). La mediana de edad de los pacientes transplantados era de 57 años. Un 14% de los pacientes que entraron en RC recibieron un TPH-AIR (un 5% del global de pacientes con LANL de edad avanzada).

La tabla 19 recoge las razones por las que no se realizó un TPH-AIR. En el grupo de 35 pacientes con "razones no claras" se incluyeron 21 que no consultaron a la unidad de transplantes, 2 en los que no se tiparon los hermanos, 8 con hermanos HLA compatibles y 4 con un donante no emparentado compatible.

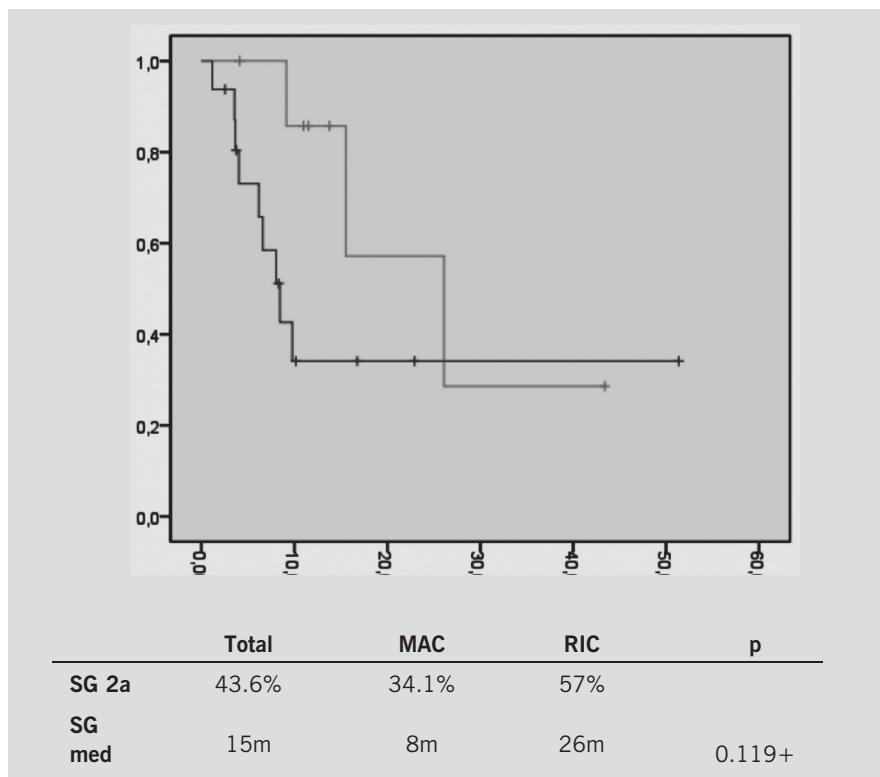
**Table 19. Reasons for failure to undergo RIC-HSCT (85 patients).**

	No. patients
"Too ill"	15*
Refused	5
No siblings	11
Siblings "too ill" or unavailable for HLA typing	7
Siblings typed without identification of donor †	12
Unclear‡	35

- Tabla 19 -

Compararon los resultados del tratamiento del grupo de 27 pacientes que tenían un donante compatible (14 de los cuales recibieron un TPH-AIR) con otro grupo de pacientes similar en cuanto a la edad, citogenética y la SLE hasta el momento del TPH y la SLE y la S fueron superiores en el grupo de los pacientes con donante.

Según *nuestra experiencia*<sup>(39)</sup> (LII Reunión de la SEHH po-075), de 110 pacientes diagnosticados de LANL en nuestro centro entre 2004 y 2009 (ambos inclusive), 18 (16%) recibieron un TPH-alo, 6 fueron TPH AIR. Además de los 18 pacientes 6 pacientes más que procedían de otro centro fueron transplantados. De estos 24, 8 recibieron un acondicionamiento de intensidad reducida. La mediana de edad de estos 24 pacientes era de 47 años; 42 en el grupo de acondicionamiento mieloablativo y 54 en acondicionamiento de intensidad reducida. La mortalidad tóxica fue similar con ambos procedimientos (14,2%). Con una mediana de seguimiento de los pacientes vivos de 12 meses, la supervivencia a los 2 años fue del 35% con acondicionamiento mieloablativo y del 57% con AIR ( $p=0,12$ ). (Figura 21).



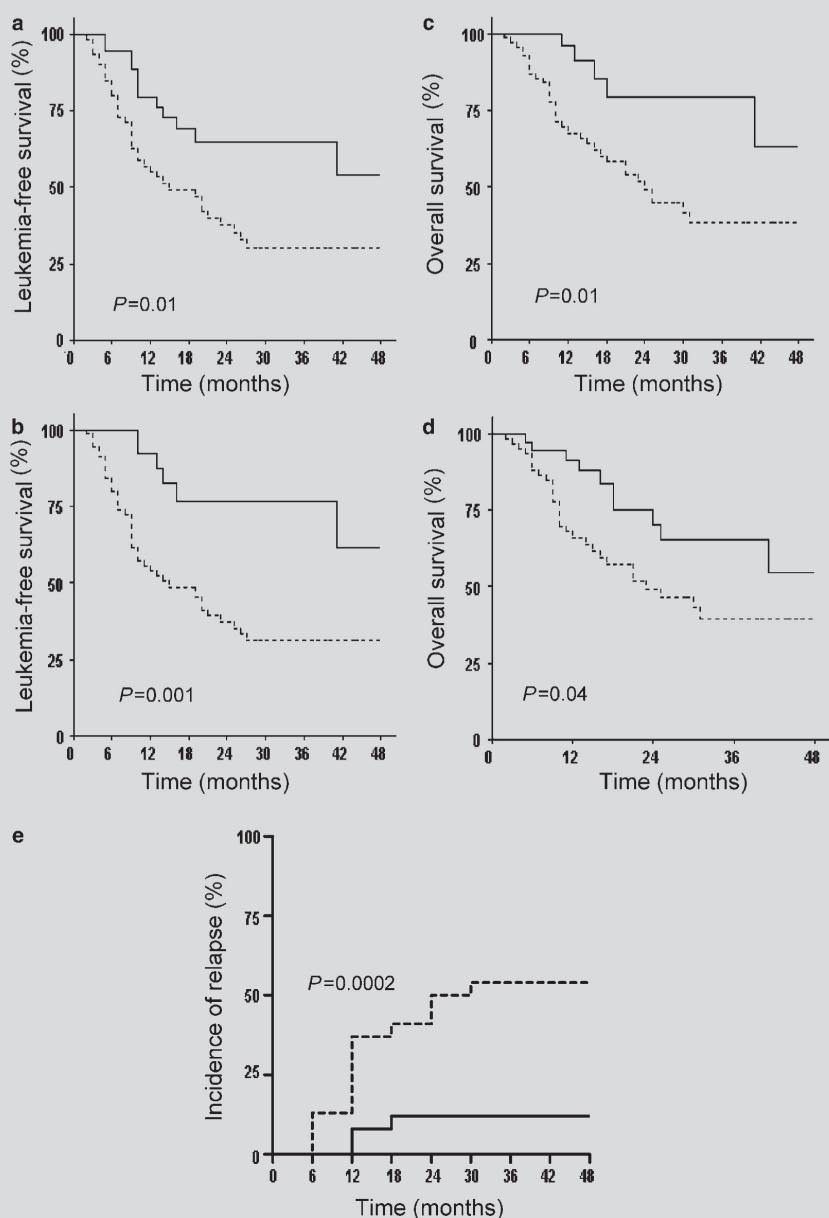
- Figura 21 -

En un interesante trabajo de un *grupo francés*, utilizaron la randomización biológica (presencia o ausencia de donante) para valorar el beneficio real del TPH-AIR en 95 pacientes adultos con LANL de alto riesgo<sup>(40)</sup>. Definieron la LANL de alto riesgo cuando cumplía al menos uno de los siguientes criterios: mal pronóstico citogenético, leucocitosis inicial mayor de 30.000/mm, ausencia de RC tras el primer ciclo de inducción o leucemia aguda secundaria.

Los datos clínicos por los que eligieron el AIR en lugar del acondicionamiento ablativo fueron: edad mayor de 50 años, mal estado general o presencia de comorbilidades con afectación orgánica. El AIR utilizado incluyó Fludarabina, Busulfán y ATG.

En un análisis por intención de tratamiento, la SLE fue significativamente mejor en el grupo con donante: 54% frente a 30% ( $p=0,01$ ), con una mediana de seguimiento de 31 meses. La mortalidad relacionada con el TPH fue de un 12%. La Supervivencia también fue superior en el grupo del trasplante.

