

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

GUÍAS DE MANEJO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA  
EN PRIMERA LÍNEA Y RECAÍDA

Trabajo final de investigación aplicada sometida a la consideración de  
la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología  
para optar al grado y título de Especialista en Hematología

MARIELA RODRÍGUEZ DURÁN

Cuidad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

## **Dedicatoria y Agradecimientos**

Este camino se lo dedico en primer lugar a Dios, por darme fuerza siempre. En segundo lugar a mi Madre, quien me enseñó que siempre puedo alcanzar mis sueños y que no importa cuan alta sea la barrera siempre se puede superar.

Agradecimiento a la familia, amigos y profesores que siempre estuvieron a mi lado dando apoyo y cariño.

No sin último mencionar a los pacientes que me enseñan cada día la razón por la que estoy aquí.

Muchas Gracias

“Este trabajo final de investigación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Hematología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Hematología”

---

Dra. Cecilia Díaz Oreiro

**Decana Sistema de Estudios de Posgrado**

---

Dr. Willem Bujan Boza

**Profesor Guía**

---

Dr. Fabián Jiménez Morales

**Lector**

---

Dr. Juan Richmond Navarro

**Coordinador Programa de Posgrado en Hematología**

---

Dra. Mariela Rodríguez Durán

**Sustentante**

## Tabla de Contenidos

Agradecimientos	ii
Hoja de aprobación	iii
Resumen	v
Lista de tablas	vi
Lista de figuras	vi
Lista de Abreviaturas	vii
Introducción 1	
Capítulo 1: Fisiopatología y Manifestaciones clínicas	2
1.1 Otras alteraciones moleculares	3
1.2 Morfología e inmunofenotipo	5
1.3 Clínica y coagulopatía	7
1.4 Factores de Riesgo	9
1.5 Enfermedad Mínima Residual	12
Capítulo 2: Historia y base teórica del tratamiento	14
Capítulo 3: Manejo de complicaciones y efectos adversos del tratamiento	22
3.1 Tratamiento de soporte	22
3.2 Medicamentos utilizados y efectos adversos	25
3.3 Síndrome de diferenciación	34
3.4 Manejo de la mielosupresión	35
Capítulo 4: Tratamiento de primera línea estándar	36
4.1 Inducción	36
4.2 Consolidación	36
4.3 Mantenimiento	40
4.4 Flujograma de Tratamiento	41
Capítulo 5: Tratamiento de primera línea con ATO	42
5.1 Inducción	42
5.2 Consolidación	43
5.3 Mantenimiento	43

5.4 Flujograma de Tratamiento	44
Capítulo 6: Tratamiento de rescate o recaída	45
6.1 Inducción	45
6.2 Consolidación	45
6.3 Tratamiento post consolidación	46
6.4 Flujograma de Tratamiento	49
Conclusiones	50
Apéndice 1: Fórmulas utilizadas para el cálculo del intervalo QTc	51
Apéndice 2: Medicamentos que prolongan el intervalo QT y/o producen taquicardia de puntas torcidas	52
Bibliografía	53

## Resumen

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es un subtipo de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con características clínicas y biológicas muy particulares que la diferencian de los demás tipos de leucemias. Esta enfermedad se caracteriza por la translocación recíproca balanceada  $t(15;17)(q22;q11-12)$ , que lleva a la fusión del gen promielocítico (PML) con el gen del receptor alfa de ácido retinoico (RARA). El resultado es una oncoproteína híbrida PML-RARA que impide la diferenciación de promielocitos leucémicos. La historia de la LPA ha cambiado significativa y drásticamente en los últimos 30 a 40 años, se ha transformado de ser la leucemia aguda más rápidamente fatal a ser la más curable con tasas de supervivencia a largo plazo de más de 90%, esto gracias a los avances extraordinarios en la investigación clínica y biológica que actualmente llevan a un nuevo paradigma de terapia específica en el campo de la oncología. Con la posibilidad de curar por primera vez en la historia una leucemia aguda sin quimioterapia.

## **Lista de Tablas**

Tabla 1. Escala de estratificación de riesgo en la LPA	15
Tabla 2. Esquema de Tratamiento con Hidroxiurea ante Leucocitosis	24
Tabla 3. Niveles de dosis para ATRA y ATO	35

## Lista de Abreviaturas

LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
PML	Promielocítico
RARA	Receptor Alfa de Ácido Retinoico
ATRA	Ácido Transretinoico
ATO	Trióxido de Arsénico
t	Translocación
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
NPM	Nucleofosmina
PLZF	Leucemia Promielocítica en dedos de Zinc
NuMa	Aparato mitótico nuclear
FAB	French-American-British
HLA-DR	Antígeno Leucocitario Humano-DR
TP	Tiempo de Protrombina
TTP	Tiempo de Tromboplastina
TAFI	Inhibidor Fibrinólisis Activado por Trombina
tPA	Activador Plasminógeno tisular
PAI-1	Inhibidor del Activador del Plasminógeno 1
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
uPA	Urokinasa
EMR	Enfermedad Mínima Residual
PCR	Reacción de Cadena de Polimerasa
SNC	Sistema Nervioso Central
QTc	Intervalo QT corregido
AST	AspartatoAminotransferasa
ALT	AlaninaAminotransferasa
FA	Fosfatasa Alcalina



## Introducción

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es un subtipo de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con características clínicas y biológicas muy particulares que la diferencian de los demás tipos de leucemias. Corresponde a la clasificación FAB M3 y constituye aproximadamente al 10% de las LMA. Esta enfermedad se caracteriza por la translocación recíproca balanceada  $t(15;17)(q22;q11-12)$ , que lleva a la fusión del gen promielocítico (PML) con el gen del receptor alfa de ácido retinoico (RARA). El resultado es una oncoproteína híbrida PML-RARA que impide la diferenciación de promielocitos leucémicos y es capaz de producir leucemia por sí sola, según se ha observado en modelos animales.<sup>1</sup>

La LPA tiene una incidencia en países occidentales de 0,1/100 000 habitantes. La mediana de edad de presentación es a los 45 años y afecta a ambos sexos por igual.<sup>2</sup>

La historia de la LPA ha cambiado significativa y drásticamente en los últimos 30 a 40 años, inicialmente se trató con quimioterapia donde se alcanzaban curaciones en menos del 40% de los pacientes tratados. Sin embargo con el advenimiento del Ácido Transretinoico (ATRA) como terapia específica molecular se logra la maduración de los promielocitos malignos y con ello tasas de curación de hasta 80%.<sup>3</sup>

Más recientemente, el Trióxido de Arsénico (ATO) vino a revolucionar el tratamiento de la LPA, al tener un efecto no sólo en la maduración de los promielocitos patológicos sino también, un efecto apoptótico que lo convierte en el agente más potente contra esta enfermedad.<sup>1</sup>

La Leucemia Promielocítica Aguda ha virado de ser la leucemia aguda más rápidamente fatal a ser la más curable, con tasas de supervivencia a largo plazo de más de 90%, esto gracias a los avances extraordinarios en la investigación clínica y biológica, que actualmente llevan a un nuevo paradigma de terapia específica en el campo de la oncología y que nos ofrece la posibilidad de curar por primera vez en la historia una leucemia aguda sin quimioterapia.<sup>1</sup>

## Capítulo 1: Fisiopatología y Manifestaciones Clínicas

La LPA se caracteriza, con sólo una excepción documentada, por un rearrreglo cromosómico específico entre el RARA en el cromosoma 17 y algunos otros genes descritos.<sup>4</sup> En la mayoría de los pacientes (98%) se presenta la translocación t(15:17)(q24.1;q21.2), que resulta en la fusión del RARA con el gen PML en el cromosoma 15. Sin embargo la proteína recíproca RARA/PML se encuentra solamente en el 70-80% de los casos. El estudio mediante análisis de la reacción de la cadena de polimerasa con transcriptasa reversa del PML/RARA no es sólo vital en la actualidad para el diagnóstico de la enfermedad sino también para su seguimiento.<sup>5</sup>

El RARA pertenece a la superfamilia de receptores nucleares y ha sido implicado en el fino ajuste de la maduración mieloide al activar la transcripción de genes en respuesta a su ligando, el ácido retinoico. La proteína PML es un supresor tumoral expresado de forma generalizada en la células de mamíferos, que organiza unas estructuras nucleares esféricas conocidas como cuerpos nucleares de PML.<sup>5</sup>

El punto de vista tradicional dicta que la proteína quimérica PML/RARA ejecuta su efecto leucémico mediante la inhibición de la función normal de RARA a pesar de niveles normales de ligando (ácido retinoico). La quimera se sitúa con promotores que normalmente están regulados por RARA y actúa como un inhibidor constitutivo de la transcripción e interfiere con los programas de expresión genéticos involucrados en la diferenciación mieloide. Esta disregulación de la transcripción se origina de la unión de un co-represor que sería el resultado de la oligomerización del dominio PML.<sup>6</sup>

Se propone que la proteína PML/RARA muestra una ganancia en la función, al regular de forma positiva un gran número de genes, incluidos algunos implicados en auto renovación de células madre hematopoyéticas. Además PML/RARA tiene una mayor capacidad de unión al ADN (ácido desoxirribonucleico) que el RARA salvaje. Otras regiones de unión de la proteína quimérica se relacionan con alteraciones epigenéticas como acetilación y metilación de histonas y ADN, con

significancia funcional. Recientemente se ha identificado que PML/RARA no solo interactúa con RARA sino con otros factores como PU.1, que ha demostrado ser un factor de transcripción importante en la hematopoyesis mieloide y en la génesis de leucemia mieloide mediante su disfunción.<sup>6</sup>

Uno de los hallazgos patognomónicos en LPA es la deslocalización de una innumerable cantidad de micropartículas a través del núcleo en las células leucémicas, en lugar de estar concentradas en los cuerpos nucleares PML. Se ha visto que el tratamiento con ATRA o ATO degrada la proteína de fusión PML/RARA y relocaliza los componentes de los cuerpos nucleares, lo que sugiere que la disrupción de estos se encuentra ligada a la patogénesis de la enfermedad. Estos cuerpos se asocian con el ajuste de la respuesta de p53, ya que al perderse los cuerpos nucleares se observa auto renovación celular.<sup>6</sup>

Todas estas vías fisiopatológicas cooperan entre si y llevan al bloqueo de la diferenciación mieloide, adquisición de auto renovación celular y por lo tanto transformación de un progenitor hematopoyético en una célula inmortal.

Se encuentra también descrito en la literatura, la génesis de LPA secundaria a quimioterapéuticos, especialmente inhibidores de la topoisomerasa II (antraciclinas en especial mitoxantrone y etopósido), debido al daño directo sobre el ADN que produce la enzima.<sup>7</sup>

## **1.1 Otras alteraciones moleculares**

En los últimos 20 años, más de 10 variantes de genes fusión se han encontrado e identificado en pacientes con LPA. Estas se presentan con fenotipos clínicos y respuestas al tratamiento diversos.<sup>8</sup>

En todos los casos las variantes de LPA muestran un punto de corte similar en el gen RARA, mientras que los genes complementarios son diversos. Estas proteínas fusión tienen la habilidad de reprimir más que activar los efectos normales de los retinoides. Además, poseen diferentes características moleculares y por ende sensibilidades diversas al ATRA y ATO.<sup>8</sup>

Los principales 4 rearrreglos luego del PML/RARA son la t(15;17)(q35;q21), t(11;17)(q13;q21), t(11;17)(q11;q21) y t(17;17)(q11;q21), que fusionan respectivamente RARA a los genes: nucleofosmina (NPM), ZBTB16 (antiguamente PLZF), Aparato mitótico nuclear (NuMa) Y STAT5b. Y así como ocurre con la t(15;17), estos rearrreglos llevan también a la creación de proteínas fusión.<sup>9</sup>

ZBTB16 es un factor de transcripción de dedos de zinc que inhibe la transcripción mediante interacciones con co-represores. Se expresa tempranamente en células hematopoyéticas por lo que se cree que ZBTB16 puede ser importante en el mantenimiento o sobrevida de los progenitores hematopoyéticos. Además regula genes involucrados en la proliferación y diferenciación celular y es un conocido supresor del crecimiento celular. La t(11;17) inhibiría la función de supresor tumoral del ZBTB16. Esta mutación se encuentra en el 0.8% de los casos de LPA.<sup>5</sup>

NuMa juega un papel en la mitosis, específicamente en la formación del huso y en el nuevo núcleo de la célula hija.<sup>5</sup>

NPM es una fosfoproteína nucleolar expresada de forma generalizada, se cree juega un papel importante en el transporte de componentes del ribosoma y otras proteínas entre el citoplasma y el nucléolo, además de participar en el control de crecimiento y ser un regulador crucial del p53. NPM interactúa directamente con p53, regula el aumento en la estabilidad y activación de la transcripción del mismo, luego de diferentes tipos de estrés. Esta proteína está implicada importantemente en la fisiopatología del síndrome mielodisplásico y de otros tipos de leucemias mieloides agudas.<sup>5</sup>

