

Leucemia Mieloide Aguda - Guía de práctica

21 de marzo de 2011

Sumario

El manejo de los pacientes con leucemia mieloide aguda ha evolucionado en los últimos años. El reconocimiento de subgrupos de pacientes con alto riesgo sin alteraciones citogenéticas discernibles; la refinación de las dosis óptimas de antraciclinas y citarabina - aumentando las primeras, y disminuyendo las últimas; la expansión de la edad “tratable” a pacientes >60 años, fuerzan una revisión de las guías de manejo que permanecieron inmutables desde mediados de los 90's. Esta es una guía simple de manejo que incorpora los cambios recientes que son aplicables en Colombia (el genome-wide array no está disponible, tampoco tenemos acceso a mutaciones de genes como FLT3, entre otros).

Diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda

Se recomienda la realización de un aspirado de medula ósea con citometría de flujo, estudios citogenéticos (Cariotipo) +/- biopsia de medula ósea. Se define como leucemia aguda cuando los blastos constituyen >20%. El diagnóstico requiere de la integración de aspectos morfológicos, inmunohistoquímica, citometría de flujo y citogenética. La presencia de bastones de Auer así como la tinción positiva con mieloperoxidasa son características de las leucemias mieloides agudas (Especialmente los subgrupos M2, M3 y M4 – mieloide con diferenciación, promielocítica y mielomonocítica, respectivamente). La presencia de gránulos citoplasmáticos es altamente sugestiva de una leucemia mieloide y tienden a ser más notorios en la leucemia promielocítica aguda (M3, APL). La tinción con esterasa inespecífica es característica de las variantes M4 y M5 (mielomonocítica y monocítica, respectivamente). Las leucemias más indiferenciadas exhiben marcadores de células precursoras como CD34 o Tdt (M0, M1, indiferenciada y mieloide, respectivamente). Los marcadores mieloides específicos son CD13, CD33, y CD15 y son coexpresados en la inmensa mayoría de las variantes M0-M5 (con considerable variación

en la coexpresión). La coexpresión de los marcadores CD11 y CD14 es característica de las variantes monocíticas (M4 y M5). Las variantes M6 (Eitroide) y la M7 (Megacariocítica) se caracterizan por tinciones especiales como Glicoforina A y Glicoproteína plaquetaria, respectivamente. La variedad eritroide (M6) tiñe fuertemente con PAS. Desde el punto de vista de los hallazgos citogenéticos: La mayoría de las leucemias promielocíticas (APL) exhiben t(15;17). El diagnóstico incontrovertible de la estirpe es un paso esencial para el manejo de los pacientes y puede requerir de la intervención de especialistas en hematopatología.

Clasificación

La Organización Mundial de la Salud clasifica la leucemia mieloide aguda de acuerdo a los hallazgos citogenéticos, pues estos son los que establecen las categorías pronósticas: **Con translocación citogenéticas recurrentes:** t(8;21), (q22;q22); t(15;17), q22;q11-12) + variants = Leucemia promielocítica aguda (APL); Con eosinófilos medulares anormales inv(16)(p13;q22) or t(16;16); anomalías 11q23 (leucemia de linaje mixto).
Leucemia mieloide aguda con displasia de

múltiples líneas: Con síndrome mielodisplásico previo; Sin síndrome mielodisplásico previo. **Leucemia mieloide aguda asociada a terapia:** Relacionada con alquilantes; relacionadas con epipodofilotoxina, , otras.
Leucemia bifenotípica aguda

Categorías pronósticas

Favorable: Los hallazgos citogenéticos siguientes se asocian a un buen pronóstico: 15,17 [t(15;17)] o 8,21 [t(8;21)] o inversión 16 [inv(16)]. Remisión completa de 88% y sobrevida a largo plazo del 55%. **Mal pronóstico:** monosomía 5 o 7 (—5, —5q, o —7) o trisomía 8 (+8), leucemia mieloide aguda resultado de progresión de síndrome mielodisplásico o relacionadas con quimioterapias. Remisión completa del 32% y sobrevida a largo plazo del 5%. **Pronóstico Intermedio:** Otros hallazgos citogenéticos, incluyendo cariotipo normal. Remisión completa del 67% y sobrevida a largo plazo del 24%.

Estudios adicionales requeridos

Todo paciente menor de 60 años es candidato potencial a trasplante de células madres hematopoyéticas y se recomienda iniciar búsqueda de donante (HLA clase I y II para el paciente y sus hermanos). Como la quimioterapia incluye antraciclina, se recomienda evaluar la función miocárdica (i.e. ecocardiografía). También es importante establecer los niveles de ácido úrico y una química sanguínea completa.

Tratamiento

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda incluye una quimioterapia de inducción de remisión, seguida por una estrategia consolidativa.