La figura 22 recoge la SLE y la supervivencia en los grupos con donante y sin donante y en el grupo que se realizó TPH frente al grupo en el que no se realizó, así como la incidencia acumulada de recaídas.



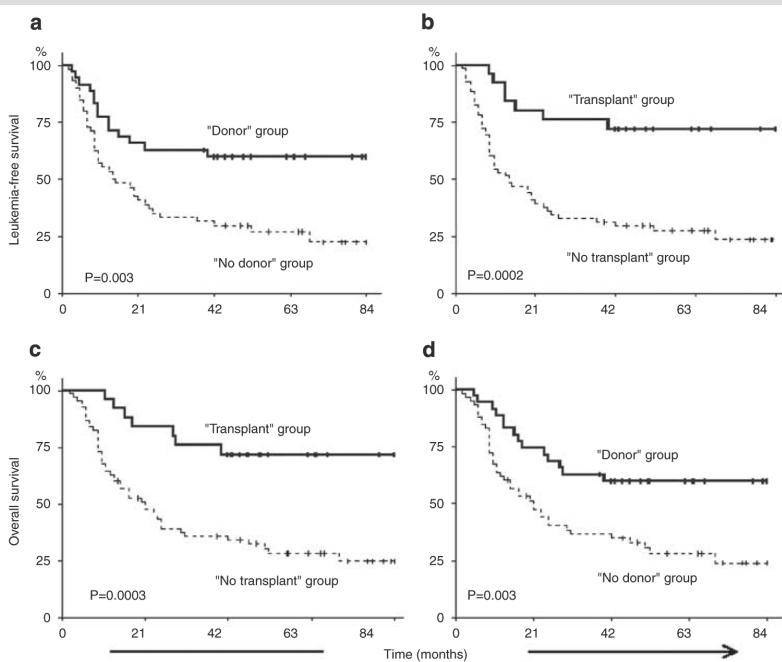
**Figure 22** Survival and relapse after RIC-allo-SCT for AML. (a) Comparison of leukemia-free survival (LFS) between the 'donor' (solid line) and 'no donor' (dashed line) groups. (b) Comparison of LFS between the 'transplant' (solid line) and 'no transplant' (dashed line) groups. (c) Comparison of overall survival (OS) between the 'transplant' (solid line) and 'no transplant' (dashed line) groups. (d) Comparison of OS between the 'donor' (solid line) and 'no donor' (dashed line) groups. (e) Comparison of the cumulative incidences of relapse between the 'transplant' (solid line) and 'no transplant' groups (dashed line). Probabilities of LFS and OS were estimated from the time of diagnosis using the Kaplan-Meier product-limit estimates.

- Figura 22 -



El grupo de pacientes con donante era de 35, de los cuales 10 no recibieron TPH-AIR por: recidiva precoz (2), negación del donante o el paciente (6) y trastornos psiquiátricos previos (2). Este grupo de pacientes fue similar en las otras variables al grupo de pacientes sin donante.

Recientemente han sido actualizados los resultados del estudio anterior<sup>(41)</sup>. Con una mediana de seguimiento de 4,8 años, en el análisis por intención de tratamiento, la SLE fue significativamente mejor en el grupo del TPH (60% frente a 23% a los 7 años; p=0,003). Cuando el análisis se restringe a los 25 pacientes que recibieron el TPH (25 pacientes frente a 70) la SLE fue del 72% frente al 24% a los 7 años (p=0,0002). (Figura 23).



**Figure 23** Survival after RIC-allo-SCT for AML. (a) Comparison of leukemia-free survival (LFS) between the 'donor' (solid line) and 'no donor' (dashed line) groups; (b) Comparison of LFS between the 'transplant' (solid line) and 'no transplant' (dashed line) groups; (c) Comparison of overall survival (OS) between the 'transplant' (solid line) and 'no transplant' (dashed line) groups; (d) Comparison of OS between the 'donor' (solid line) and 'no donor' (dashed line) groups. Probabilities of LFS and OS were estimated from the time of diagnosis using the Kaplan-Meier product-limit estimates.

- Figura 23 -

#### 8.4. RECAÍDAS EN LA LANL

En el año 2005 se publicó un interesante trabajo en el que se analizó el pronóstico de 667 pacientes con LANL en primera recaída ocurrida en un grupo de 1540 pacientes que habían sido incluidos en 3 estudios cooperativos sucesivos<sup>(42)</sup>.

La mediana de seguimiento de los 667 pacientes fue de 56 meses.

En el análisis multivariable identificaron con un pronóstico independiente: la duración de la RC previa, la citogenética en el momento del diagnóstico, la edad del paciente en la recaída y la realización previa de un TPH (alogénico o autólogo). Adjudicaron una puntuación para cada una de estas variables con la que definieron 3 grupos pronósticos:

- Favorable: S al año del 70% y a los 5 años del 46%
- Intermedio: S al año del 49% y a los 5 años del 18%
- Desfavorable: S al año del 16% y a los 5 años del 4%

La tabla 20 recoge la puntuación de las diferentes variables.

**Table 20. Simplified Prognostic Score (0-14 points) for Acute Myeloid Leukemia at First Relapse.**

Prognostic Factor	Coefficient	Points
RFI, relapse-free interval from first complete remission, months		
>18	0	0
7-18	0.69	3
≤6	1.28	5
CYT, cytogenetics at diagnosis		
t(16;16) or inv(16)*	0	0
t(8;21)*	0.68	3
Other†	1.19	5
AGE, age at first relapse, years		
≤35	0	0
36-45	0.21	1
>45	0.47	2
SCT, stem-cell transplantation before first relapse		
No SCT	0	0
Previous SCT (autologous or allogeneic)	0.49	2

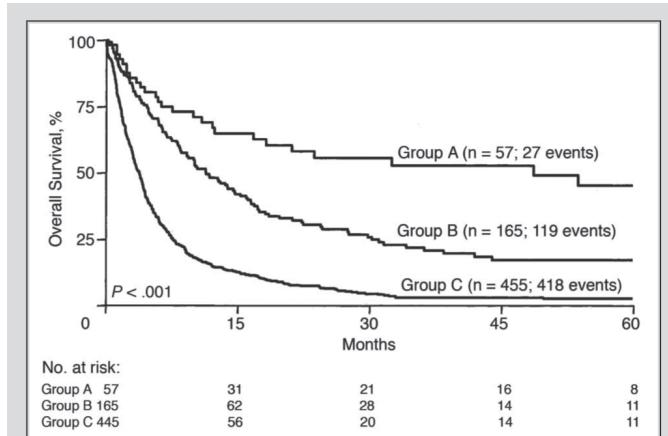
NOTE. Simplified prognostic score (range, 0-14 points) = RFI + CYT + AGE + SCT. The prognostic score is simplified by refitting the Cox regression model in which the continuous factors age at relapse and RFI are replaced by indicator variables for different ranges. The subdivision of age at relapse and RFI in this simplified score is based on an isotonic regression analysis. Coefficients are estimated from the simplified score. Division of the coefficients by 0.25 and rounding to the nearest integer yields the score points.

\*With or without additional cytogenetic abnormalities.

†Normal, intermediate, unfavorable, and unknown cytogenetics.

#### - Tabla 20 -

El grupo favorable tiene una puntuación de 1 a 6 puntos, el intermedio de 7 a 9 puntos y el de alto riesgo de 10 a 14 puntos. La figura 24 muestra la supervivencia de los tres grupos pronósticos.



**Fig 24.** Cumulative rates of overall survival among acute myeloid leukemia patients in first relapse according to prognostic group. Favorable risk group A contains patients with score of 1 to 6 points, intermediate group B: 7 to 9 points, poor group C: 10 to 14 points. *P* value was calculated with use of the log-rank test.

#### - Figura 24 -

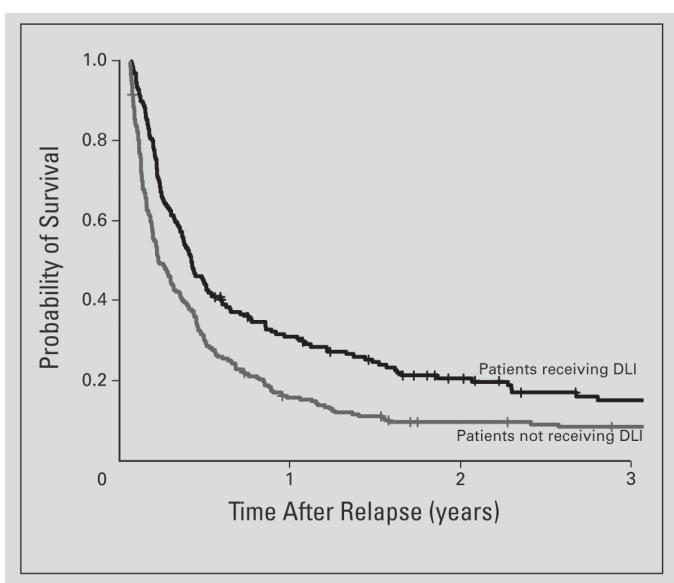


La Citarabina (a dosis intermedias o altas) junto con antracíclicos sigue siendo el tratamiento de elección<sup>(1)</sup>. El TPH alogénico es el mejor tratamiento de rescate con diferentes fuentes de progenitores<sup>(1)</sup>. Si la recaída es después de un año de realizado un TPH, se puede considerar un segundo transplante, especialmente si no desarrollaron EICH. Debe de valorarse la utilidad de otro donante.