Finalmente, el STAT5b se expresa en gran cantidad de tejidos, incluidos los progenitores hematopoyéticos. Las aberraciones de esta familia de proteínas están implicadas en la transformación de células en un gran número de tipos de neoplasias, como leucemias y linfomas.<sup>5</sup>

La variante ZBT16/RARA tiene muy mala respuesta en general a la terapia con retinoides, a ATO y antraciclinas. Estos pacientes tienen una resultados

favorables inicialmente a ATRA, sin embargo no logra completar la respuesta. Ciertos centros han reportado de forma exitosa usar combinaciones de ATRA y ATO, pero más lentamente que en la LPA tradicional. Se cree que la proteína fusión ZBTB16/RARA se une a co-represores no solo mediante interacciones dependientes de ligando sino mediante interacciones independientes de los mismos. Estas interacciones hacen que el ATRA no pueda liberar el complejo co-represor y por lo tanto no ocurre la diferenciación mieloide. Se ha descrito además el tratamiento exitoso al combinar ATRA con factor estimulante de colonias granulocítico.<sup>10</sup>

Así también, los pacientes con variante STAT5b/RARA son resistentes al ATRA mediante un mecanismo similar al de los pacientes con AZBTB16/RARA.<sup>9</sup>

La mayoría de los pacientes con variantes moleculares pueden ser tratados de forma exitosa con ATRA y ATO, sin embargo el pronóstico puede que no sea tan favorable. Por ejemplo, algunos investigadores encontraron que los pacientes con la fusión NPM/RARA a pesar de responder adecuadamente al ATRA, presentan un mayor riesgo de recaída. Los pacientes con AZBTB16/RARA y STAT5b/RARA presentan un peor pronóstico.<sup>10</sup>

Los presencia de cariotipos complejos y rearrreglos crípticos que resultan en PML/RARA tienen un pronóstico similar a la LPA clásica.<sup>10</sup>

## **1.2 Morfología e inmunofenotipo**

Existen dos variantes morfológicas de la LPA, la hipergranular o típica (M3 por clasificación de FAB) e hipogranular (M3v por FAB) Ambas formas tienen promielocitos con núcleos anormales de contornos irregulares, algunos bilobulados y abundante citoplasma.<sup>2</sup>

La variante hipergranular comprende el 60-70% de los casos, los promielocitos presentan numerosos gránulos citoplasmáticos de color rojo a morado, que son típicamente más oscuros y grandes que los gránulos normales de los neutrófilos. El citoplasma puede estar tan densamente empacado de gránulos

que se puede perder la visibilidad de los contornos del núcleo y en la mayoría de los casos presentan bastones de Auer en empalizada. Estas células pueden ser menos evidentes en sangre periférica que en médula ósea.<sup>2,10</sup>

La LPA hipogranular se caracteriza por células con núcleo irregular y su granulación es más dispersa y fina en comparación con la variante hipergranular. Los bastones de Auer en empalizada son mucho menos frecuentes.<sup>2,10</sup>

Una rara variante basofílica se ha descrito en la literatura también, esta se caracteriza por células con una relación núcleo/citoplasma alta y citoplasma fuertemente basofílico con pocos gránulos dispersos o sin ellos.<sup>2</sup>

Tanto la variante hipogranular como la hipergranular presentan reacciones positivas para mieloperoxidasa, Sudán negro y cloroacetato esterasa. La variante basofílica es positiva para azul de toluideno.<sup>2</sup>

Inmunofenotípicamente, la variante hipergranular presenta un aumento en la dispersión lateral (side scatter), no expresan el Antígeno Leucocitario Humano-DR (HLA-DR) y CD34, presenta expresión importante de CD33, mieloperoxidasa citoplasmática, CD117, expresión variable de CD13 y raramente expresa CD15. Muchos casos además expresan CD64 y aproximadamente el 15 a 20% expresan CD56. La variante microgranular tiene características muy similares con respecto al CD13, CD33 y mieloperoxidasa pero puede mostrar expresión débil de HLA-DR, CD34 y en algunos casos expresión aberrante de CD2.<sup>10</sup>

Los casos de LPA con ausencia de la t(15;17)(q24.1;q21.2) clásica pero con rearrreglos de PML/RARA no presentan mayores diferencias morfológicas o de inmunofenotipo comparado con la LPA clásica.<sup>10</sup>

Los casos de LPA con translocaciones variantes en su mayoría son morfológicamente e inmunofenotípicamente similar a la LPA clásica, con la excepción de ZBTB16-RARA t(11;17), ya que sus blastos presentan núcleos más regulares con gránulos gruesos, aunque en algunos casos no se observan. Otra característica es la presencia de neutrófilos hipogranulares pelgeroides. En general esta variante presenta una morfología intermedia entre FAB M2 y FAB M3, ya que son más granulares que los M2 pero menos que los M3, las células en empalizada

son menos frecuentes, hay menos núcleos bilobulados y la cromatina está más condensada.<sup>10</sup>

La LPA ZBTB16-RARA t(11;17) se asocia más con la expresión de CD56.<sup>10</sup>

### **1.3 Clínica y coagulopatía**

Como cualquier otro paciente afecto de una leucemia aguda, los pacientes con LPA se presentan con clínica propia de la afección medular y las citopenias periféricas. Manifestaciones asociadas a la anemia (astenia, adinamia, palidez, entre otros), trombocitopenia y neutropenia (infecciones) es la presentación clásica de toda leucemia aguda, además vale recalcar que la afectación extramedular al diagnóstico es extremadamente infrecuente<sup>11</sup>

Es importante destacar que la particularidad de la LPA con respecto a los demás pacientes radica en que la mayoría al diagnóstico se presentan con anormalidades hemostáticas y fibrinolíticas de intensidad variable. Esto conlleva un aumento en la incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas. El uso del ATRA mejoró importantemente el resultado clínico en estos pacientes, sin embargo, la muerte durante los primeros 30 días desde el diagnóstico, llamada mortalidad temprana, sigue inaceptablemente alta de hasta un 15% en el contexto de ensayos clínicos pero hasta 30% en estudios comunitarios. La principal causa es el sangrado.<sup>12</sup>

El sangrado es una complicación común (80%) y ampliamente reconocida en la LPA. Es más frecuente al diagnóstico y es adecuadamente controlado en la mayoría de los casos con tratamiento diferenciador como el ATRA y/o ATO. Sin embargo, durante la inducción, el sangrado sigue siendo la principal causa de muerte. El 65-80% son hemorragias intracraneales, comúnmente intraparenquimatosas y usualmente fatales. Sangrados gastrointestinales y hemorragias alveolares difusas son menos frecuentes.<sup>12</sup> Las formas más leves incluyen sangrado mucocutáneo, en sitios de trauma y colocación de catéteres.<sup>13</sup>

Los factores de riesgo identificados incluyen leucocitosis (mayor a  $10 \times 10^9/L$ ), alto recuento de blastos en sangre periférica (mayor a  $30 \times 10^9/L$ ), edad mayor a 60 años, alteración de la función renal, fibrinólisis aumentada reflejada por hipofibrinogenemia (menos de 100 mg/dl), TP prolongado, TTP activado elevado y la trombocitopenia severa.<sup>12,13</sup>

Aunque la diátesis hemorrágica es la manifestación más frecuente, los eventos tromboembólicos se pueden observar ocasionalmente (30%) y probablemente aumenten en la era post ATRA. Es curioso identificar que el riesgo persiste durante el tratamiento, y posterior a 6 meses del diagnóstico un 8,6% desarrollan trombosis. Se postula que luego del inicio del tratamiento con ATRA, la balanza se inclina hacia los factores protrombóticos, debido a un aumento de la producción de citoquinas. Existe información contradictoria en los estudios con respecto a los factores de riesgo de trombosis, pero si se ha descrito claramente en la literatura que estos pacientes tienen mayor morbi-mortalidad. Además no está claro si la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular luego de la inducción y cuando las cuentas de plaquetas se encuentren recuperadas es beneficioso.<sup>12</sup>

Las características de la coagulopatía en LPA son únicas, al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan anormalidades en los estudios de coagulación, con prolongación del TP, TTP y tiempo de trombina. Además existen datos que revelan una coagulación activada con niveles aumentados de fibrinopéptido A y complejos trombina-antitrombina. El consumo de los factores de la coagulación se evidencia por un aumento de los productos de la degradación de la fibrina y Dímero D, con una disminución del fibrinógeno. Destacan anormalidades en la fibrinólisis que se manifiestan como un aumento del tPA y plasmina y una disminución del PAI-1 y alfa2-antiplasmina. A pesar de que el panorama en general recuerda al de la coagulación intravascular diseminada (CID) hay importantes diferencias. En la CID severa el aumento en la actividad fibrinolítica es una respuesta secundaria a la coagulación intravascular, mientras en la LPA existen una serie de factores adicionales, como el aumento en la expresión de la Anexina A2 (un receptor de plasminógeno y tPA) y de uPA



presentes en los promielocitos leucémicos. La actividad del TAFI, un inhibidor de la fibrinólisis, está reducida hasta un 60%, principalmente debido a su inactivación por parte de la plasmina en la presencia del complejo trombina-trombomodulina. A pesar de que el sangrado evidente por la coagulopatía se resuelve en 5-7 días, las alteraciones en los perfiles de coagulación y fibrinólisis regresan a la normalidad hasta después de 14 días o más.<sup>12,13</sup>

Hay una expresión aumentada de los procoagulantes en las células leucémicas, tales como el Factor Tisular y el Procoagulante del cáncer. Luego de la activación por fosfolípidos el factor tisular forma un complejo con el factor VII y activa al factor X. El procoagulante del cáncer puede activar el factor X directamente sin el factor VII. De los dos el factor tisular está mejor estudiado, el procoagulante del cáncer es difícil de aislar y sólo está presente en las células fetales. El factor tisular inicia la cascada de la coagulación. La actividad del factor tisular en la superficie de las células normales no ocurre al menos que existan alteraciones de la membrana plasmática. Por esto, células en apoptosis o con membranas rotas son más procoagulantes, especialmente luego del tratamiento.<sup>12,13</sup>

## **1.4 Factores de Riesgo**

Identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo es fundamental en la LPA, especialmente en la nueva era del ATO. Desde la introducción del tratamiento con ATRA el porcentaje de curación llegó hasta un 70%, actualmente con el ATO se alcanzan porcentajes mayores de 90%. Sin embargo como se mencionó en la sección previa, los pacientes de alto riesgo presentan mayor posibilidad de sangrado y por ende mayor morbi-mortalidad temprana. Además, la literatura actual ha demostrado que aquellos pacientes de riesgo bajo e intermedio pueden tener un tratamiento con ATRA y ATO sin quimioterapia de forma segura y eficaz.<sup>1</sup>

- Marcadores pronósticos celulares:

CD56: Bajo circunstancias normales el CD56 no se expresa en células de linaje mieloide y particularmente no se expresa durante la granulopoyesis normal. Sin embargo, la expresión de CD56 se ha reportado en células mieloides inmaduras en médulas óseas regenerativas de pacientes sometidos a trasplante alogénico, lo que sugiere que la expresión aberrante de CD56 puede observarse en la línea granulocítica inmadura bajo condiciones de aumento en la proliferación o mayor estimulación de factor de crecimiento. CD56 se expresa de forma inesperada en aproximadamente el 10% de los casos de LPA. En algunos estudios esta expresión se ha documentado como factor de mal pronóstico independiente, con mayor porcentaje de recaída, aunque no en todos se ha podido corroborar. Se cree que los eventos moleculares coexistentes con la expresión de CD56, como mutaciones del c-kit o trisomía 4, puedan explicar el pronóstico menos favorable en estos pacientes. De forma alternativa, se ha propuesto que la expresión aberrante de CD56 refleja la transformación maligna de un progenitor pluripotencial más temprano y menos sensible al tratamiento.<sup>14</sup>

CD2: Estudios iniciales en LPA demostraron una expresión aberrante de este antígeno que se relaciona con la morfología microgranular, la isoforma bcr3 del PML/RARA, expresión aberrante de CD34 y un número mayor de leucocitos. En algunos estudios ha demostrado conferir mal pronóstico.<sup>14</sup>

CD34: Una expresión baja o ausente de CD34 es considerado una característica del inmunofenotipo de los blastos de LPA. Sin embargo, una pequeña cantidad (25%) de pacientes lo presentan, esto se asocia con leucocitosis, variante hipogranular y expresión del CD2. En un estudio reciente en pacientes con recaída posterior a tratamiento con ATO se logró identificar que las células de la recaída eran diferentes a las iniciales del diagnóstico, estas presentaban inmunofenotípicamente un patrón más inmaduro con mayor expresión de CD34.<sup>14</sup>

Leucocitosis: El número de leucocitos al diagnóstico tiene un importante impacto en el manejo de la LPA. Basado en un consenso, leucocitos mayores a  $10 \times 10^9$  es considerado un factor de mal pronóstico, de muerte temprana y de recaída. Se ha identificado además que aún un aumento discreto de leucocitos mayores a  $5 \times 10^9$  tienen un impacto negativo en los pacientes que reciben un tratamiento estándar con ATRA y quimioterapia. Aquellos que son tratados en primera línea con ATO, les confiere también la leucocitosis un aumento en la mortalidad temprana pero no en la sobrevida libre de enfermedad. Los tratamientos combinados con ATRA y ATO son particularmente beneficiosos en el contexto de la hiperleucocitosis.<sup>14</sup>