Tratamiento de inducción de leucemia

Para todas las leucemias mieloides agudas, con la excepción de la leucemia promielocítica (M3, APL), se recomienda una quimioterapia de inducción con el esquema 7 + 3 consistente en 7 días de citarabina en infusión continua y 3 días de antraciclina. La antraciclina que parece ser superior es Idarrubicina. La dosis óptima para la quimioterapia de inducción es: Citarabina 100 o 200 mg/m² en infusión continua de 24 horas, cada día por 7 días (días 1-7). La antraciclina puede ser Idarrubicina 12 mg/m² días 1-3, o daunorrubicina. Con respecto a esta última, la dosis óptima es 90 mg/m² días, cada día por 3 días durante la fase de inducción (días 1-3 o 4-6). En estos estudios se estableció que las dosis altas de daunorrubicina son superiores a las dosis inferiores, incluso en pacientes mayores de 60 años (Fernandez HF, et al. N Engl J Med 2009;361:1249-1259; Lowenberg B, et al. N Engl J Med 2009;361:1235-1248). En mi práctica se prefiere la daunorrubicina sobre la idarrubicina. Se practican aspirados medulares en el día 14 y en el día 21. Se espera aplasia medular en el día 14 y remisión completa (menos de 5% de blastos) en el día 21. Si no se cumplen los anteriores se recomienda proceder con otro

curso con los mismos medicamentos – 5 + 2 (Citarabina en infusión continua por 5 días, 2 días de antraciclina con dosis diarias idénticas a las anteriores). **En este documento no se discuten las estrategias de manejo para la leucemia promielocítica aguda (M3, APL).**

Terapia de consolidación:

Las estrategias de consolidación dependen de: 1. El grupo pronóstico, 2. La presencia o no de comorbilidades, 3. La existencia o no de donantes potenciales para trasplante de células madres hematopoyéticas, 4. Edad y 5. Centro tratante (grupo de trasplante vs no). Para los pacientes con riesgo alto, la mejor estrategia de consolidación es el **trasplante de células madres hematopoyética (TCMH) alogénico** lo más pronto posible después de la inducción pues el pronóstico es muy pobre con cualquier otra modalidad. Para los pacientes con riesgo intermedio (incluyendo citogenética normal) se puede optar por quimioterapia de consolidación con **citarabina** o **TCMH autólogo** (previo 1-2 ciclos de citarabina). Para los pacientes con pronóstico favorable se recomienda consolidación con **citarabina**. **Citarabina de consolidación:** Hasta 03/2011 el estándar de tratamiento eran 4 ciclos de citarabina de altas dosis (HiDAC), basado en un estudio que demostró su superioridad sobre la dosis convencionales de citarabina (Mayer RJ, et al N Engl J Med 1994;331:896-903). El HiDAC consiste en Citarabina 3000 mg/

m² cada 12 horas, los días 1, 3 y 5 (Dosis total 18000 mg/m², ciclo). Para pacientes mayores de 60 años, la dosis de HiDAC es la mitad (1500 mg/m² x 6 dosis). Recientemente, se estableció en un estudio aleatorizado que el IDAC (dosis intermedias de citarabina) obtenía eficacia antileucémica equivalente al HiDAC (Supervivencia libre de evento del 34% a 5 años, Supervivencia global de 40% a 5 años, con IDAC – similar a HiDAC), con menor toxicidad, tiempo de hospitalización y menores requerimientos transfusionales (Löwenberg B, et al. N Engl J Med 2011; 364:1027-1036). Basados en este estudio se recomienda la consolidación con IDAC así: Citarabina 1000 mg/m² en infusión intravenosa continua de 3 horas, cada 12 horas, por 6 días (12 infusiones). Para pacientes mayores de 60 años, 1 ciclo es suficiente. Para pacientes menores de 60 años, se puede considerar 1-4 ciclos de IDAC (extrapolando de otros estudios que recomiendan hasta 4 consolidaciones) o un ciclo con Etopósido + Mitoxantrona (100 mg/m² y 10 mg/m² cada día, respectivamente, por 5 días), posterior a un ciclo de IDAC (menos favorecido).

Terapia de mantenimiento: La evidencia actual no recomienda proceder con terapia de mantenimiento. El trasplante de médula ósea autólogo en primera remisión es una estrategia favorecida por algunos centros. En algunos centros se procede a trasplante alogénico en pacientes con donantes idóneos independiente del pronóstico de la enfermedad (especialmente en adolescentes y adultos jóvenes).

Seguimiento post tratamiento – Evaluación clínica cada 3 meses con hemograma x 8, seguida cada 6 meses hasta los 5 años, luego cada año por término no definido.

Resumen de cambios

1. La dosis de daunorrubicina se incrementa a 90 mg/m²/día, por 3 días - basados en 2 estudios grandes que demuestran incremento en la supervivencia, sin incremento sustancial en la toxicidad.
 2. La dosis de citarabina se disminuye en la fase de consolidación a 1000 mg/m² cada 12 horas por 12 dosis (6 días) - basado en un estudio con más de 800 pacientes que encontró una supervivencia libre de evento y global similar, con una toxicidad menor, con dosis intermedias (IDAC) al compararla con altas dosis de citarabina (HiDAC).
 3. Los pacientes seleccionados mayores de 60 años pueden recibir el tratamiento indicado. En ellos, la utilización de un sólo ciclo de consolidación con IDAC puede ser una estrategia válida.
-