Como ya hemos comentado previamente<sup>(5)</sup>, la citogenética tiene también mucha importancia en la recaída, pudiendo conseguirse una tasa de RC del 90% en casos de citogenética favorable.

El esquema FLAG (Fludarabina, Citarabina, GCSF) es también un esquema eficaz en estas situaciones<sup>(3)</sup>.

En un *estudio retrospectivo del EBMT*, se analizaron los resultados del tratamiento de 399 pacientes con LANL en 1<sup>a</sup> recaída cuyo tratamiento incluyó (n=171) o no incluyó (n=228) infusión de linfocitos del donante (ILD)<sup>(43)</sup>. Ambos grupos fueron comparables en las principales variables pronósticas. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 27 meses para los que recibían infusión de linfocitos y de 40 meses para los que no lo recibieron. La Supervivencia a los 2 años fue del 21% para los que recibieron ILD y del 9% para los que no recibieron ( $p=0,002$ ). (Figura 25). Fueron factores pronósticos favorables para la Supervivencia, la edad menor de 37 años, la recaída posterior a los 5 meses post-transplante y la infusión de linfocitos.



**Fig 25.** Unadjusted survival of patients with first hematological relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT). Upper curve: patients receiving donor lymphocyte infusion (DLI), estimated overall survival at 2 years from relapse was 21% ( $\pm 3\%$  standard deviation). Lower curve: patients not receiving DLI, estimated overall survival at 2 years was 9% ( $\pm 2\%$  standard deviation).  $P < .0001$ .

- Figura 25 -

Entre los pacientes que recibieron linfocitos, fueron factores pronósticos favorables: menos del 35% de blastos en la médula ósea, sexo femenino, citogenética favorable y situación de RC en el momento de la ILD.

Aunque como hemos comentado, los pacientes que recibieron los linfocitos fueron una cohorte similar frente a los que no lo recibieron, en lo que respecta a las variables pronósticas importantes, sí existieron algunas diferencias: los que recibieron ILD fueron de una edad mayor, el transplante fue realizado más recientemente, recibieron con más frecuencia células progenitoras de sangre periférica en vez de médula ósea, recibieron el TPH en estadios más avanzados, el acondicionamiento fue con más frecuencia AIR y habían desarrollado con menos frecuencia EICH antes de la recaída. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas.



## 9. LANL SECUNDARIA

Estos pacientes suelen tener habitualmente un mal pronóstico y con frecuencia son excluidos de los ensayos<sup>(1)</sup>. Se distinguen dos tipos:

- A) LANL relacionada con el tratamiento con agentes alquilantes y/o irradiación: aparece 5-7 años después del tratamiento y se asocia con anomalías cromosómicas de los pares 5 y 7.
- B) LANL tras tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II: tiene menor latencia que la anterior pues aparece con un intervalo de 2-3 años y se asocia a translocaciones que incluyan las bandas 11q23 o 21q22. Con frecuencia presentan citogenética desfavorable.



## 10. SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

### **10.1. EMBARAZO**

Cuando se diagnostica una LANL en el curso de un embarazo, el tratamiento debe de comenzarse inmediatamente para no empeorar el pronóstico<sup>(1)</sup>. El embarazo no afecta a la evolución de la leucemia, si bien hay un mayor riesgo de aborto y de mortalidad perinatal<sup>(1)</sup>. Cuanto más precoz en la gestación se realiza el diagnóstico de la LANL mayor es el riesgo de aborto, prematuridad o bajo peso. El mayor riesgo de teratogenicidad se da entre las semanas 2 a 8.

En la inducción conviene utilizar Daunorrubicina en vez de Idarrubicina, pues ésta última atraviesa más la barrera placentaria. La quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre del embarazo es más segura. Conviene evitar el parto en la fase neutropénica severa<sup>(1)</sup>.

El Comité Inglés<sup>(3)</sup> recomienda que, dado el alto riesgo de malformaciones fetales asociadas a la quimioterapia en el primer trimestre del embarazo, se deba de plantear a la madre la interrupción del embarazo, así como la necesidad de empezar con urgencia el tratamiento. La embarazada con LANL debe de ser tratada por el hematólogo y el obstetra con la total implicación de la madre.

### **10.2. AFECTACIÓN DEL SNC**

No hay indicación de profilaxis del SNC salvo en casos de LANL hiperleucocítica<sup>(1)</sup>.

Si existiera afectación del SNC, el tratamiento recomendado es la Citarabina (40-50 mg) intratecal 2-3 días a la semana hasta el aclaramiento del LCR. Se recomienda administrar Dexametasona 4 mg/8h los días de la administración intratecal de Citarabina<sup>(1)</sup>.



## 11. PRECAUCIONES Y NUEVOS TRATAMIENTOS DE LA LANL

La proporción de pacientes que se incluyen en los ensayos es muy pequeña con respecto a la totalidad de pacientes y al ser seleccionada los resultados son sobreestimados (1).

En la revisión de expertos se comenta que analizando 2.657 pacientes con LANL del MEDICARE con edad mayor de 65 años, el 70% no recibieron quimioterapia (56% entre edades de 65-74 años y el 94% de los de 85 o más años).

Como ya hemos visto en el Registro Sueco (32) el 27% de los pacientes entre 65 y 74 años no recibieron quimioterapia ni el 55% de los pacientes de 74 a 79 años. Parece evidente que en Suecia los pacientes de edad avanzada reciben con más frecuencia quimioterapia intensiva en comparación con EEUU.

En el tratamiento de un paciente con LANL hay que tener en cuenta además de la edad y la citogenética, si se trata de una LANL secundaria, el recuento de leucocitos, el ECOG y las comorbilidades.

### 11.1. TERAPIA MOLECULAR DE LA LANL

En la revisión de expertos comentan que solo hay 3 modalidades terapéuticas que se han incluido en ensayos en fase 3<sup>(1)</sup>:

- 1-. **Gemtuzumab:** fue aprobado en EEUU y Japón pero no en Europa para pacientes mayores que no son candidatos a otras quimioterapias. En la actualidad, se está pendiente de los resultados de dos estudios randomizados.
- 2-. **Inhibidores de FLT3:** se ha comprobado su eficacia para disminuir la tasa de elementos blásticos. Está en marcha un estudio randomizado para valorar la eficacia de la Midostaurina como tratamiento de primera línea en adultos jóvenes con LANL con mutaciones FLT3.
- 3-. **Agentes demetilantes:** se han utilizado Azacitidina y Decitabina

Dado que la actual clasificación de la OMS considera como LANL los pacientes que presentan un porcentaje de blastos en médula ósea de 20-30%, que antes eran considerados como SMD/AREB-t, Fenaux publicó a finales de 2009 los resultados del tratamiento con Azacitidina de 113 pacientes que habían sido incluidos en un ensayo como parte de síndromes mielodisplásicos<sup>(44)</sup>, y que habían sido valorados como SMD/AREB-t en la antigua clasificación.

Los 113 pacientes fueron randomizados entre Azacitidina y un régimen terapéutico convencional. Previamente a esta randomización, los pacientes fueron seleccionados por los investigadores entre: solo tratamiento de soporte, tratamiento con dosis bajas de Citarabina (20 mg/m<sup>2</sup>/d x14 días, cada 28 días) o quimioterapia intensiva (3x7). Los criterios de esta valoración previa fueron la edad, el ECOG y las comorbilidades; no obstante en los criterios de inclusión de los pacientes señalan la edad mayor de 18 años y un ECOG entre 0 y 2. Tras esta selección previa, los pacientes eran randomizados entre Azacitidina y cada uno de estos 3 grupos de tratamiento convencional.

El grupo de Azacitidina y el grupo de tratamiento convencional fueron comparables (tabla 21). No obstante, no señalan los significados estadísticos de la comparación. El porcentaje de pacientes mayores de 75 años fue siempre menor en el grupo de la Azacitidina y en la comparación entre Azacitidina y dosis bajas de Citarabina las cifras fueron del 7,1% en el grupo de la Azacitidina y del 40% en el grupo de la Citarabina (tabla 21), diferencia que es estadísticamente significativa ( $p=0,05$ ).