- Marcadores pronósticos moleculares

FLT3-ITD: Se conoce claramente la asociación de las mutaciones del FLT3-ITD con un mal pronóstico en los pacientes con LMA, sin embargo en LPA esto continúa siendo controversial. Se han detectado mutaciones en 30-40% de los pacientes con LPA y se ha identificado una leucemia con un fenotipo más agresivo, mayor tendencia a la recaída y correlación con muerte temprana. Estudios en ratones transgénicos han demostrado una interacción entre PML/RARA y FLT3-ITD para el desarrollo de LPA. La presencia de FLT3-ITD se asocia con: 1- Aumento en los eventos trombóticos. 2- Aumento en el número de leucocitos. 3- Fenotipo inmaduro con una mayor expresión de CD34, CD2 aberrante y morfología hipogranular. 4- Isoforma bcr3 del PML/RARA. De forma interesante los pacientes que presentan mutaciones del FLT3-ITD tratados con ATO en primera línea tienen un pronóstico similar a aquellos pacientes que no tienen esta mutación.<sup>14,15</sup>

Otras mutaciones genéticas: DNMT3A, MLL, IGH1, IDH2 y TET2 muestran una importante reducción en la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.<sup>14</sup>

Otras anomalías cromosómicas: en alrededor del 28% de los pacientes se observan otras alteraciones cromosómicas aparte de la t(15;17), en la mayoría de

los casos se trata de trisomía 8 y anormalidades en el 7q. Estos pacientes presentan más frecuentemente coagulopatía, trombocitopenia y mayor riesgo de recaída, sin embargo ninguna alteración cromosómica específica ha sido identificada como factor independiente de recaída.<sup>14</sup>

### **1.5 Enfermedad Mínima Residual (EMR)**

El análisis molecular usando reacción de la cadena de polimerasa con transcriptasa reversa del PML/RARA se considera un estándar en el diagnóstico de pacientes con sospecha de LPA, funciona para identificar la fusión y el punto de corte cromosómico. El estudio es capaz de detectar 1 célula APL en  $10^{3-4}$  células normales de la médula ósea. La monitorización de la EMR se usa como una herramienta para predecir la recaída en el contexto de positividad en la PCR persistente o recurrente. Varios grupos han logrado reportar un beneficio en la sobrevida al iniciar terapia preventiva en el contexto de una recaída molecular en comparación con una recaída hematológica. Esto llevó a la recomendación por parte de la European Leukemia Net de monitorización seriada de la EMR.<sup>16</sup>

En un análisis, la persistencia de positividad de la PCR en médula ósea más allá de la consolidación o la recaída molecular (definida como dos resultados consecutivos positivos de la PCR con aumento del número de transcritos en pacientes previamente en remisión molecular) fueron los mayores predictores de recaída de la enfermedad. La misma puede ser anticipada por la detección de transcritos en médula ósea por una mediana de 74 días. Aunque durante la terapia las muestras de sangre periférica y médula ósea son concordantes, en el caso de la recaída, la muestra de médula ósea es un indicador más sensible del estatus de la PCR. El uso de la EMR para lograr una intervención temprana con ATO en caso de recaída molecular o persistencia de positividad durante tratamiento, se asocia con una menor cantidad de complicaciones que en franca recaída hematológica.<sup>16</sup>

Se debe recordar que el análisis en los primeros 30 días de tratamiento no tiene valor pronóstico.<sup>16</sup>

Pacientes tratados con ATRA y quimioterapia estándar que se presenten con enfermedad de bajo y mediano riesgo, quienes se encuentren en remisión molecular de forma temprana y que además se compruebe continuamente la remisión molecular al finalizar todo el tratamiento, pueden de forma razonable descontinuar la monitorización seriada de la EMR. Sin embargo, aquellos pacientes con enfermedad de alto riesgo o aquellos de riesgo estándar que presenten una cinética lenta de respuesta (PCR positiva luego del segundo ciclo de consolidación) deben mantener una vigilancia más estrecha, cada 3 meses hasta 36 meses post consolidación, tiempo en que la recaída es más probable.<sup>16</sup>

En el caso de recaída, se recomienda realizar una valoración de EMR luego de cada terapia empleada, ya que esto puede guiar la siguiente opción terapéutica. Los pacientes sin afectación de SNC que logran rápidamente remisión molecular pueden ser potencialmente curables únicamente con ATO, mientras que aquellos resistentes pueden necesitar quimioterapia, gemtuzumab o trasplante alogénico. La valoración de la EMR es vital en candidatos a un trasplante autólogo, ya que es eficaz en aquellos pacientes en remisión molecular completa, caso contrario existe una alta tasa de recaída. <sup>16</sup>

La monitorización de la EMR es también útil en la evaluación post trasplante alogénico. Se debe analizar al día 30 y 100 post trasplante y luego cada 3 meses.

En los pacientes que se trataron únicamente con ATO se recomienda análisis cada 3 meses hasta 36 meses por finalización del tratamiento.<sup>16</sup>

## Capítulo 2: Historia y Base Teórica del Tratamiento

En 1957 el hematólogo Noruego LK Hillestad describe la Leucemia Promielocítica Aguda como una entidad clínica distinta. Luego en 1959 J Bernard, describe las particularidades clínicas de esta enfermedad.<sup>2</sup> El tratamiento de la LPA ha variado en el tiempo y es importante recapitular su evolución.

J Bernard y colaboradores trabajando en París reportan en 1973 la sensibilidad de la LPA a antraciclinas, al describir un estudio con altas tasas de remisión completa (70%) y tasas de curación de 30% con daunorrubicina como monoterapia. Este abordaje se siguió rápidamente en España e Italia, donde se realizaron diferentes estudios previo al advenimiento del ATRA y donde se inició el uso de idarrubicina en esta enfermedad.<sup>1-17</sup>

Los primeros reportes del uso de ATRA en LPA se realizaron en Francia y en Estados Unidos de América en los años ochenta, esto representó el primer ejemplo de terapia exitosa de diferenciación en la oncología y revolucionó el tratamiento de la enfermedad. El ATRA como monoterapia produce diferenciación de los blastos a granulocitos maduros y logra remisiones completas en hasta 80% de los casos sin inducir mielosupresión, sin embargo, presenta altas tasas de recaídas y de síndrome de diferenciación. Esto llevó al diseño de abordajes combinados de ATRA con quimioterapia.<sup>1-17</sup>

El grupo multicéntrico Italiano GIMEMA reportó en 1997 altas tasas de remisión molecular en pacientes de diagnóstico reciente con el uso combinado y simultáneo de ATRA e Idarrubicina para el tratamiento de inducción, seguido por 3 consolidaciones con quimioterapia intensiva.<sup>18</sup> Este protocolo fue adoptado por varios grupos incluido el español PETHEMA, quienes reportaron respuestas antileucémicas muy similares aún al eliminar la citarabina, con la ventaja de disminuir la toxicidad y aumentar el cumplimiento del protocolo.<sup>19</sup> Basado en un meta-análisis de ambos estudios se logró desarrollar una escala de estratificación de riesgo de recaída tomando en cuenta el conteo de leucocitos y plaquetas al diagnóstico (ver tabla 1).<sup>20</sup>

Tabla 1. Escala de estratificación de riesgo en la LPA

	<b>Leucocitos (x10<sup>9</sup>/L)</b>	<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>
<b>Riesgo Bajo</b>	< 10	> 40
<b>Riesgo Intermedio</b>	< 10	< 40
<b>Riesgo Alto</b>	>10	Independiente

Posteriormente, se desarrollaron estudios basados en el riesgo, con una mejoría en los resultados al incluir el ATRA a los ciclos de consolidación, ya que, se logró incrementar la actividad antileucémica, así como disminuir las tasas de recaída.<sup>21</sup> En particular se lograron buenos resultados por parte del grupo GIMEMA al incluir ARA-C y ATRA a los pacientes de alto riesgo.<sup>22</sup>

El grupo australiano y asiático ALLG (Australasian Leukemia and Lymphoma Group) también adoptó la inducción del protocolo AIDA pero utilizó un enfoque diferente para la consolidación. Se incluyó un segundo ciclo de idarrubicina y el ATRA se continuaba si los investigadores locales determinaban que no existía una remisión completa morfológica. Todos los pacientes recibieron ATRA 3 ciclos más (2 semanas con tratamiento y 2 semanas de descanso). La experiencia inicial con este protocolo (conocido como APML3) fue decepcionante y se trató de mejorar los resultados al incluir 2 años de mantenimiento triple con ATRA, metotrexate y 6-mercaptopurina, logrando así una mejoría de la tasa libre de recaída a los 4 años de 49% a 79%.<sup>23</sup> Esto, junto con la publicación previa del estudio Europeo APL93, demostró que el uso de mantenimiento disminuye el porcentaje de recaídas.<sup>24</sup>

Aún existen algunos puntos controversiales en los esquemas tradicionales de ATRA y quimioterapia. Estos incluyen el papel de la citarabina en la inducción y/o consolidación, el rol del mantenimiento y la necesidad de profilaxis del sistema nervioso central (SNC).

Dos estudios prospectivos randomizados realizados en Europa compararon un inducción con ATRA más antraciclinas con o sin citarabina. La tasa de remisión completa fue comparables en los dos brazos, sin embargo el estudio Francés- Suizo-

Belga mostró un aumento en la recaída en los pacientes que no se les administró citarabina en la inducción y consolidación. Sin embargo, el estudio Británico reportó un aumento en la muerte en remisión cuando se administró la citarabina, sin diferencia en las tasa de sobrevida. <sup>25-26</sup> Recomendaciones actuales sugieren que la citarabina es potencialmente útil como parte de la terapia de consolidación para disminuir la recaídas en el contexto de la enfermedad de alto riesgo, mientras que una terapia basada en antraciclinas está indicada en los pacientes de riesgo bajo e intermedio.<sup>1</sup>

La incidencia de afectación de SNC en la primera recaída se estima es de un 2%. Se demostró por el grupo Español que esto es mayor en los pacientes de alto riesgo (5.5%). Profilaxis intratecal con metotrexate y esteroides ha sido adoptada por varios grupos incluidos el Italiano, únicamente para pacientes de alto riesgo. Los pacientes de riesgo bajo e intermedio no necesitan profilaxis de SNC debido a la baja incidencia de afectación neurológica en este grupo.<sup>1</sup> El grupo Español además reporta una tasa de recaída mayor en pacientes que presentan sangrado en SNC al momento del diagnóstico o en la inducción, por lo que estos podrían beneficiarse de profilaxis. En todas las instancias se recomienda realizarla luego de la inducción.<sup>17</sup>

El beneficio de la terapia de mantenimiento, especialmente en los pacientes de bajo riesgo sigue siendo muy controversial. Investigadores Franceses reportaron inicialmente una mayor tasa de sobrevida global en los pacientes que recibieron mantenimiento.<sup>24</sup> Este beneficio fue confirmado por un estudio Estadounidense. Por el contrario, un estudio de GIMEMA randomizó los pacientes en remisión molecular a terapia de mantenimiento con ATRA exclusivamente, ATRA más quimioterapia a dosis bajas o no mantenimiento, ellos demostraron que no hay diferencias significativas entre todos los grupos.<sup>27</sup> De manera muy similar, investigadores Japoneses indican que no hay mejoría en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes en remisión molecular que reciben terapia de mantenimiento luego de la inducción y tres ciclos intensivos de consolidación.<sup>28</sup>



A pesar del progreso dramático obtenido al utilizar la combinación de ATRA y antraciclinas como primera línea terapéutica, siempre existe un 20% de los pacientes que recaen o no responden. Sin mencionar además, el hecho de que estos esquemas conllevan una alta tasa de toxicidad debido a mielosupresión, que frecuentemente se traduce en infecciones severas que ponen en riesgo la vida, y efectos adversos a largo plazo como la cardiomiopatía y la aparición de síndromes mielodisplásicos y/o leucemias mieloides agudas secundarias.<sup>29,30</sup>

De forma incidental, se evidenció la acción del Trióxido de Arsénico (ATO) en la LPA, los derivados de arsénico han sido utilizados desde tiempos ancestrales por la medicina tradicional China para el tratamiento de enfermedades malignas e inflamatorias, en los años sesenta y setenta, un grupo especializado en la fusión de la medicina tradicional china y la medicina occidental, inició estudios con el trióxido de arsénico al observar su efectividad en ciertos tipos de neoplasias malignas de piel. Sin embargo, al intentar reproducir estos resultados con otros tipos de neoplasias estos eran muy heterogéneos y fue con la LPA donde se obtuvo una respuesta importante y promisoriosa.<sup>31</sup>

Un primer estudio del grupo Chino demostró que el ATO es efectivo y seguro para el tratamiento de la LPA, se logró inducir una tasa de remisión completa hematológica en >85% de los pacientes que recaían luego de una primera línea terapéutica con ATRA.<sup>32</sup> Estos resultados fueron luego reproducidos en Estados Unidos de América, donde se demostró en un estudio inicial la inducción de remisión completa hematológica en un 91.6% de los pacientes luego de una mediana de 33 días de tratamiento con 10 mg/día de ATO en infusión intravenosa<sup>33</sup>. Luego, en un estudio multicéntrico se reportó una tasa de remisión completa de 86%.<sup>34</sup> Importantemente, a diferencia de la monoterapia con ATRA, el ATO puede inducir remisiones moleculares duraderas en la mayoría de los pacientes tratados por enfermedad recurrente luego de dos ciclos.<sup>34</sup> La confirmación de la alta efectividad del ATO para LPA en recaída llevó a múltiples ensayos clínicos en el mundo, como monoterapia, donde se han reportado tasas de remisión completa de >70% y una tasa de supervivencia a 1-3 años de 50-70%.<sup>35,36</sup>

A los estudios donde el ATO se utilizó como monoterapia, se suman luego otros que estudiaron la efectividad y seguridad de la combinación de este agente con otros como ATRA. El sinergismo con ATRA y el aumento de la eficacia antileucémica en la LPA fue demostrada en un estudio randomizado Chino que comparó ATO + ATRA versus ATO y ATRA como monoterapia.<sup>33</sup> No se reportó toxicidad importante adicional en este o en otras investigaciones ante la combinación de ATO + ATRA.<sup>37,38</sup>

Luego de la experiencia obtenida en pacientes en recaída y al determinar un perfil de toxicidad favorable, múltiples investigadores han explorado el efecto del uso del ATO en pacientes recién diagnosticados y su uso como tratamiento de primera línea. Estudios recientes en Shanghai, Houston, India e Irán han utilizado el ATO como monoterapia o combinado con ATRA, y han demostrado una tasa de remisión completa de 86-88%, con respuestas mucho más importantes en pacientes de bajo y mediano riesgo.<sup>37,38</sup>

Más recientemente se realizó un estudio multicéntrico fase 3 donde se comparó el uso de primera línea de ATRA + ATO versus el tratamiento clásico de ATRA + antraciclinas. Los resultados obtenidos fueron impresionantes donde se logró en el grupo del ATO una tasa de remisión completa del 100%, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los dos años de 97% y con un total de supervivencia mejor que la presentada por el grupo estándar. Sin embargo, uno de los hallazgos más importantes es que el grupo tratado con ATO presentó una toxicidad hematológica mucho menor y esto a su vez se manifestó con una tasa de infección menor. Con esta información, se concluyó que el esquema que utilizó el ATO como primera línea no es inferior al esquema terapéutico clásico y que probablemente sea superior a este.<sup>39</sup> Una actualización reciente de este estudio, con un seguimiento a 40 meses, mostró que la ventaja de ATRA-ATO sobre ATRA-quimioterapia aumenta con el tiempo en términos de sobrevida libre de enfermedad (98% versus 84.9% a dos años) y sobrevida global (99.1% versus 94.4% a 2 años). Además, existe una incidencia de recaída acumulada mucho menor en el grupo ATRA-ATO (1.1% versus 9,4%)<sup>40</sup>

El grupo Australiano y Asiático reportó los resultados del ensayo APML4, que combina quimioterapia con antraciclinas, ATO y ATRA para terapia de inducción, seguido de dos consolidaciones con ATO más ATRA sin más quimioterapia. Este estudio demostró mejoría en la sobrevida libre de enfermedad a dos años y sobrevida global (97.5% y 93%). Con una actualización reciente que muestra una sobrevida libre de enfermedad a cinco años y sobrevida global (95% y 94%).<sup>41</sup>

El ensayo AML-17 de los Británicos confirmó el beneficio del abordaje ATRA-ATO sin quimioterapia sobre el estándar ATRA-quimioterapia. En este estudio se utilizó de manera interesante el ATO a 0,3 mg/kg los primeros cinco días de cada ciclo y luego a 0.25mg/kg (dosis mayor a la utilizada en estudios previos). Los resultados mostraron un beneficio importante para ATRA-ATO comparado al estándar, con tasas de sobrevida libre de enfermedad de 91% versus 70%, incidencia de recaída de 1% versus 18% y una sobrevida global de 93% versus 89%.<sup>42</sup>

Como beneficios agregados se demuestra la disminución en la toxicidad hematológica aguda que se traduce en menor cantidad de infecciones, así como menor posibilidad de complicaciones a largo plazo de las antraciclinas como son la cardiotoxicidad y la posibilidad de desarrollar síndrome mielodisplásico o leucemia aguda secundaria.<sup>43,44</sup> Otro punto importante, es que el ATO ha demostrado en estudios de farmacocinética que aproximadamente un tercio cruza la barrera hematoencefálica, lo cual puede sugerir que existe una prevención de la recaída en este sitio.<sup>17</sup>

La evidencia a favor de este esquema terapéutico ha sido tan contundente, que las guías actualizadas para el tratamiento de LPA de los Estados Unidos de América ya incluyen la asociación del ATRA y ATO como primera opción en tratamiento de primera línea.<sup>45</sup>

Específicamente para los pacientes con alto riesgo, la evidencia del APML4 y AML17, sugiere que los pacientes se benefician de la llamada asociación triple A (ATRA-ATO-Antraciclinas), que es curativa y minimiza la necesidad de mayores

cantidades de quimioterapia.<sup>17</sup> Dentro de poco se estará realizando un estudio comparando AIDA versus ATRA-ATO y bajas dosis de quimioterapia en pacientes de alto riesgo.<sup>1</sup>

Como parte de los avances propuestos para el futuro se encuentran las formulaciones de arsénico oral que han demostrado ser igualmente efectivas y con un igual perfil de seguridad que la formulación intravenosa. Lo cual plantearía la opción de un tratamiento completamente oral de ATRA y ATO en estos pacientes.<sup>1</sup>

La literatura actual con respecto a la recaída en LPA, se basa principalmente en pacientes tratados inicialmente con esquemas basados en ATRA y quimioterapia. Dado el uso reciente de ATO y la mejoría en la respuesta obtenida con este agente, existen muy pocos estudios que reportan recaída en el contexto de tratamiento basado en ATO. Por lo que es probable que es escenario de la recaída en LPA cambie en el futuro cercano, así como su tratamiento óptimo.<sup>1</sup>

Cerca de un 20% de los pacientes recaen luego de una terapia de ATRA y quimioterapia adaptada al riesgo. Tres estudios demostraron el beneficio de la identificación temprana de la recurrencia de la enfermedad y la terapia preventiva en caso de recaída molecular. En 2009 el panel de expertos del European Leukemia Net publicó las recomendaciones para el manejo de LPA en recaída luego de ATRA y quimioterapia. Dos ciclos de ATO y ATRA se consideran las mejores opciones para alcanzar una segunda remisión completa molecular, luego, se sugiere intensificación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyético o de forma alternativa prolongación de la terapia con ATRA y ATO. En ausencia de una comparación randomizada la escogencia entre estas dos opciones terapéuticas deben basarse en la evaluación individualizada, tomando en consideración la edad del paciente, la capacidad funcional y la duración de la primera remisión completa. El trasplante alogénico se recomienda a quienes no logren una remisión molecular completa tras el segundo ciclo de ATO o en aquellos que tengan una recaída en menos de 1 año desde la primera remisión completa.<sup>46</sup>

Las guías de la NCCN del 2015 recomiendan el uso de un régimen que contenga ATO en los pacientes con recaída de LPA que no han sido expuestos

previamente a ATO. Para pacientes expuestos a ATO-ATRA sin quimioterapia previamente, se recomienda esquemas estándar de ATRA-quimioterapia-ATO.<sup>17</sup>

El grupo Francés revisó de forma retrospectiva la comparación entre el trasplante autólogo y alogénico en la recaída de LPA. Mostró una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global del 79.4% y 59.8% para el trasplante autólogo y 92.3% y 51.8% para trasplante alogénico. Los pacientes que recibieron un trasplante alogénico presentan mayor mortalidad asociada al trasplante, esto demostrado tanto por el grupo francés como por la Asociación Europea de Trasplante de Médula Ósea.<sup>17</sup>

La profilaxis de SNC se recomienda usualmente en el contexto de la recaída, siempre antes de la consolidación.<sup>1</sup>

## **Capítulo 3: Manejo de complicaciones y efectos adversos del tratamiento**

La LPA es una emergencia médica que requiere un diagnóstico y manejo rápido. De hecho, la muerte temprana mayoritariamente debida a sangrado todavía ocurre en un alto porcentaje el día de hoy y representa el obstáculo más grande para lograr la cura de esta enfermedad. <sup>17</sup>

### **3.1 Medidas de Soporte**

-Profilaxis de síndrome de diferenciación: Se realiza con dexametasona o prednisona y varía dependiendo del esquema utilizado de primera línea:

ATRA-Quimioterapia: Dexametasona 2,5 mg/m<sup>2</sup>/12h IV por 15 días en pacientes con creatinina sérica por encima de los valores normales de laboratorio y leucocitos superiores a 5x10<sup>9</sup>/L o que alcancen esta cifra durante las dos primeras semanas de inducción.

ATRA-ATO: Prednisona 0.5 mg/kg/día desde el día 1 hasta el final de la inducción en los pacientes con más de 5.0 x 10<sup>9</sup>/L leucocitos.

-Coagulopatía: Transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de 30 x10<sup>9</sup>/L durante los primeros 10 días. En los pacientes con riesgo muy alto de hemorragia letal: hiperleucocitosis > 10 x 10<sup>9</sup>/L, creatinina anormal, o coagulopatía de consumo (definida como la presencia de hipofibrinogenemia, alargamiento del TTPA, tiempo de trombina, tiempo de protrombina, junto a elevación de dímero-D o productos de degradación del fibrinógeno), se transfundirán plaquetas para mantener una cifra superior a 50 x 10<sup>9</sup>/L.

En todos los pacientes se recomienda corregir las alteraciones hemostáticas transfundiendo crioprecipitados para mantener el fibrinógeno sérico  $>150$  mg/dl y/o plasma fresco congelado para mantener un índice de Quick  $>60\%$  o INR  $<1.3$ . En pacientes que presenten síndrome de diferenciación grave y/o sobrecarga de volumen, se pueden administrar el concentrado de complejo protrombótico en lugar de plasma. No obstante, habrá que vigilar la aparición de síntomas y signos de trombosis. El uso de factor VII recombinante quedaría restringido a pacientes con coagulopatía incoercible (no corregida a pesar del tratamiento estándar) y que además, presenten hemorragias potencialmente letales. Existen reportes recientes del uso de trombomodulina recombinante, esta inhibe la trombina al formar el complejo trombina-trombomodulina. Este complejo en presencia de la plasmina, activa el TAFI, un inhibidor de la fibrinólisis.

-Anticoagulantes: No se recomienda el uso de heparina ni antifibrinolíticos como profilaxis. En caso de trombosis arterial o venosa graves, habrá que tratar al con heparina y/o fibrinolíticos, pero, habrá que tener en cuenta el alto riesgo hemorrágico en presencia de coagulopatía y/o recuentos plaquetarios  $<50 \times 10^9/L$ . En caso de evento cerebrovascular hemorrágico amenazante para la vida, la anticoagulación deberá posponerse hasta la resolución de la coagulopatía.

-Leucocitosis: En presencia de leucocitosis se puede administrar hidroxiurea según el esquema de la tabla 2 y esta se suspende con cifras de leucocitos  $<10 \times 10^9/L$ . El tratamiento con quimioterapia no se debe retrasar por esta medida de soporte. La leucoaféresis se debe evitar ya que puede precipitar el riesgo de hemorragia fatal.<sup>17</sup>

Tabla 2. Esquema de Tratamiento con Hidroxiurea ante Leucocitosis

Leucocitos 10 – 50 x 10 <sup>9</sup> /L	Hidroxiurea 500 mg c/6 horas VO
Leucocitos >50 x 10 <sup>9</sup> /L	Hidroxiurea 1g c/6 horas VO

-Factores de crecimiento: No se recomienda el uso de factores de crecimiento de colonias granulocíticas durante la inducción (solo se podrán usar en caso de neutropenia grave e infección amenazante para la vida).

-Hidratación: teniendo en cuenta el alto riesgo de retención hídrica en estos pacientes (uso de hemoderivados abundantes, síndrome de diferenciación) y la escasa nefrotoxicidad de la quimioterapia, se recomienda una hidratación no excesiva del paciente (máximo 1,5 L/m<sup>2</sup>/día).

-Antieméticos: Utilizar con medicamentos con potencial emetizante (ATO, Idarrubicina, epirubicina y citarabina).

-Vitaminas: Se debe dar un suplemento adecuado de tiamina, ya que se han visto alteraciones neurológicas severas (neuropatía, calambres) con ATO en relación a una deficiencia severa de tiamina.

-Embarazo y lactancia: ATRA y ATO han demostrado ser embriotóxicos y teratogénicos, por lo que se deben suministrar medidas anticonceptivas. La lactancia también está contraindicada durante el tratamiento con ATO y ATRA.