**Table 21. Baseline Patient Demographics and Disease Characteristics by Treatment Group and Investigator Preselection.**

Characteristic	All Patients (N=113)		BSC Only (n=73)		LDAC (n=34)		Intensive Chemotherapy (n=16)									
	Azacitidine (n = 55)		CCR (n = 58)		Azacitidine (n = 36)		BSC Only (n = 27)		Azacitidine (n = 14)		LDAC (n = 20)		Intensive Azacitidine (n = 5)		Chemotherapy (n = 11)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Age, years																
Median	70		70		70		70		69		71		63		65	
Range	52-80		50-83		52-80		56-81		55-78		56-83		53-78		50-76	
45-54	3	5.5	1	1.7	2	5.6	0		0		0		1	20.0	1	9.1
55-64	12	21.8	9	15.5	7	19.4	3	11.1	3	21.4	3	15.0	2	40.0	3	27.3
65-74	28	50.9	29	50.0	17	47.2	14	51.9	10	71.4	9	45.0	1	20.0	6	54.5
≥75	12	21.8	19	32.8	10	27.8	10	37.0	1	7.1	8	40.0	1	20.0	1	9.1
Male	37	67.3	41	70.7	21	58.3	16	59.3	13	92.9	15	75.0	3	60.0	10	90.9
Cytogenetic risk group																
Intermediate	38	69.1	43	74.1	24	66.7	19	70.4	9	64.3	18	90.0	5	100	6	54.5
Normal	19	34.5	33	56.9	13	36.1	12	44.4	5	35.7	15	75.0	1	20.0	6	54.5
Unfavorable	14	25.5	13	22.4	9	25.0	8	29.6	5	35.7	1	5.0	0		4	36.4
Missing	3	5.5	2	3.4	3	8.3	0		0		1	5.0	0		1	9.1
ECOG score																
0	16	29.1	22	37.9	9	25.0	5	18.5	5	35.7	12	60.0	2	40.0	5	45.5
1	35	63.6	34	58.6	23	63.9	21	77.8	9	64.3	7	35.0	3	60.0	6	54.5
2	4	7.3	0		4	11.1	0		0		0		0		0	
Missing	0		2	3.4	0		1	3.7	0		1	5.0	0		0	
Bone marrow blasts, %																
Median	23.0		23.1		22.5		23.0		24.2		22.0		26.0		27.0	
Range	20.0-34.0		13.0-68.9		20.0-29.4		13.0-29.2		20.0-34.0		20.0-28.0		22.0-28.0		21.0-68.9	
Transfusion dependent																
Red blood cells	34	61.8	39	67.2	22	61.1	22	81.5	10	71.4	12	60.0	2	40.0	5	45.5
Platelets	15	27.3	10	17.2	9	25.0	4	14.8	5	35.7	6	30.0	1	20.0	0	

Abbreviations: BSC, best supportive care; LDAC, low-dose cytarabine; CCR, conventional care regimen; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

\*One patient (BSC only) had a bone marrow blast count of 13% but was included in the study based on a peripheral blast count of 20%.

- Tabla 21 -

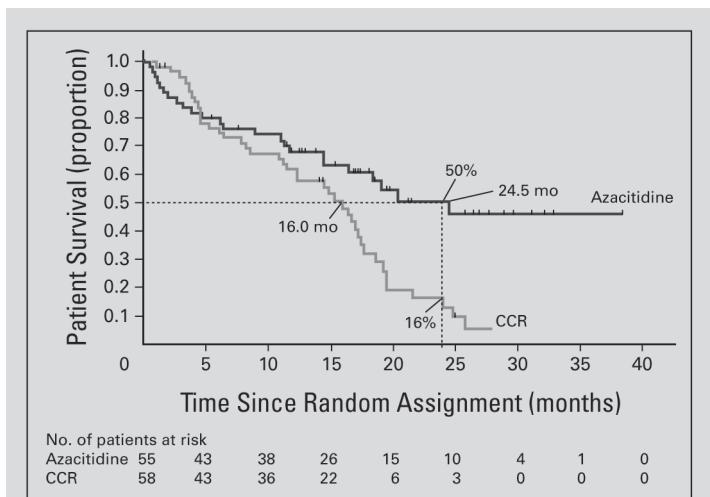
Solo 4 pacientes del global de 113 tenían un ECOG de 2 (99 tenían un ECOG de 0-1). La mediana de edad era de 70 años, 63 y 65 en los 5 y 11 pacientes del grupo de tratamiento intensivo. El 27,3% en el grupo de la Azacitidina y el 17,2% en el grupo del tratamiento convencional tenían menos de 55 años.

Tras una mediana de seguimiento de 20,5 meses, la mediana de Supervivencia para el grupo de la Azacitidina fue de 24,5 meses comparada con 16 meses para el grupo de tratamiento convencional ( $p=0,005$ ). La Supervivencia a los 2 años fue del 50% y del 16% ( $p=0,001$ ).

No hubo diferencias entre la Azacitidina y la Citarabina a dosis bajas, a pesar de la menor edad del grupo de la Azacitidina. Tampoco existieron diferencias entre la Azacitidina y el grupo de tratamiento intensivo.



La SLE a los 2 años fue todavía mayor con Azacitidina en relación con el grupo de tratamiento convencional cuando se excluían los pacientes con quimioterapia intensiva ( $p=0,0001$ ). El tratamiento con Azacitidina se asoció a menos días de hospitalización. La figura 26 muestra la Supervivencia en ambos tratamientos.



**Fig 26.** Kaplan-Meier plot of overall survival in patients receiving azacitidine ( $n = 55$ ) or conventional care regimens (CCR;  $n = 58$ ). Although the flat part of the curve between 20 and 24 months appears unstable, a consistent effect was observed through these time points with a significantly higher overall survival rate in the azacitidine group versus the CCR group at month 20 (54.1% [95% CI, 38.1% to 67.5%] v 19.1% [95% CI, 8.4% to 33.2%], respectively; difference = 34.9% [95% CI, 15.2% to 54.6%];  $P = .0005$ ), month 24 (50.2% [95% CI, 33.8% to 64.5%] v 15.9% [95% CI, 6.2% to 29.7%], respectively; difference = 34.3% [95% CI, 14.4% to 54.1%];  $P = .0007$ ), and month 27 (45.6% [95% CI, 28.7% to 61.1%] v 4.8% [95% CI, 0.5% to 17.9%]; difference = 40.8% [95% CI, 22.3% to 59.4%];  $P < .0001$ ).

La tasa de RC fue del 18% en el grupo de la Azacitidina y del 16% en el grupo convencional. Otra medicación que está actualmente en investigación en el tratamiento de los pacientes mayores de 60 años es la Clofarabina. Quizás el estudio más importante publicado es la comparación randomizada entre Clofarabina (16 pacientes) con Clofarabina y dosis bajas de Citarabina (54 pacientes)<sup>(45)</sup>. La mediana de edad de los pacientes fue de 71 años. La tasa de RC fue del 56% con la combinación frente a un 31% con Clofarabina sola ( $p=0,02$ ). La mortalidad en inducción fue del 19% con la combinación frente a un 31% con la Clofarabina. Ocurrió un fallo renal agudo que requirió hemodiálisis en el 19% de los pacientes tratados con Clofarabina y en el 15% de los pacientes tratados con la combinación.

La SLE de la combinación fue de 7,1 meses frente a 1,7 meses con la Clofarabina sola ( $p=0,04$ ). La mediana de la Supervivencia fue de 11,4 meses frente a 5,8 meses ( $p=0,1$ ). Conviene recordar que el tratamiento recomendado por el comité inglés<sup>(3)</sup> para pacientes de edad avanzada que no son susceptibles de un tratamiento intensivo es la Citarabina a dosis bajas<sup>(46)</sup>.



---

# PROTOCOLO DE LANL 2010

PROTOCOLO DE  
LANL 2010

**A. CLASIFICACIÓN DE LA LANL (OMS 2008):****Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities**

- AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- AML with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*\*
- AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*†
- AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

Provisional entity: *AML with mutated NPM1*

Provisional entity: *AML with mutated CEBPA*

**Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes ‡****Therapy-related myeloid neoplasms §****Acute myeloid leukemia, not otherwise specified (NOS)**

- Acute myeloid leukemia with minimal differentiation
- Acute myeloid leukemia without maturation
- Acute myeloid leukemia with maturation
- Acute myelomonocytic leukemia
- Acute monoblastic/monocytic leukemia
- Acute erythroid leukemia
  - Pure erythroid leukemia
  - Erythroleukemia, erythroid/myeloid
- Acute megakaryoblastic leukemia
- Acute basophilic leukemia
- Acute panmyelosis with myelofibrosis (syn.: acute myelofibrosis; acute myelosclerosis)

**Myeloid sarcoma (syn.: extramedullary myeloid tumor; granulocytic sarcoma; chloroma)****Myeloid proliferations related to Down syndrome**

Transient abnormal myelopoiesis (syn.: transient myeloproliferative disorder)

Myeloid leukemia associated with Down syndrome

**Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm****Acute leukemias of ambiguous lineage**

- Acute undifferentiated leukemia
- Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL1* //
- Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); *MLL* rearranged
- Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS
- Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS

Provisional entity: *Natural killer (NK)-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma*

---

Adopted from reference 3; for a diagnosis of AML, a marrow blast count of ≥20% is required, except for AML with the recurrent genetic abnormalities t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16) and some cases of erythroleukemia.

\* Other recurring translocations involving *RARA* should be reported accordingly: for example, AML with t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; AML with t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; AML with t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; or AML with *STAT5BRARA* (the latter having a normal chromosome 17 on conventional cytogenetic analysis).

† Other translocations involving *MLL* should be reported accordingly: for example, AML with t(6;11)(q27;q23); *MLLT4-MLL*; AML with t(11;19)(q23;p13.3); *MLLMLLT1*; AML with t(11;19)(q23;p13.1); *MLL-ELL*; AML with t(10;11)(p12;q23); *MLLT10-MLL*.

‡ More than 20% blood or marrow blasts AND any of the following: previous history of myelodysplastic syndrome (MDS), or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN); myelodysplasia-related cytogenetic abnormality (see below); multilineage dysplasia; AND absence of both prior cytotoxic therapy for unrelated disease and aforementioned recurring genetic abnormalities; cytogenetic abnormalities sufficient to diagnose AML with myelodysplasia-related changes are:



- Complex karyotype (defined as 3 or more chromosomal abnormalities).
  - Unbalanced changes: 7 or del(7q); 5 or del(5q); i(17q) or t(17p); 13 or del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); del(9q); idic(X)(q13).
  - Balanced changes: t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2;q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34).
- § Cytotoxic agents implicated in therapy-related hematologic neoplasms: alkylating agents; ionizing radiation therapy; topoisomerase II inhibitors; others.
- // *BCR-ABL1*-positive leukemia may present as mixed phenotype acute leukemia, but should be treated as *BCR-ABL1*-positive acute lymphoblastic leukemia.

## B. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma. Morfología de sangre periférica. Estudio completo de coagulación

Función renal. Electrolitos. Calcio.

Bilirrubina. Enzimograma hepático

Serologías. VHA, VHB, VHC, VIH, HS, VZ, CMV, EB, Toxoplasmosis

Ex Tórax AP y L.

ECG, Ecocardiograma.

Aspiración de médula ósea.

Mielograma con citoquímica.

Tubo con heparina (verde) para citogenética.

Dos tubos con EDTA (lila), uno de médula ósea y otro de sangre periférica para estudios moleculares.

Tubo con EDTA (lila) para citometría de flujo.

Tipaje HLA familiar en pacientes que van a recibir un tratamiento intensivo.

## **ESTUDIO DE CITOMETRÍA DE FLUJO:**

**Table 2. Expression of cell-surface and cytoplasmic markers for the diagnosis of acute myeloid leukemia and mixed phenotype acute leukemia**

### **Expression of markers for diagnoses**

#### **Diagnosis of acute myeloid leukemia (AML)\***

Precursor stage	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Granulocytic markers	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, cytoplasmic myeloperoxidase (cMPO)
Monocytic markers	Nonspecific esterase (NSE), CD11c, CD14, CD64, lysozyme, CD4, CD11b, CD36, NG2 homologue†
Megakaryocytic markers	CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa), CD42 (glycoprotein 1b)
Erythroid marker	CD235a (glycophorin A)

#### **Diagnosis of mixed phenotype acute leukemia (MPAL)†**

Myeloid lineage	MPO or evidence of monocytic differentiation (at least 2 of the following: NSE, CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
B-lineage	CD19 (strong) with at least one of the following: CD79a, cCD22, CD10, or CD19 (weak) with at least 2 of the following: CD79a, cCD22, CD10
T-lineage	cCD3, or surface CD3

\*For the diagnosis of AML, the table provides a list of selected markers rather than a mandatory marker panel.

†Requirements for assigning more than one lineage to a single blast population adopted from the WHO classification.  
3 Note that the requirement for assigning myeloid

lineage in MPAL is more stringent than for establishing a diagnosis of AML. Note also that MPAL can be diagnosed if there are separate populations of lymphoid and myeloid blasts.

‡Most cases with 11q23 abnormalities express the NG2 homologue (encoded by CSPG4) reacting with the monoclonal antibody 7.1.

**CITOGENÉTICA:****Table 4. Standardized reporting for correlation of cytogenetic and molecular genetic data in AML with clinical data**

Genetic group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I*	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3</i> -ITD (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse†
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 or del(5q); -7; abnl(17p); complex karyotype‡

Frequencies, response rates, and outcome measures should be reported by genetic group, and, if sufficient numbers are available, by specific subsets indicated; excluding cases of acute promyelocytic leukemia.

\*Includes all AMLs with normal karyotype except for those included in the favorable subgroup; most of these cases are associated with poor prognosis, but they should be reported separately because of the potential different response to treatment.

†For most abnormalities, adequate numbers have not been studied to draw firm conclusions regarding their prognostic significance.

‡Three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions, that is, t(15;17), t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) or t(3;3); indicate how many complex karyotype cases have involvement of chromosome arms 5q, 7q, and 17p.

**Table 5. Cytogenetic- molecular risk in acute myeloid leukemia.**

Risk	Pattern
High	<b>Complex karyotype</b> -7/7q-;-5/5q t(11q21-23)/MLL; MLL ampl; CALM/AF10 inv(3)/t(3;3) t(6;9) t(9;22) t(8;16); inv(8) t(3;5) normal karyotype: <i>FLT3</i> +
Intermediate	+8 (isolated) t(9;11) Normal karyotype
Low	inv(16)/t(16;16); <i>CBFB/MYH11</i> *t(8;21); <i>AML1/ETO</i> Normal karyotype: <i>NPM</i> +, <i>FLT3</i> - Normal karyotype: <i>CEBPA</i> +

\*Core Binding Factors Leukemia, in the absence of *KIT* mutations.



## ESTUDIO DE EXPRESIÓN DE GENES:

Si el cariotipo es normal realizar NPM-1, CEBPA, FLT-3, C-KIT en las leucemias CBF.  
 PCR cuantitativa para AML-1 ETO y CBF-MYH11 cuando existan estos reordenamientos.

## C. TRATAMIENTO DE LA LANL

Si el paciente es susceptible de tratamiento con quimioterapia intensiva debe de iniciarse en los primeros 5 días del ingreso.

La decisión terapéutica depende de los siguientes factores.

- Edad del paciente
- Citogenética y mutaciones genéticas
- Índice de estado general
- Leucocitosis
- Índices pronósticos

### C.1.- Tratamiento de inducción

#### Pacientes menores de 60 años.

Mantendremos el esquema actual con Idarrubicina y Citarabina (Wiernick Blood 1992;79:313-19).

#### Pacientes de 60-74 años.

Aplicaremos el Índice de comorbilidad de Soror (13).

**Table 1. Comparación de los sistemas de puntuación Charlson y HCTCI**

Comorbidity	CCI score	CCI definition	HCTCI score	HCTCI-definition
Mild pulmonary	1	Dyspnea on moderate activity (or with attacks, e.g. asthma)	0	Dyspnea on moderate activity or DLco or FEV <sub>1</sub> 90-80%
Moderate pulmonary	1	Dyspnea on slight activity	2	Dyspnea on slight activity or DLco or FEV <sub>1</sub> > 65 < 80%
Severe pulmonary	1	Dyspnea at rest or requires oxygen	3	Dyspnea at rest or requires oxygen or DLco or FEV <sub>1</sub> ≤ 65%
Cardiac	1	CHF (symptomatic and requiring tx) MI	1	CAD (one or more vessel-coronary artery stenosis requiring medical treatment, stent, or bypass graft), CHF, MI, or EF < 50%
Mild hepatic	1	Chronic hepatitis or cirrhosis	1	Chronic hepatitis or bilirubin >ULN-1•5 x ULN, or AST/ALT > ULN-2•5 x ULN
Moderate/severe hepatic	3	Cirrhosis with portal hypertension ± bleeding varices	3	Cirrhosis or fibrosis or bilirubin >1•5 x ULN, or AST/ALT > 2•5 x ULN
Moderate/severe renal	2	Serum creatinine >265•2 µmol/l, renal dialysis, or renal transplant	2	Serum creatinine >176•8 µmol/l, renal dialysis, or renal transplant
Prior solid tumour	2	Initially treated in the last 5 years	3	Treated at any time point in the patient's past history, excluding non-melanoma skin cancer
Metastatic Cancer	6	Metastatic cancer		
Psychiatric disturbance*	N/A	N/A	1	Depression/anxiety requiring psychiatric consult or treatment
Infection*	N/A	N/A	1	Requiring continuation of anti-microbial treatment after day 0
Obesity*	N/A	N/A	1	Patients with a body mass index >35 kg/m <sup>2</sup>

CCI, Charlson comorbidity index; HCTCI, haematopoietic cell transplantation comorbidity index; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second; DLco, lung diffusion capacity of carbon monoxide; CHF, congestive heart failure; MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; EF, ejection fraction; ULN, upper limit of normal; AST/ALT, aspartate transaminase/alanine transaminase. \*Added and validated HCTCI scored conditions.