### 3.2 Medicamentos utilizados y efectos adversos

#### **ATRA:**

-Mecanismo de acción: Se ha descrito que el ATRA actúa en la diferenciación de al menos dos estadios del desarrollo mieloide: promielocitos y progenitores neoplásicos más jóvenes que ya están comprometidos al linaje mieloide. Luego de la diferenciación producida por ATRA las células que se originan de la clona leucémica eventualmente entran en muerte celular programada. <sup>47</sup>

-Almacenamiento y estabilidad: Las cápsulas intactas deben almacenarse a temperatura ambiente en un lugar protegido de la luz.

-Administración: Oral en cápsulas de 10 mg. Dividido en dos dosis al día, mejor con la comida.

-Incompatibilidades: Puesto que las interacciones medicamentosas pueden alterar los niveles de ATRA, las siguientes medicaciones deben evitarse: inductores de la citocromo oxidasa P450 (barbitúricos, rifampicina), inhibidores de la citocromo oxidasa P450 (cimetidina, diltiazem, verapamil, ciclosporina, eritromicina, ketoconazol). Sin embargo, no hay datos que sugieran que estos medicamentos disminuyan o aumenten la eficacia o toxicidad del ATRA.

-Efectos secundarios: Los efectos sistémicos del ATRA son similares a la hipervitaminosis A.

- Cefalea: ocurre a las horas de la toma del ATRA, es el efecto adverso más frecuente. Difiere con el asociado a pseudotumor cerebri en que suele ser transitorio, de intensidad moderada, y frecuentemente controlado con analgésicos de primera línea. Se suele desarrollar tolerancia con el tratamiento continuo de ATRA.

- Basofilia/hiperhistaminemia: Es un efecto adverso raro. La severidad de los síntomas depende de los niveles plasmáticos de histamina. Los síntomas severos incluyen taquicardia, shock por vasodilatación y úlcera gástrica/duodenal.
- Pseudotumor cerebri: también conocido como hipertensión endocraneal benigna, es una complicación rara (3%). Se caracteriza por manifestaciones de hipertensión endocraneal sin evidencia de meningitis o lesiones ocupantes de espacio. Los síntomas y signos incluyen: cefalea severa, náuseas, vómitos, papiledema, hemorragias retineanas, alteraciones visuales (pérdida intermitente de la visión), oftalmoplejia. Estos suelen instaurarse a los 3-17 días del inicio del ATRA. El pseudotumor cerebri es más frecuente en niños, quizás por la mayor sensibilidad de su sistema nervioso central a los efectos del ATRA. La causa y el apropiado manejo no están muy establecidos aún. Analgesia con morfínicos (codeína o morfina) o la interrupción temporal del ATRA en los casos no respondedores, puede ayudar a mejorar la cefalea, náuseas y vómitos. Diuréticos (acetazolamida, furosemida) o la realización de punción lumbar pueden reducir la presión del líquido cefalorraquídeo, para mantenerla por debajo de 15 cm de agua.<sup>1</sup>
- Síndrome de diferenciación: Ver más adelante en sección 3.3
- Hepatotoxicidad: Un aumento de la bilirrubina sérica, transaminasas o fosfatasa alcalina 5 veces los valores normales obligará a una suspensión temporal de ATRA. Se recomienda suspender hasta que los valores se reduzcan a menos de 4 veces el valor superior normal. Momento en el cual se puede reiniciar el ATRA a la mitad de la dosis durante los primeros 7 días. Posterior a esto si no existe datos de hepatotoxicidad se restaura la dosis completa. En caso de aumento de los niveles nuevamente se debe suspender el tratamiento.<sup>1</sup>
- Síndrome de Sweet: Es una reacción inflamatoria con infiltración de neutrófilos de la piel. Los síntomas y signos incluyen: fiebre, eritema cutáneo en placas elevadas bien delimitadas y dolorosas, sobre todo en

miembros inferiores y tronco, con afectación muscular (mioscitis, fascitis). Las manifestaciones se presentan a los 7-34 días del inicio del ATRA. Su causa es desconocida y suele responder en las primeras 48 horas tras la instauración de corticoterapia.

## **ATO**

-Mecanismo de acción: El hecho que el ATO sea efectivo en LPA resistente a ATRA sugiere que el compuesto tiene como blanco terapéutico el mismo mecanismo de acción primordial, pero, lo ejecuta de una manera distinta. El ATO ejerce su efecto en una forma dosis dependiente, desencadena apoptosis celular mediante activación de la vía de las caspasas a concentraciones relativamente altas e induce diferenciación parcial a concentraciones bajas. Otros efectos clave incluyen el daño y degradación de la proteína de fusión PML/RARA e inhibición del crecimiento y angiogénesis. El ATO también reduce la actividad procoagulante.<sup>47</sup>

-Almacenamiento y estabilidad: El ATO se presenta en ampollas de 10mg/10mL sin preservantes. Se debe almacenar a temperatura ambiente y no se debe refrigerar.

-Administración: Se debe disolver en 100 a 200 mL de solución salina 0.9% o solución glucosada al 5% inmediatamente al remover de la ampolla. La solución preparada se debe infundir en 1 a 2 horas. Si ocurren reacciones vasomotoras, la infusión se puede realizar en 4 horas.

-Incompatibilidades: No se debe administrar de forma concomitante N-acetil cisteína con ATO ya que aumenta la concentración de glutatión y disminuye el efecto de ATO. El arsénico es un inductor de citocromo 3A4 y 2<sup>a</sup>, por lo puede disminuir la concentración sistémica de sustratos de estas enzimas. Se debe evitar además, la terapia concomitante con medicamentos asociados a prolongación del

intervalo QT o puntas torcidas debido al riesgo potencial de arritmias fatales (ver apéndice 2).

-Efectos secundarios:

- Prolongación del intervalo QTc: Este es un efecto común y bien documentado del ATO. La prolongación del QTc puede llevar a la arritmia ventricular tipo puntas torcidas, que puede llegar a ser fatal. Se ha documentado en un 16% de los pacientes. Arritmias clínicamente significativas son muy raras y ninguna ha sido reportada en los estudios que utilizan ATO en primera línea. En los pacientes que tengan un intervalo QTc prolongado por arriba de 500 mseg, calculado con fórmulas que no sean Bazett sino Framingham o Fredericia (ver Apéndice 1), las guías internacionales recomiendan: mantener niveles de potasio y de magnesio por arriba de 4.0 mEq/L y 1.8 mg/dL, suspender el ATO temporalmente, así como otras drogas conocidas que prolonguen el intervalo QTc hasta la normalización del mismo (ver apéndice 2). Una vez que el QTc se normaliza, se debe reiniciar el ATO a 0,075 mg/kg (50%) por los primeros 7 días y luego, si no existe prolongación del QT se continúa el tratamiento a 0,11 mg/kg por otros 7 días, y si no hay alteraciones se instaure de nuevo el ATO a dosis plena.<sup>1,17</sup>
- Toxicidad hepática: Se ha reportado frecuentemente en estudios que utilizan ATO con o sin ATRA, se presenta especialmente con un aumento de las enzimas hepáticas (principalmente AST y ALT, no tanto FA o bilirrubinas). Esta complicación ocurre hasta en el 60% de los casos, sin embargo, es generalmente reversible. No se han reportado casos de falla hepática en los ensayos recientes. Se recomienda suspender temporalmente el ATRA y/o ATO hasta que la bilirrubina, transaminasas y/o fosfatasa alcalina se reduzcan a menos de 4 veces el valor superior normal. Momento en el cual se puede reiniciar el ATRA y/o ATO a la mitad de la dosis durante los primeros 7 días. Posterior a esto, si no existe datos de hepatotoxicidad se

restaura la dosis completa. En caso de aumento de los niveles nuevamente se debe suspender el tratamiento.<sup>1</sup>

- Toxicidad neurológica: Se presenta como neuropatía periférica, usualmente leve y mejora al discontinuar el tratamiento. Se asocia a déficit de tiamina por lo que se recomienda suplementación de la vitamina si es necesario.
- Síndrome de diferenciación: Ver más adelante en sección 3.3
- Otros: taquicardia, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, hiperglicemia, cefalea, insomnio, tos, dermatitis.

-Consideraciones: Pacientes con aclaramiento de creatinina <de 30 mL/min pueden requerir una disminución de la dosis.

### **Idarrubicina**

-Mecanismo de acción: La idarrubicina es una antraciclina análoga de la daunorrubicina, aunque, 5 a 6 veces más potente y menos cardiotóxica. El mecanismo de acción de las antraciclinas se atribuye a que la droga se intercala en el ADN y/o a la inhibición de la Topoisomerasa II originando rupturas en la hebra de ADN.

-Almacenamiento y estabilidad: La solución reconstituida es estable durante 24-72 horas a temperatura ambiente y de 48 horas hasta 7 días refrigerada, protegida de la luz directa, se debe guardar donde no esté en contacto con aluminio. La droga se liofiliza de color rojo.

-Incompatibilidades: Algunas drogas como amikacina, cimetidina, ciclofosfamida, droperidol, eritromicina, sulfato de magnesio, manitol, metoclopramida, cloruro potásico y ranitidina se pueden administrar simultáneamente en Y. Es incompatible con Aciclovir, ampicilina, sulbactam, cefalozina, ceftazidime, clindamicina, dexametasona, etopósido, furosemida, gentamicina, heparina,

hidrocortisona, imipinem, lorazepam, metotrexate, bicarbonato sódico, vancomicina y vincristina. La idarrubicina no es estable en soluciones alcalinas.

-Efectos secundarios:

- Mielosupresión (leucopenia con nadir entre 1-2 semanas)
- Dermatológicos: Brote, alopecia, tromboflebitis química, necrosis local en caso de extravasación.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos que ocurren generalmente a la hora de la administración y duran varias horas, diarrea y estomatitis.
- Cardiovascular: Arritmias (generalmente transitorias), cardiomiopatía congestiva. La dosis acumulada total recomendada es 500-600 mg/m<sup>2</sup> debido a la cardiotoxicidad.
- Renal: Coloración rojiza de la orina

-Consideraciones: En caso de hepatotoxicidad con bilirrubina superior a 3.0mg/dl, se deberá administrar el 75% de la dosis.

## **Epirrubicina**

-Mecanismo de acción: La epirrubicina tiene la habilidad de unirse a los ácidos nucleicos, forma un complejo con el ADN al intercalarse entre los pares de bases, esto resulta en la inhibición de la síntesis del ADN y ARN. Además, inhibe la Topoisomerasa II y genera radicales libres. Es un epímero de la Doxorubicina pero se elimina más fácilmente y es menos tóxica.

-Almacenamiento y estabilidad: Almacenar la droga entre 2-8 grados Centígrados y proteger de la luz. Se debe desechar luego de 8 horas. La droga se liofiliza de color rojo.

-Incompatibilidades: Bloqueadores de canales de calcio (aumentan la cardiotoxicidad), Cimetidina (aumenta la disponibilidad de la epirubicina),

-Efectos secundarios:

- Mielosupresión (leucopenia con nadir entre 10-14 días)
- Dermatológicos: Brote, alopecia, tromboflebitis química, necrosis local en caso de extravasación.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos que ocurren generalmente a la hora de la administración y duran varias horas, diarrea y estomatitis.
- Cardiovascular: Cardiotoxicidad con cardiomiopatía congestiva. La dosis acumulada total recomendada es 700-1000mg/m<sup>2</sup> debido a la cardiotoxicidad.
- Renal: Coloración rojiza de la orina.
- Otros: amenorrea, segundas neoplasias.

## **Citarabina**

-Mecanismo de acción: Se transforma en citarabina trifosfato. Es un inhibidor competitivo de la ADN polimerasa. También se incorpora al ADN y ARN. Se considera específico del ciclo celular, actuando en las células en fase S.

-Almacenamiento y estabilidad: Se almacena a temperatura ambiente, tras su reconstitución es estable por 7 días a temperatura ambiente y 15 días refrigerada. La soluciones que presenta turbidez deben ser desechadas.

-Incompatibilidades: Posible interacción con fluorouracilo.

-Efectos adversos:

- Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, anemia. Nadir a los 5-7 días con recuperación a las 2-3 semanas.

- Dermatológico: Brote, alopecia, flebitis.
- Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, mucositis, anorexia.
- Hepáticos: Elevación transitoria de las enzimas hepáticas.
- Renal: Retención urinaria
- Otros: Síndrome gripal, fiebre, hiperuricemia en pacientes con altos recuentos leucocitarios, queratitis
- Neurológicos: Meningismo, parestesias, paraplejia, convulsiones, ceguera, encefalopatía necrotizante, síndrome cerebeloso.

**Metotrexate:**

-Mecanismo de acción: Metotrexate y sus metabolitos activos compiten por el sitio de unión del ácido fólico con la enzima dihidrofolato reductasa. El ácido fólico debe reducirse a tetrahidrofolato por esta enzima para la síntesis de ADN y replicación celular. La inhibición competitiva de esta enzima conduce al bloqueo de la síntesis de tetrahidrofolato, la depleción de precursores nucleótidos, y la inhibición de la producción de ADN, ARN, y de la síntesis de proteínas. Metotrexate tiene actividad citostática dependiente de ciclo celular (fase S).