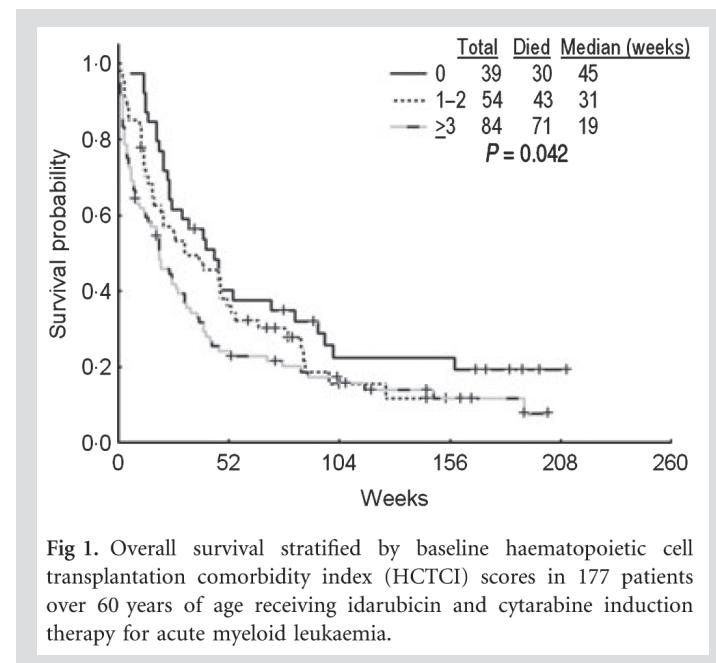


Fig 1. Overall survival stratified by baseline haematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCTCI) scores in 177 patients over 60 years of age receiving idarubicin and cytarabine induction therapy for acute myeloid leukaemia.

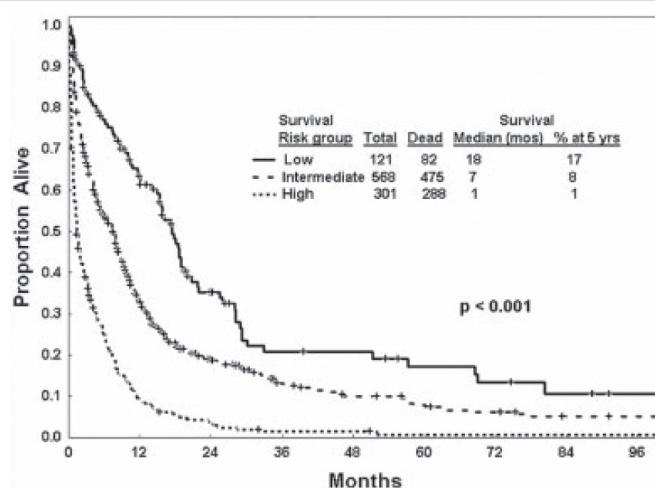
Aplicaremos también el Índice de Kantarjian (14)

**Table 7. Results of Multivariate Analysis of Prognostic Factors for Survival**

Adverse factors	P	Hazard risk
Age ≥ 75 yrs	< 0.001	1.2
Unfavorable karyotype	< 0.001	1.7
Treatment outside LAFR	< 0.001	1.6
AHD ≥ 12 months	< 0.001	1.3
Performance status > 2, ECOG	< 0.001	2.1
Lactic dehydrogenase > 600 u/L	< 0.001	1.4
Creatinine > 1.3 mg/dl	0.001	1.2

No. adverse factors	No. patients	Survival			No. (%) CR	No. (%) 8-wk mortality
		Median (mos)	1-yr %	2-yr %		
0	121	18	63	35	87 (72)	12 (10)
1-2	568	7	33	19	292 (51)	146 (26)
≥ 3	301	1	9	3	71 (24)	171 (57)

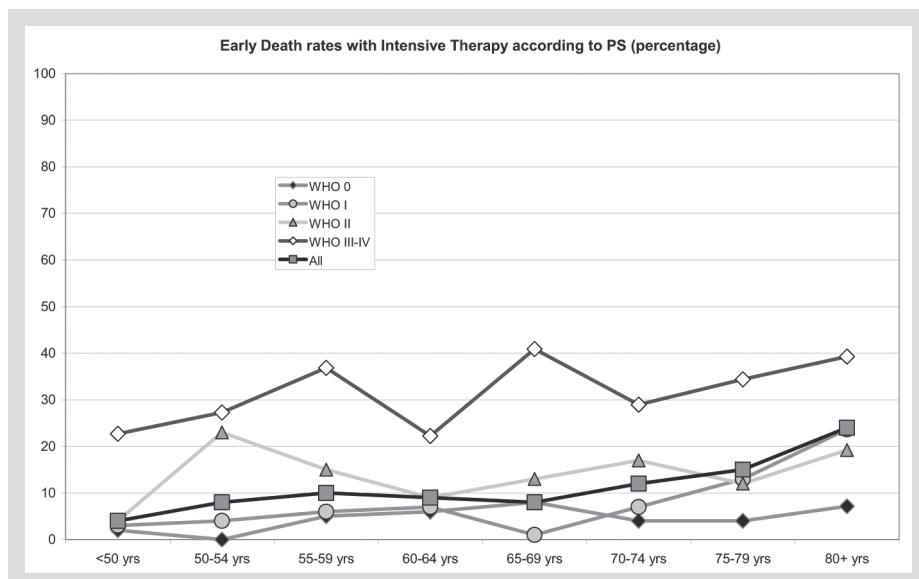
LAFR: laminar airflow room; CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.



**FIGURE 2.** Survival of patients from multivariate analysis by number of independent adverse prognostic factors is shown.

Los pacientes de este grupo recibirán la misma quimioterapia de inducción que los pacientes jóvenes si la mortalidad con el tratamiento de inducción es baja y sobretodo si el paciente tiene buen estado general y ausencia de comorbilidades.

Según el Registro Sueco la mortalidad precoz, en los primeros 30 días, depende del ECOG y de la edad y en su experiencia fue menor con quimioterapia intensiva en todas las edades.



En el caso de decidir aplicar quimioterapia paliativa, por razones de estado general y/o comorbilidades y/o edad, la citarabina a dosis bajas (46) tal como recomienda el Comité inglés puede ser la opción más recomendable.



En cuanto a la utilización de azacitidine en los casos considerados hasta ahora como Areb-t, conviene recordar que no existe un ensayo en fase 3 comparándola con quimioterapia intensiva. Ya hemos visto en la revisión que no ha demostrado superioridad sobre la quimioterapia intensiva ni sobre la Citarabina a dosis bajas (44).

#### Pacientes mayores de 74 años.

La opción terapéutica en este grupo de pacientes tendrá que ser todavía más individual teniendo en cuenta los criterios anteriores.

#### Valoración de respuesta tras la inducción

Realizaremos un mielograma con una valoración morfológica aplicando los criterios habituales de RC y RP. Valoraremos EMR por Citometría de Flujo y PCR cuantitativa de AML-1 ETO o CBF-MYH-11 si procediera.

#### C.2.- Tratamiento post-remisión

Pacientes con pronóstico genético favorable.-

Realizaremos el tratamiento de consolidación de Mayer, NEJM 1994;331:896-03 (20).

En los casos de pronóstico citogenético intermedio o desfavorable nos plantearemos un trasplante alogénico. La fuente de progenitores será la que se disponga y el tipo de acondicionamiento lo decidiremos según los índices pronósticos del paciente y las características de la leucemia. Tendremos en cuenta los siguientes índices pronósticos. Índice de Gratwohl:

Risk Factor	Score Point
Age of the patient, y	
<20	0
20-40	1
>40	2
Disease stage*	
Early	0
Intermediate	1
Late	2
Time interval from diagnosis to transplant, mo†	
<12	0
>12	1
Donor type	
HLA-identical sibling donor	0
Unrelated donor	1
Donor-recipient sex combination	
All other	0
Donor female, male recipient	1

HLA indicates human leukocyte antigen.

\* See text for the definitions according to main disease category; does not apply for patients with severe aplastic anemia (score0).

† Does not apply for patients transplanted in first complete remission (score0).



Resultados en TPHALO en LANL según el Índice de Gratwohl.

- S a los 5 años 71% (score 0), 24% (score 6 y 7).
- TRM 15% (score 0) 47% (score 6 y 7)
- LANL: 0.8%.1:23%.2:26%.3:25%.4:14%.5:8%.6-7:2%
- Bajo riesgo: 0-1 puntos. Riesgo intermedio: 1-3 puntos. Alto riesgo: 3-5 puntos

Índice de Sorror:

**Table 1. Definitions and weighted scores of comorbidities as summarized by the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI)**

Comorbidities	Definitions	HCT-CI weighted scores
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiac	Coronary artery disease,* congestive heart failure, myocardial infarction, or EF of $\leq 50\%$	1
Inflammatory bowel disease	Crohn's disease or ulcerative colitis	1
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemic, but not controlled with diet alone	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attacks or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression/anxiety requiring psychiatric consult and/or treatment at the time of HCT	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin $> ULN$ to $1.5 \times ULN$ , or AST/ALT $> ULN$ to $2.5 \times ULN$	1
Obesity	Patients with a BMI of $> 35$ for adults or with BMI-for-age percentile of $\geq 95^{\text{th}}$ percentile for children	1
Infection	Documented infection or fever of unknown etiology requiring antimicrobial treatment before, during, and after the start of conditioning regimen	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, and polymyalgia rheumatica	2
Peptic ulcer	Requiring treatment	2
Moderate/severe renal	Serum creatinine $> 2 \text{ mg/dL}^{\dagger}$ , on dialysis, or prior to renal transplantation	2
Moderate pulmonary	DLco and/or FEV <sub>1</sub> 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior solid malignancy	Treated at any time point in the patient's history, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Except asymptomatic mitral valve prolapse	3
Severe pulmonary	DLco and/or FEV <sub>1</sub> $\leq 65\%$ or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Moderate/severe hepatic	Liver cirrhosis, bilirubin $> 1.5 \times ULN$ , or AST/ALT $> 2.5 \times ULN$	3

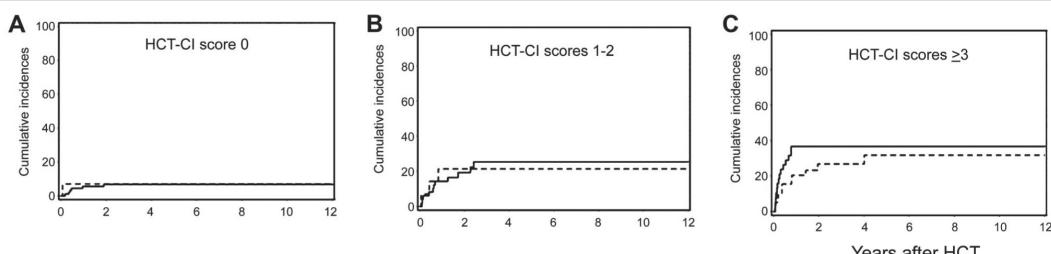
Data are from Sorror et al.<sup>12</sup>

EF indicates ejection fraction; ULN, upper limit of normal; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; CTD, connective tissue disease; DLco, diffusion capacity of carbon monoxide; and FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second.

\*One or more vessel-coronary artery stenoses, requiring medical treatment, stent, or bypass graft.

†To convert creatinine from milligrams per deciliter to micromoles per liter, multiply milligrams per deciliter by 88.4.

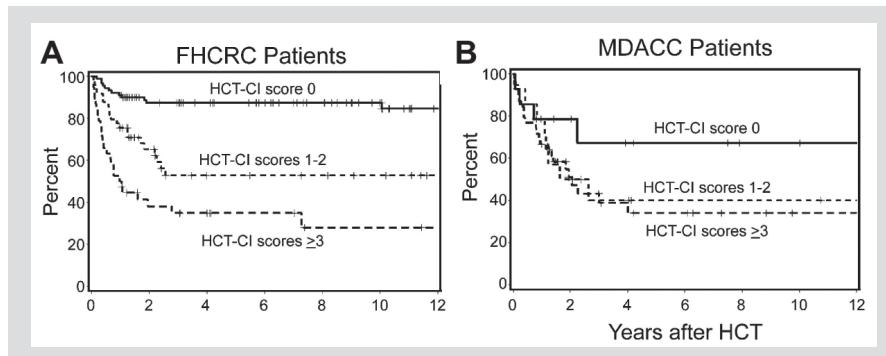
Mortalidad no relacionada con la recaída según el Índice de Sorror:



**Figure 2. Cumulative incidences of NRM.** Comparison of NRM among FHCRC and MDACC patients as stratified by HCT-CI scores of (A) 0, (B) 1 to 2, and (C) 3 or more. Solid lines represent FHCRC patients; dashed lines represent MDACC patients.



Supervivencia según el Índice de Soror:



En el caso de no disponer de una fuente adecuada de progenitores para la realización del TPHALO seguiremos el esquema que teníamos establecido en el protocolo anterior con la realización de un autotransplante.

Edad (años)	Cariotipo según Grinwade <sup>5</sup>	Inducción	Consolidación	Edad (años)	1 <sup>a</sup> Intensificación	2 <sup>a</sup> Intensificación	3 <sup>a</sup> Intensificación	4 <sup>a</sup> Intensificación		
< 60	Favorable	IDA+ARA-C 3+7 1-2 ciclos <sup>12</sup>	IDA+ARA-C 2+5 1 ciclo <sup>12</sup>		HDARA-C <sup>29</sup>	HDARA-C <sup>29</sup> + Extracción de PH	HDARA-C <sup>29</sup>	HDARA-C <sup>29</sup>		
	Desfavorable o Intermedio (Tipaje HLA tras RC)			< 40 años+ Donante	MTN+DARAC <sup>51</sup>	Alo-TPH con BUCY-2				
				No Donante > 40 años	HDARA-C <sup>29</sup> Extracción MO	HDARA-C <sup>29</sup> Aferesis SP	Auto-TPH con BEA <sup>51</sup>			
					3 Posibilidades: a) HDARA-C <sup>29</sup> , 4 ciclos b) HDARA-C <sup>38</sup> , 4 ciclos c) 2 Ciclos con DIARA-C junto a MTN y VP-16 <sup>51</sup> con recogida de PH tras cada una, y luego Auto-TPH con BEA <sup>51</sup> o BAVC <sup>75</sup>					
>60	No Smoldering				ABSTENCIÓN TERAPÉUTICA Y VIGILANCIA					
	Smoldering				ABSTENCIÓN TERAPÉUTICA Y VIGILANCIA					



### C.3.- Tratamiento de la recaída leucémica

Valoraremos el pronóstico de la recaída según el Índice de Breems:

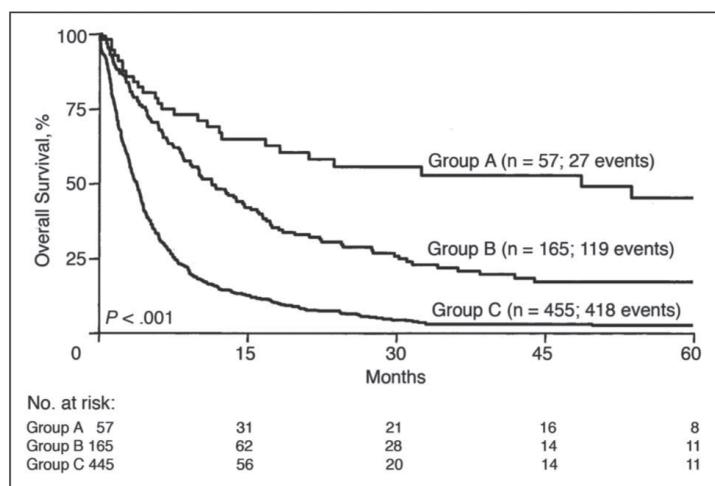
**Table 4. Simplified Prognostic Score (0-14 points) for Acute Myeloid Leukemia at First Relapse.**

Prognostic Factor	Coefficient	Points
RFI, relapse-free interval from first complete remission, months		
>18	0	0
7-18	0.69	3
≤6	1.28	5
CYT, cytogenetics at diagnosis		
t(16;16) or inv(16)*	0	0
t(8;21)*	0.68	3
Other†	1.19	5
AGE, age at first relapse, years		
≤35	0	0
36-45	0.21	1
>45	0.47	2
SCT, stem-cell transplantation before first relapse		
No SCT	0	0
Previous SCT (autologous or allogeneic)	0.49	2

NOTE. Simplified prognostic score (range, 0-14 points) = RFI + CYT + AGE + SCT. The prognostic score is simplified by refitting the Cox regression model in which the continuous factors age at relapse and RFI are replaced by indicator variables for different ranges. The subdivision of age at relapse and RFI in this simplified score is based on an isotonic regression analysis. Coefficients are estimated from the simplified score. Division of the coefficients by 0.25 and rounding to the nearest integer yields the score points.