-Almacenamiento y estabilidad: Proteger de la luz, usar compartimentos estancos, conservar a 15-300 C.

-Preparación: Para su uso vía oral existen comprimidos de 2,5 miligramos.

-Incompatibilidades: Los aminoglucósidos pueden disminuir la absorción de MTX y aumentar su nefrotoxicidad. El ácido fólico disminuye la respuesta al MTX. El uso de antiinflamatorios no esteroideos puede aumentar los niveles de MTX. Probenecid, salicilatos y sulfonamidas pueden aumentar la toxicidad y respuesta de MTX. Procarbazina puede aumentar la nefrotoxicidad. Teofilina puede aumentar los niveles plasmáticos. El alcohol puede aumentar la hepatotoxicidad. Tiazidas



pueden potenciar la neutropenia.

-Efectos adversos:

- Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia, y anemia.
- Dermatológicos: Prurito, urticaria, fotosensibilidad.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, disfagia, mucositis, anorexia.
- Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas. Fibrosis hepática y cirrosis a largo plazo.
- Pulmonares: Neumonitis (la fibrosis pulmonar no es dosis dependiente.)
- Renal: Fallo renal, cistitis, hematuria, disuria.
- Sistema nervioso central: tendencia al sueño, visión borrosa, tinnitus, convulsiones.
- Otros: diabetes.

## **6 Mercaptopurina (6-MP)**

-Mecanismo de acción: 6-Tiopurina análoga de las bases púricas naturales hipoxantina y guanina. Su activación intracelular provoca la inhibición de la síntesis de novo de purinas y su incorporación al ADN. Mercaptopurina tiene resistencia cruzada con 6-Tioguanina. Su actividad citotóxica es específica de ciclo celular (fase S).

-Almacenamiento y estabilidad: Almacenar a temperatura ambiente en un compartimento seco.

- Incompatibilidades: No administrar alopurinol con mercaptopurina. El alopurinol (inhibidor de xantina oxidasa) aumenta la toxicidad de 6-MP, inhibiendo el metabolismo oxidativo de la 6-MP. Si se administra alopurinol, la dosis de 6-MP debe ser reducida inicialmente un 25-33%, y su dosificación subsiguiente de ser modificada en función de la toxicidad observada en el paciente.

-Efectos adversos:

- Hematológicos: Leucopenia, trombocitopenia y anemia (mielosupresión).
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea, disfagia, mucositis, anorexia.
- Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticas.
- Otros: Rash y fiebre.

### 3.3 Síndrome de Diferenciación

El síndrome de diferenciación (antiguamente llamado síndrome de ATRA) es una complicación relativamente común y potencialmente fatal que puede ocurrir durante los primeros días o semanas luego del inicio de ATRA y/o ATO. El complejo de síntomas y signos presentados son: disnea, infiltrados intersticiales, fiebre inexplicada, ganancia de >5kg de peso, derrame pleural y/o pericárdico, hipotensión, falla renal aguda y edema periférico. Ninguna de estas manifestaciones de forma aislada es suficiente para el diagnóstico, ya que pueden estar asociados a otras condiciones como infección, hemorragia o sobrecarga de líquidos.

El grupo PETHEMA revisó recientemente los grados del síndrome y clasifica a los pacientes como: severos (>3 signos o síntomas) o moderados (2-3 signos o síntomas). La incidencia dada por el grupo español, es mayor durante la primera semana de tratamiento, con un pico menor durante la tercera semana de inducción.<sup>1</sup>

La mayoría de los esquemas de ATRA-ATO han adoptado el uso de profilaxis con esteroides, el cual es mucho más importante en los pacientes con leucocitos >10 x 10<sup>9</sup>/L, dado el mayor riesgo del síndrome.

El tratamiento se debe instaurar en el momento en que se sospeche la complicación. Se recomienda el uso de dexametasona 10mg dos veces al día hasta la resolución de los signos y síntomas o al menos por 3 días. ATRA y/o ATO sólo se debe suspender en caso de presentación severa. Tan pronto como las manifestaciones ya estén resueltas y las condiciones clínicas mejoren, el tratamiento con ATRA y/o ATO se puede reiniciar a un 50% de la dosis previa

durante los primeros 7 días. En ausencia de empeoramiento, se lleva a dosis plena de los medicamentos. Si hubiera reaparición de los síntomas se reduce nuevamente reducir la dosis de ATRA y/o ATO.<sup>1</sup>

Las causas potenciales de esta complicación incluyen la liberación de citoquinas vaso activas, expresión de moléculas de adhesión y migración de las células leucémicas.<sup>1</sup>

### 3.4 Manejo de la Mielosupresión

En los pacientes con mielosupresión significativa (neutrófilos  $<1 \times 10^9/L$ , plaquetas  $<50 \times 10^9/L$  por más de cinco semanas después del inicio del tratamiento con ATO y ATRA) se debe reducir en un nivel la dosis de los medicamentos (ver tabla 2). En caso de mielosupresión por  $>49$  días o que ocurra en 2 ciclos consecutivos se debe realizar nueva biología molecular, si esta se encontrara negativa se disminuye en un nivel la dosis del medicamento.

Tabla 3. Niveles de dosis para ATRA y ATO

Nivel de dosis	ATRA (mg/m <sup>2</sup> )	ATO (mg/kg)
0	45	0,15
-1	37,5	0,11
-2	25	0.10
-3	20	0,075

#### -Mielosupresión durante el mantenimiento

- Neutrófilos entre  $1.0 \times 10^9/L$  y  $1.5 \times 10^9/L$ : se reduce la dosis de mercaptopurina y metotrexate a un 50%
- Leucocitos menores a  $1.0 \times 10^9/L$ : suspensión temporal del tratamiento

## Capítulo 4: Tratamiento de Primera Línea Estándar<sup>1</sup>

### 4.1 Inducción

ATRA: Se administrará desde el día 1 por vía oral a la dosis de 45 mg/m<sup>2</sup>/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba) fraccionado en 2 tomas.

En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba) fraccionado en 2 dosis. El tratamiento con ATRA continuará hasta la obtención de la RC (aconsejable por un mínimo de 30 días) o hasta un máximo de 90 días en caso de persistencia de promielocitos atípicos en la médula ósea.

Idarrubicina: 12 mg/m<sup>2</sup> los días 2, 4, 6 y 8 de tratamiento por infusión intravenosa (5-20 min). En pacientes con edad superior o igual a 60 años, se administrarán sólo 3 dosis de Idarrubicina (días 2, 4 y 6) En caso de que el paciente se presente con leucocitos por encima de 10x10<sup>9</sup>/L, la Idarrubicina se administrará los días 1, 3, 5 y 7 de tratamiento (1, 3 y 5 en pacientes con 60 años o más).

### 4.2 Consolidación

Los pacientes que alcancen Remisión completa, recibirán 3 ciclos sucesivos de consolidación, con un intervalo mensual si la recuperación hematológica entre ciclos lo permite. Se deberá valorar la respuesta molecular luego de cada ciclo de consolidación.

La remisión completa requiere todos los siguientes: Recuperación hematológica (recuentos en sangre periférica de neutrófilos >1,5 x 10<sup>9</sup>/L, plaquetas >100 x 10<sup>9</sup>/L), aspirado de médula ósea no hipoplásico y con blastos y/o promielocito atípicos <5% y ausencia de infiltración leucémica extra medular.

---

<sup>1</sup> Protocolo basado en PETHEMA 2012

Estratificación del riesgo según la expresión de CD56 en pacientes menores de 60 años: La expresión de CD56 en >20% de los blastos leucémicos al diagnóstico implicará tratar al paciente como un grupo de riesgo superior según leucocitos y plaquetas (intermedio si es bajo y alto si es intermedio).

- **Pacientes con riesgo bajo y todos los paciente con edad igual o superior a 60 años:** Pertenecen al grupo de riesgo bajo los pacientes con recuentos leucocitos  $<10 \times 10^9/L$  y de plaquetas superiores a  $40 \times 10^9/L$ .

-Primer ciclo de consolidación:

Idarrubicina:  $5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  en infusión intravenosa (5-20 minutos) los días 1, 2, 3 y 4.

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba)

-Segundo ciclo de consolidación:

Epirrubicina:  $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  los días 1, 2 y 3 en infusión intravenosa de 20 minutos

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba)

-Tercer ciclo de consolidación:

Idarrubicina:  $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  en infusión intravenosa (5-20 minutos) sólo el día 1.

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba)

- **Pacientes con riesgo intermedio o riesgo bajo CD56+ de edad inferior a 60 años:** Pertenecen al grupo de riesgo intermedio los pacientes con recuentos de leucocitos  $<10 \times 10^9/L$  y de plaquetas  $< 40 \times 10^9/L$ .

-Primer ciclo de consolidación:

Idarrubicina:  $5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  en infusión intravenosa (5-20 minutos) los días 1, 2, 3 y 4.

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad  $<20$  años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba)

ARA-C:  $500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  los días 1, 2, 3 y 4 en infusión de 6 horas.

-Segundo ciclo de consolidación:

Epirrubicina:  $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  los días 1, 2 y 3 en infusión intravenosa de 20 minutos

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad  $<20$  años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba)

-Tercer ciclo de consolidación:

Idarrubicina:  $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  en infusión intravenosa (5-20 minutos) sólo el día 1.

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad  $<20$  años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba).

ARA-C:  $500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  los días 1 y 2 en infusión de 6 horas.

- **Pacientes con riesgo alto o riesgo intermedio CD56+ de edad inferior a 60 años:** Pertenecen al grupo de riesgo alto los pacientes con recuentos de leucocitos  $>10 \times 10^9/L$ , independientemente del recuento plaquetario.

-Primer ciclo de consolidación:

Idarrubicina:  $5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  en infusión intravenosa (5-20 minutos) los días 1, 2, 3 y 4.

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad  $<20$  años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba)

ARA-C:  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  los días 1, 2, 3 y 4 en infusión de 6 horas.

-Segundo ciclo de consolidación:

Epirrubicina:  $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  los días 1, 2, 3, 4 y 5 en infusión intravenosa de 20 minutos

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad  $<20$  años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba)

-Tercer ciclo de consolidación:

Idarrubicina:  $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  en infusión intravenosa (5-20 minutos) sólo el día 1.

ATRA:  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En pacientes con edad  $<20$  años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba).

ARA-C:  $500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  los días 1, 2, 3 y 4 en infusión de 6 horas.

### 4.3 Mantenimiento

Comenzará un mes después de la última consolidación tras recuperación hematológica en aquellos pacientes en remisión molecular completa. El tratamiento deberá continuarse por dos años.

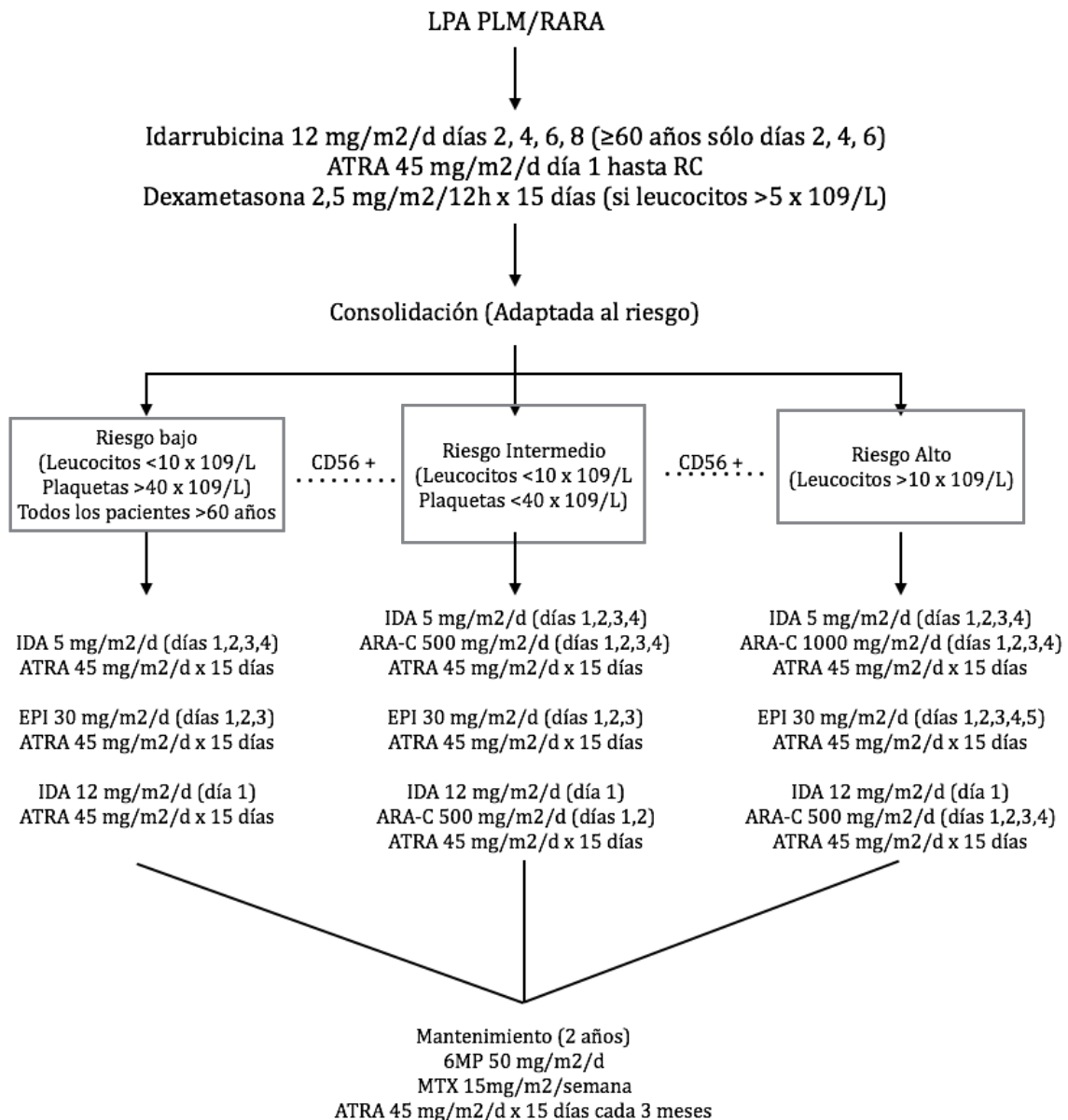
ATRA: 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas durante 15 días cada 3 meses. En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba). El primer curso con ATRA se deberá comenzar 3 meses después de la tercera consolidación. Durante los días de administración de ATRA se interrumpe el tratamiento con 6-Mercaptopurina y metotrexate.