\*With or without additional cytogenetic abnormalities.

†Normal, intermediate, unfavorable, and unknown cytogenetics.



**Fig 2.** Cumulative rates of overall survival among acute myeloid leukemia patients in first relapse according to prognostic group. Favorable risk group A contains patients with score of 1 to 6 points, intermediate group B: 7 to 9 points, poor group C: 10 to 14 points.  $P$  value was calculated with use of the log-rank test.

No hay un esquema terapéutico que se haya consolidado como el tratamiento de elección en las recaídas. La citarabina a dosis altas en diversos esquemas se recomienda por un Grupo de Expertos (1). La combinación de Mitoxantrone y Vp-16 puede ser otra opción terapeútica (A.D. Ho J.Clin.Oncol 1988;6:213-17), así como el esquema MIDAM que incluye Mylotarg Citarabina y Mitoxantrone. (Leukemia Research 2005;29:1003-1007). Por supuesto, la realización de un trasplante alogénico es la opción mas eficaz en el caso de que no se haya realizado previamente, o bien si se ha realizado, puede volver a plantearse en las condiciones especificadas en el texto de la revisión.

La citarabina a dosis bajas (46) es una opción sobretodo en pacientes con comorbilidades.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- H.Döhner. *Diagnosis and management of acute myeloid leucemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet.* Blood 2010;115:453-474.
- 2.- E.Morra. *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 2009;94:102-112.
- 3.-D.W. Milligan Guidelines of the management of acute myeloid leukemia in adults. British Committee for Standards in Haematology. B.J.H 2006 ,135:450-474.
- 4.- D. Grimwade. *Independent prognostic factors for AML outcome.* ASH hematology 2009 385-396.
- 5.- A.Weltermann. *Impact of cytogenetics on prognosis of adults with the novo AML in first relapse.* Leukemia 2004;18:293-302.
- 6.- D. Grimwade. *The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial.* Blood 2001;98:1312.1320.
- 7.- J.C. Byrd *Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia : results from CALGB (CALGB 8461).* Blood 2002;100: 4325-4336.
- 8.- A. Renneville *Cooperativ gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature.* Leukemia 2008;22:915-931.
- 9.- F.R.Appelbaum *The clinical spectrum of adult acute myelod leukaemia associated with core binding factor translocations.* B.J.H. 2006;135:165-173.
- 10.- S.P. Wihtman *Long-term disease-free survivors with cytogenetics normal acute myeloid leukemia and MLL partial tandem duplication: a Cancer and Leukemia Group B study.* Blood 2007;109:5164-5167.
- 11.- R.F. Schlenk. *Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically normal Acute Myeloid leukemia.* NEJM 2008;358:1909-1918.
- 12.- M.A Sekeres *Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients.*  
Blood 2009; 113:28-36.
- 13.-F.J. Giles. *The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia.* B.J.H- 2007,136:624-627.
- 14.-H.Kantarjian *Results of Intensive Chemotherapy in 998 Patients Age 65 Years or older with Acute Myeloid leukemia or high-Risk Myelodysplastic Syndrome.* Cancer 2006;106:109-8.
- 15.- W. Kern *Monitoring Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia.* Cancer 2008;112:4-16.
- 16.- S. Schnittger. *Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML.* Blood.2008;114:2220-2231.
- 17.-G.Perea. *Prognostic value of minimal residual disease (MRD) in acute myeloid leukemia (AML) with favorable cytogenetics t(8;21) and inv(169).* Leukemia 2006;20:87-94.
- 18.- The AML Collaborative Group A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. B.J.H. 1998;103:100-109.



- 19.- H.F. Fernandez. Anthracycline Dose Intensification in acute Myeloid Leukemia. *N.E.J.M.* 2009;361:1249-1259.
- 20.- R.J.Mayer. Intensive postremission chemotherapy in adults patients with acute myeloid leukemia *N.E.J.M.* 1994;331:896-903.
- 21.- J.M.Rowe. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission *ASH* 2009:396-406.
- 22.- J.O. Moore. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age; Cancer and leukemia Group B Study 92222. *Blood* 2005;105:3420-3427.
- 23.- E.Elonen Comparison between four and eight cycles of intensive chemotherapy in adult acute myeloid leukemia: a randomized trial of the Finnish Leukemia Group.Leukemia 1998;12:1041-1048.
- 24.- T.Büchner. 6-Thioguanine,Cytarabine, and Daunorubicin (TAD) and High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone (HAM) for Induction, TAD for Consolidation, and Either Prolonged Maintenance by reduced Monthly TAD or TAD-HAM-TAD and One Course of Intensive Consolidation by Sequential HAM in Adult Patients at All Ages With De Novo Acute Myeloid Leukemia (AML): A Randomized Trial of the German AML Cooperative group. *J.Clin.Oncol.* 2003;21:4496-4504
- 25.- P.C. Nathan Consolidation Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation in Adults with Acute Myeloid Leukemia: A Meta-analysis. *J.Natl. Cancer Inst.* 2004;96:38-45.
- 26.-A. Gratwohl Risk Score for Outcome After Allogeneic Hematopoietic Stem cell Transplantation *Cancer* 2009;115:4715-26.
- 27.- M.L.Sorror. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission. Combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110:4606-4613.
- 28.- J.J. Cornelissen. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom?. *Blood* 2007;109:3658-3666.
- 29.- J.Koreth Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in first Complete Remission. Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *JAMA* 2009;301(22):2349-2361.
- 30.- B.Loewenberg High Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *N-E.J.M.* 2009;361:1235-48.
- 31.- J.M.Rowe. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004;103:479-485.
- 32.- G. Juliusson Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry *Blood* 2009;113:4179-4187.
- 33.-C. Gardin Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy. Results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood* 2007;109:5129-5135.
- 34.- A.H. Goldstone Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98:1302-1311.
- 35.- J. Schetelig Matched Unrelated or Matched Sibling Donors Result in Comparable Survival After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Cooperative German Transplant Study Group.*J.Clin.Oncol.* 2008;26:5183-5191.



36.- S.J.Forman *What is the role of reduced-intensity transplantation in the treatment of older patients with AML?* ASH 2009;406-414.

37.- A.Shimoni *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced.intensity conditioning: the role of dose intensity.*

*Leukemia* 2006;20:322-328.

38.- E.Estey *Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS).* Blood 2007;109:1395-1400.

39.- J.J. Ferreiro. *Transplante Alogénico en Leucemia Aguda Mieloide ¿Acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida?* PO-075. LII Reunión de la SEHH 2010

40.- M.Mohty. *The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantetion in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison* Leukemia 2005;19:916-920.

41.- M.Mohty. *Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia:long term results of a "donor" versus "no donor" comparison.* Leukemia 2009;23:194-196.

42.- D.A.Breems. *Prognostic Index for Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Relapse.* J.Clin. Oncol. 2005;23:1969-1978.

43.-C.Schmid *Donor Lymphocyte Infusion in the Treatment of First Hematological Relapse After Allogeneic Stem-Cell Transplantation in Adults with Acute Myelod Leukemia. A Retrospective Risk Factors Analysis and Comparison With Other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party.* J.Clin.Oncol. 2007;25:4938-4945.

44.-P. Fenaux *Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia.* J.Clin.Oncol. 2009;28:562-569.

45.- S.Faderl *A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia anh high-risk myelodysplastic syndrome.* Blood 2008;112:1638-1645.

46.-A.K. Burnett *A Comparison of Low-dose Cytarabine and Hydroxyurea With or Wihout All-trans Retinoic Acid for Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndrome in Patients Not Considered Fit for Intensive Treatment.* Cancer 2007;109:1114-1124.





## HOJA DE LANL 2010

Apellidos y nombre: ..... Nº Historia: .....

Fecha de nacimiento: .....

Clasificación: ..... Citogenética y mutaciones: .....

Citometría de flujo: .....

Leucocitos: ..... Plaquetas: ..... Ecocardiograma: .....

Comorbilidades: .....

Índice de ECOG: . ..... Índice de Soror: .( ) ..... Índice de Kantarjian: ( )

Índice de Riesgo (M3): .....

Tipaje HLA: .....

Fecha de ingreso: ..... Fecha de inicio del tratamiento: .....

Esquema de Inducción: .....