6-Mercaptopurina: 50 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral.

Metotrexate: 15 mg/m<sup>2</sup>/semana vía oral.



## 4.4 Flujoograma de Tratamiento



## Capítulo 5: Tratamiento de Primera Línea con ATO

### 5.1 Inducción<sup>1</sup>

- **Riesgo bajo e intermedio:**

ATRA: 45mg/m<sup>2</sup>/día administrado vía oral, dividido en dos dosis y redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba. Se debe iniciar en el día 1 y se debe continuar hasta lograr la remisión completa o por un máximo de 60 días.

ATO: 0.15mg/kg/día administrado vía intravenosa en infusión de 2 horas. Se debe iniciar el día 1 y se debe continuar hasta lograr la remisión completa o por un máximo de 60 días.

- **Riesgo alto:**

ATRA: 45mg/m<sup>2</sup>/día administrado vía oral, dividido en dos dosis y redondeadas al decimal más próximo. Se debe iniciar en el día 1 y se debe continuar hasta lograr la remisión completa o por un máximo de 60 días.

ATO: 0.15mg/kg/día administrado vía intravenosa en infusión de 2 horas. Se debe iniciar el día 1 y se debe continuar hasta lograr la remisión completa o por un máximo de 60 días.

Idarrubicina: 12mg/m<sup>2</sup> los días 2, 4, 6 y 8 administrado por vía intravenosa en infusión de 20 minutos. A los pacientes mayores a 60 años se les debe suprimir la dosis del día 8.

---

<sup>1</sup> Protocolo basado en NEJM 2013 y APML4

## 5.2 Consolidación

Consta de 3 ciclos consecutivos en pacientes en remisión completa hematológica, cada uno se debe iniciar con  $>1.5 \times 10^9/L$  neutrófilos y  $>100 \times 10^9/L$  plaquetas. Cada ciclo consta de:

ATRA:  $45 \text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$  administrado vía oral, dividido en dos dosis y redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba. Se debe administrar por 4 semanas y posteriormente se descansan 2 semanas.

ATO:  $0.15 \text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  administrado vía intravenosa en infusión de 2 horas por 5 días a la semana. Se debe administrar por 4 semanas y posteriormente se descansan 2 semanas.

## 5.3 Mantenimiento

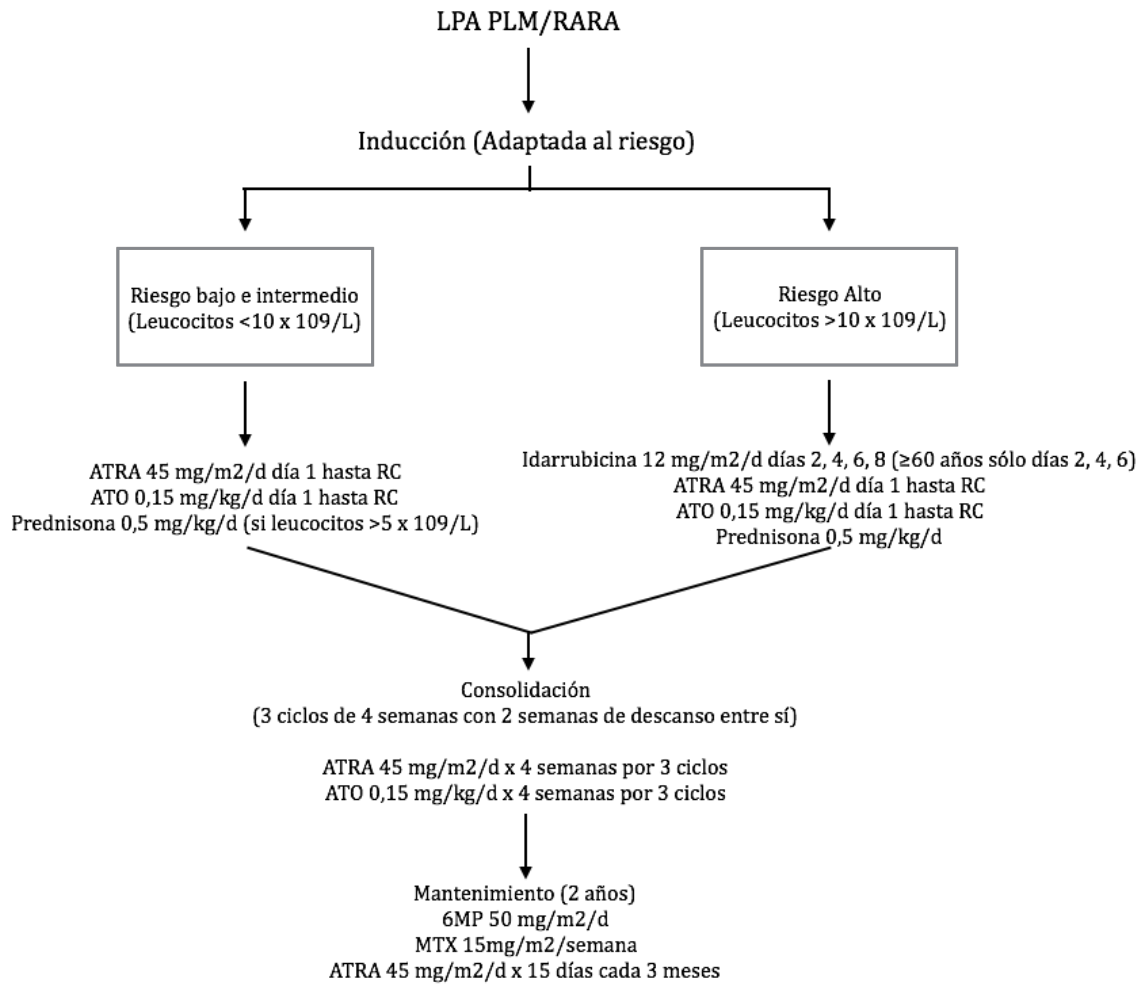
Comenzará un mes después de la última consolidación tras recuperación hematológica en aquellos pacientes en remisión molecular completa. El tratamiento deberá continuarse por dos años.

ATRA:  $45 \text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$  fraccionado en 2 tomas durante 15 días cada 3 meses. En pacientes con edad  $<20$  años, la dosis de ATRA se reducirá a  $25 \text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba). El primer curso con ATRA se deberá comenzar 3 meses después de la tercera consolidación. Durante los días de administración de ATRA se interrumpe el tratamiento con 6- Mercaptopurina y metotrexate.

6-Mercaptopurina:  $50 \text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$  vía oral.

Metotrexate:  $15 \text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$  vía oral.

## 5.4 Flujoograma de Tratamiento



## Capítulo 6: Tratamiento de Rescate o Recaída<sup>1</sup>

### 6.1 Inducción

- **Recaída Hematológica:**

ATO: 0.15mg/kg/día administrado por vía intravenosa en infusión de 2 horas hasta remisión completa hematológica o por un máximo de 60 días.

- **Recaída Molecular:**

ATO: 0.15mg/kg/día administrado por vía intravenosa en infusión de 2 horas durante 5 días consecutivos y con 2 días de descanso por un total de 5 semanas (25 días de terapia).

-Se puede realizar valoración de enfermedad mínima residual luego de la inducción únicamente para identificar aquellos pacientes con respuestas rápidas al tratamiento.

### 6.2 Consolidación

Tanto en la recaída molecular como la hematológica, se debe iniciar cuatro semanas después de la finalización de la inducción.

ATRA: 45mg/m<sup>2</sup>/día administrado vía oral, dividido en dos dosis y redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba. Se debe administrar por 5 semanas de forma continua (durante todo el tratamiento con ATO).

---

<sup>1</sup> Protocolo basado en European Leukemia Net 2007

ATO: 0.15mg/kg/día administrado por vía intravenosa en infusión de 2 horas durante 5 días consecutivos y con 2 días de descanso por un total de 5 semanas (25 días de terapia).

-El estudio de enfermedad mínima residual es obligatorio luego de la consolidación.

### **6.3 Terapia post consolidación**

- **Trasplante:**

-Trasplante alogénico: Pacientes con un donante disponible y sin contraindicaciones para el mismo podrán recibir un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. Indicado especialmente si la PCR post consolidación se encuentra positiva, en cuyo caso se debe considerar un ciclo de altas dosis de ARA-C para tratar de lograr la negativización de la PCR, si esto no se logra se debe igual llevar a cabo el trasplante alogénico.

Se debe de analizar de forma muy individualizada aquellos pacientes con PCR negativa luego de la consolidación, pero que sean candidatos a trasplante alogénico, en cuyo caso no sería necesario la aplicación de más quimioterapia previo al trasplante.

-Trasplante autólogo: Pacientes con PCR negativa luego de la consolidación y sin contraindicaciones para el mismo podrán recibir un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. La movilización de células madre se puede realizar luego de la consolidación.

En casos donde el paciente tenga una PCR positiva luego de la consolidación y no se cuente con donante para realizar un trasplante alogénico, se puede intentar un esquema de dosis altas de ARA-C, si la PCR es negativa, se puede llevar a trasplante autólogo.

Otras opciones post consolidación, en particular para aquellos pacientes que no califican para trasplante alogénico o autólogo: pacientes no candidatos a trasplante alogénico, pacientes con PCR persistentemente positiva que no califican para trasplante autólogo, que no recolecten células madre, de edad avanzada o que tengan contraindicaciones para quimioterapia de altas dosis.

- **ATO - ATRA:**

-Realizar 6 ciclos cada uno de 4 semanas de:

ATRA: 45mg/m<sup>2</sup>/día administrado vía oral, dividido en dos dosis y redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba. Se debe los días 1-14 de cada ciclo.

ATO: 0.15mg/kg/día administrado por vía intravenosa en infusión de 2 horas los días 1-5 y 8-12 de cada ciclo.

-Luego de finalizar los 6 ciclos se debe continuar con:

ATRA: 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 durante 15 días cada 3 meses para completar 2 años de mantenimiento.

- **ATRA- Metotrexate- 6 -Mercaptopurina:**

ATRA: 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas durante 15 días cada 3 meses. En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10, no necesariamente por arriba). El primer curso con ATRA se deberá comenzar 3 meses después de la tercera consolidación. Durante los días de administración de ATRA se interrumpe el tratamiento con 6-Mercaptopurina y metotrexate.

6-Mercaptopurina: 50 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral.

Metotrexate: 15 mg/m<sup>2</sup>/semana vía oral.

- **Quimioterapia intensiva con altas dosis de ARA-C:**

-Pacientes menores de 60 años con PCR positiva:

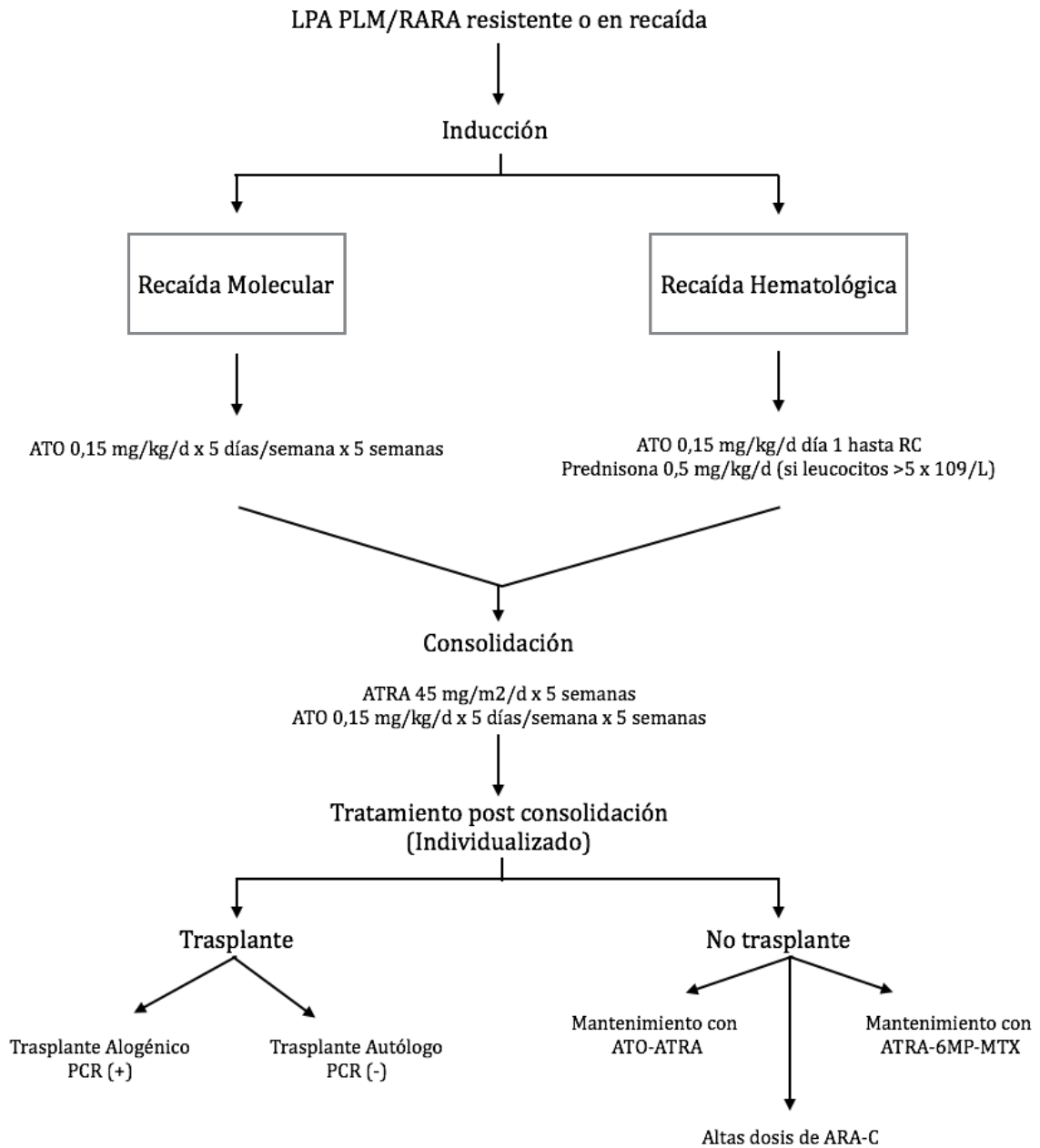
ARA-C: 3000 mg/m<sup>2</sup> cada doce horas intravenoso en infusión de 3 horas los días 1, 2, 3.

-Pacientes menores de 60 años con PCR negativa y en todos los pacientes mayores de 60 años:

ARA-C: 1000 mg/m<sup>2</sup> cada doce horas intravenoso en infusión de 3 horas los días 1, 2, 3.



## 6.4 Flujoograma de Tratamiento



## Conclusiones

1. La Leucemia Promielocítica aguda es un tipo de leucemia con características moleculares, morfológicas y clínicas únicas.
2. A pesar de ser previamente considerada la leucemia con mayor mortalidad, actualmente, gracias al desarrollo científico presenta tasas de remisión completa y curación mayores al 90%.
3. A pesar de que existe un tratamiento estándar con ATRA y quimioterapia ya consolidado, todavía existen muchas dudas que responder sobre estos esquemas.
4. Desde la introducción del ATRA y actualmente con el advenimiento del ATO, la LPA ha cambiado su paradigma de tratamiento, ya que por primera vez en la historia una leucemia aguda puede curarse sin la necesidad de quimioterapia.
5. Existe un nuevo potencial terapéutico con el ATO, que ha demostrado ser el agente con mayor potencia contra la LPA, no sólo en recaída o resistencia a los esquemas estándares, sino también como agente de primera línea.
6. El ATO es un agente seguro y eficaz contra la leucemia, y además presenta menor riesgo de infecciones y complicaciones tardías relacionadas a la quimioterapia.
7. Todavía existe un gran reto en la LPA que es la mortalidad temprana, por lo que la sospecha de su diagnóstico y la instauración temprana del tratamiento deben significar una verdadera emergencia hematológica.

## Apéndice 1

Fórmulas utilizadas para el cálculo del intervalo QTc:

Fórmula de Fridericia:  $QTc = QT / (RR^{0.33})$

Fórmula de Framingham:  $QTc = QT + 0.154(1-RR)$

## Apéndice 2

Lista de medicamentos que prolongan el intervalo QT y/o producen taquicardia ventricular de puntas torcidas

<b>Antiarrítmicos</b>	Disopiramida, Procainamida, N-acetil-procainamida, Quinidina, Bepridilo, Mexiletino, Propafenona, Flecainida, Amiodarona, Bretilium, Sotalol, Ibutilida, Dofetilida, Azimilida, Aprindina, Ajmalina, Almokalant, Mibefradilo, Clofilium, Sematilida
<b>Antimicrobianos</b>	Eritromicina, Claritromicina, Azitromicina, Ampicilina, Levofloxacin, Moxifloxacin, Esparfloxacin, Gatifloxacin, Grepafloxacin, Timetroprim Sulfametoxazol, Troleandomicina, Pentamida, Quinina, Foscarnet, Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Cloroquina, Halofantrina, Mefloquina, Amantadina, Espiramicina
<b>Antihistamínicos</b>	Astemizol, Difenhidramina, Terfenadina, Ebastina, Hidroxicina
<b>Antidepresivos</b>	Doxepina, Fluoxetina, Desipramina, Imipramina, Clomipramina, Paroxetina, Setralina, Venlafaxina, Citalopram, Ketanserina
<b>Antipsicóticos</b>	Haloperidol, Droperidol, Mesoridazina, Pimozida, Quetiapina, Risperidona, Tioridazina, Ziprasidona, Litio, Hidrato de Cloral, Periciclina, Sertindola, Sultoprida, Zimeldina, Maprotileno
<b>Anticonvulsivantes</b>	Felbamato, Fosfenitoína
<b>Anestésicos</b>	Sevoflurano
<b>Antianginosos/ Vasodilatadores</b>	Bepridilo, Lipoflazina, Prenilamina, Papaverina intracoronario
<b>Antihipertensivos</b>	Isradipina, Nicardipina, Moexipril/Hidroclorotiazida
<b>Antineoplásicos</b>	Trióxido de Arsénico, Tamoxifeno
<b>Hipolipemiantes</b>	Probucol
<b>Antimigrañosos</b>	Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan
<b>Diuréticos</b>	Indapamida, Furosemida
<b>Endocrinos</b>	Ocreótido, Vasopresina
<b>Estimulantes Gastrointestinales</b>	Cisaprida, Metoclopramida, Domperidona, Eritromicina
<b>Otros</b>	Tizanidina, Tacrolimus, Salmeterol, Levometadilo, Pinacidilo, Cromakalina, Aconitina, Veratridina, Betracotoxina, Antopleurina A, Ketanserina, Vincamina, Terodilina, Bupidina, Coluro de Cesio, Tiaprida, Acetato de levometadilo, Cocaína, Organofosforados

## Bibliografía

1. L. Cicconi and F. Lo-Coco. Current Management of Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *Ann Oncol* 2016; April 15 first published online.
2. Avvisati G, Lo-Coco F, Mandelli F. Acute Promyelocytic Leukemia: Clinical and Morphologic Features and Prognostic Factors. *Seminars in Hematology* 2001;38(1): 4-12.
3. Fenaux P, Chomienne C, Degas L. All-trans Retinoic Acid and Chemotherapy in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. *Seminars in Hematology* 2001; 38 (1): 13-25.
4. Such E, Cervera J, Valencia A, et al. A novel NUP98/RARG gene fusion in acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2011;117(1):242-5.
5. Mistry A, Pedersen E, Solomon E, et al. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Reviews* 2003; 17: 71-97
6. Nichol J, Garnier N, Miller W. Triple A therapy: The molecular underpinnings of the unique sensitivity of leukemic promyelocytes to anthracyclines, all-transretinoic acid and arsenic trioxide. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2014; 27: 19-31
7. Lo-Coco F, Hasan SK, Understanding the molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia, *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2014; 27(1):3-9.
8. Yan W, Zhang G, Molecular Characteristics and Clinical Significance of 12 Fusion Genes in Acute Promyelocytic Leukemia: A Systematic Review. *Acta Haematol* 2016;136:1-15.
9. Zelent A, Guidez F, Melnick A, et al. Translocations of the RARa gene in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene* 2001; 20: 7186 - 7203.
10. Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic Leukemia A Review and Discussion

- of Variant Translocations. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 1308- 1313.
11. Ganzel C, MD, Douer D. Extramedullary disease in APL: A real phenomenon to contend with or not? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2014; 27: 63–68
  12. Kwaan H, Barnett M, Cull E. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia. What have we learned in the past twenty years. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2014; 27: 11–18.
  13. Mantha S, Tallman M, Soff G. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016, 23:121–126
  14. Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients. *Ann Hematol* 2016; 95(5): 673-80.
  15. Cicconi L, Divona M, Ciardi C. PML-RAR $\alpha$  kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia* 2016; May 20 first published online.
  16. Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK. Can we say farewell to monitoring minimal residual disease in acute promyelocytic leukaemia? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014; 27(1): 53-61.
  17. Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2016; 172(6): 841-54.
  18. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 1997; 90(3):1014-1021
  19. Sanz M, Martin G, Rayon G, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(9): 3015-3021
  20. Sanz M, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic

- leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96: 1247-1253
21. Sanz M, Martin G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004; 103: 1237-1243
  22. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation: results of the AIDA2000 trial of the Italian GIMEMA group. *Blood* 2004; 104: 392<sup>a</sup>
  23. Iland H, Brandstock K, Seymour J, et al. Results of the APML3 trial incorporating all-trans-retinoic acid and idarubicin in both induction and consolidation as initial therapy for patients with acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2012; 97: 227-234
  24. Fenoux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192-200
  25. Adès L, Chevret S, Roaffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol.* 24:5703-5710, 2006.
  26. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, et al. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia.* 2013;27(4):843-51.
  27. Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni F, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood.* 2011;117, 4716-4725.
  28. Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al. A randomized study with or without

- intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR $\alpha$  transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood*. 2007, 110 (1) 59-66.
29. Anderlini P, Benjamin, Wong F, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective analysis of in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2827-2834.
  30. Latagliata R, Petti MC, Fenu S et al. Therapy related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in patients treated for acute promyelocytic leukemia: an emerging problem. *Blood* 2002; 99:822-824.
  31. Zhang P, Wang SY, Hu XH. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol* 1996; 17: 58-62
  32. Shen Z-X, Chen G-Q, Ni J-H, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997; 89:3354-3360
  33. Soignet SL, Maslak P, Wang Z-G, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Eng J Med* 1998; 339: 1341-1348
  34. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3852-3860.
  35. Au WY, Lie AK, Chim CS, et al. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Ann Oncol* 2003; 14: 752-757
  36. Lazo G, Kantarjian H, Estey E, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: the M.D. Anderson experience. *Cancer* 2003; 97: 2218-2224
  37. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/ As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:5328-5335



38. George B, Mathews V, Poonkuzhali B, et al. Treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: a single center experience. *Leukemia* 2004;18:1587-1590
39. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-121
40. Platzbecker U, Avvisati G, Ehninger G, et al. Improved outcome with ATRA-arsenic trioxide compared to ATRA-chemotherapy in non-high risk acute promyelocytic leukemia – updated results of the Italian-German APL0406 Trial on the Extended Final Series. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 124, 12.
41. Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2015 ;2(9);e357 - e366
42. Burnett A, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2015; 16 (13).
43. Breccia M, Cioconci L, Lo-Coco F. ATRA + ATO: Has a new standard of care been established in low risk acute promyelocytic leukemia?. *Curr Opin Hematol* 2014 Mar; 21(2): 95-101
44. H.J. Iland, Wei A, et al. Have all-transretinoic acid and arsenic trioxide replaced all-trans retinoic acid and anthracyclines in APL as standard of care? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014 Mar; 27(1): 30-52
45. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Updated recommendations from a panel of US experts for the treatment of AML including newly diagnosed APL. *J Nat Compr Cancer Netw* 2013; 11: 1047 – 1055

46. Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875–1891
47. Zhou GB1, Zhang J, Wang ZY, et al. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a paradigm of synergistic molecular targeting therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007; 362(1482): 959-71.