



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

N° 650-2013-J/INEN



REPUBLICA DEL PERU



RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 31 de DICIEMBRE del 2013



VISTOS: El Informe N° 148-2013-DNCC-DICON/INEN, de fecha 27 de diciembre del 2013, suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 147-2013-DIMED/INEN, emitido por el Director General de la Dirección de Medicina.



CONSIDERANDO:



Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud, hoy Organismo Público Ejecutor;



Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;



Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el literal g) del Artículo 6° que es función general del INEN, el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;



Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF, precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico; de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;



Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, la Dirección de Medicina, ha solicitado la aprobación de las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica: GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA, MIELOMA MÚLTIPLE, MESOTELIOMA MALIGNO, TIMOMA, CARCINOMA TIMICO, PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS, NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA, TROBOBLASTICA GESTACIONAL, CANCER



DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS, CANCER DE ESOFAGO, CANCER HEPATOCELULAR, CANCER DE ENDOMETRIO 1.2, CANCER DE OVARIO, CANCER GASTRICO, CANCER DE MAMA, CANCER DE COLON, CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO, CANCER DE CUELLO UTERINO, NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL, CANCER DE PROSTATA, NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA, CANCER TESTICULAR, LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS), emitidas por el Departamento de Oncología Médica del INEN, las mismas que cuentan con los vistos buenos de las áreas competentes, correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;



Con el visto bueno de la Sub Jefatura, Secretaría General, Dirección de Control del Cáncer, Dirección de Medicina, Dirección de Cirugía, Dirección de Radioterapia, Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, Departamento de Oncología Médica, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9° concordante con en el literal g) del Artículo 6° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA;



SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las siguientes Guías de Práctica Clínica Oncológica:



1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA.
2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.
3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA LINFÁTICA AGUDA.
4. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MIELOMA MÚLTIPLE.
5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MESOTELIOMA MALIGNO.
6. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TIMOMA, CARCINOMA TIMICO.
7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE PULMON A CELULAS NO PEQUEÑAS.
8. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE LA VULVA.
9. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE TROBOBLASTICA GESTACIONAL.
10. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PULMON DE CELULAS PEQUEÑAS.
11. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ESOFAGO.
12. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER HEPATOCELULAR.
13. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE ENDOMETRIO 1.2.
14. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE OVARIO.
15. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER GASTRICO.
16. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE MAMA.
17. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE COLON.
18. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO.
19. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE CUELLO UTERINO.
20. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS DE RIÑON, EXCEPTO DE LA PELVIS RENAL.
21. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER DE PROSTATA.
22. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEOPLASIA MALIGNA VEJIGA URINARIA.
23. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CANCER TESTICULAR.
24. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS T, NO ESPECÍFICO (LNH, PTCL, NOS).



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 650-2013-J/INEN



ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, conforme a su Ley de creación.



ARTÍCULO TERCERO: Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, la difusión de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Portal Web Institucional, www.inen.sld.pe.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.



REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE



Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Tatiana Vidaurre
M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Lima- Perú
2013



Jefa Institucional

M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Subjefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Medicina

Dr. Henry Gómez Moreno
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C. Carlos Santos Ortiz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas



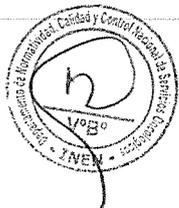
Autores:

Departamento de Oncología Médica



Revisión y Validación:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



I. NOMBRE Y CÓDIGO

1.1. NOMBRE: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

1.2. CODIGO CIE-10 C83.3

II. DEFINICIÓN

Es una neoplasia hematológica heterogénea caracterizada por la expansión clonal de los blastos mieloides en sangre periférica, médula ósea (MO) y/u otros tejidos. (1)

2.1. ETIOLOGÍA

Numerosos factores han sido implicados en la causa de Leucemia mieloide aguda (LMA), incluyendo antecedente de enfermedades hematológicas, síndromes familiares, exposición ambiental, exposición a drogas. Sin embargo la mayoría de pacientes quienes presentan LMA de novo no tienen un factor de riesgo identificable. (1).

2.1.1. Antecedentes de enfermedades hematológicas

El factor de riesgo más común para LMA es la presencia del antecedente de una enfermedad hematológica, la más común es el Síndrome Mielodisplásico.

Otros antecedentes de enfermedades hematológicas que predisponen a los pacientes a LMA incluyen anemia aplásica, mielofibrosis, hemoglobinuria paroxística nocturna y policitemia vera.

2.1.2. Enfermedades congénitas

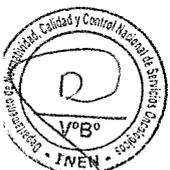
Incluyen Síndrome de Bloom, Síndrome de Down, Neutropenia congénita, Anemia de Fanconi y neuro fibromatosis. Usualmente estos pacientes desarrollan LMA durante la niñez, raramente pueden presentarse en la adultez temprana.

Enfermedades genéticas más sutiles incluyen polimorfismos de enzimas que metabolizan carcinógenos, predisponen a los pacientes a LMA. Por ejemplo, Polimorfismos de NAD (P)H: quinona oxidoreductasa (NQO1), una enzima que metaboliza los derivados del benceno.

2.1.3. Exposición previa a agentes quimioterápicos

Como la mayoría de pacientes con cáncer sobreviven a su neoplasia primaria y la mayoría de pacientes reciben quimioterapia intensiva (incluyendo trasplante de médula ósea) el número de pacientes con LMA se incrementa debido a la exposición a agentes quimioterápicos. Por ejemplo, la incidencia acumulada de leucemia aguda en pacientes con cáncer de mama quienes fueron tratados con Doxorubicina y Ciclofosfamida como tratamiento adyuvante fue de 0.2-1.0% a los 5 años.

Pacientes con exposición previa a agentes quimioterápicos pueden ser divididos en 2 grupos: (1) aquellos con exposición previa a agentes alquilantes y (2) aquellos con exposición previa a inhibidores de la topoisomerasa-II.



Pacientes con exposición previa a agentes alquilantes, con o sin radiación, a menudo tienen una fase mielodisplásica antes del desarrollo de LMA. Pruebas de citogenéticas frecuentemente revelan deleciones del cromosoma 5y/o 7.

Pacientes con exposición previa a inhibidores de la topoisomerasa no tienen una fase mielodisplásica. Pruebas citogenéticas revelan una traslocación que compromete la banda 1123.

El periodo de latencia típico entre la exposición a la droga y la leucemia aguda es aproximadamente de 3-5 años, para los agentes alquilantes/exposición a radioterapia, pero sólo de 9-12 meses para inhibidores de la topoisomerasa.

2.2. FISIOPATOLOGÍA (2)

La fisiopatología en LMA consiste en una detención de la maduración de las células de la MO en los estadios más tempranos de desarrollo. El mecanismo de esta detención está bajo estudio, pero en muchos casos, compromete la activación de genes anormales a través de translocaciones cromosómicas y otras anomalías genéticas.

Esta detención del desarrollo resulta en 2 procesos de enfermedad. En primer lugar, la producción de células sanguíneas normales disminuye marcadamente, lo que resulta en grados variables de anemia, trombocitopenia y neutropenia. En segundo lugar, la rápida proliferación, junto con una reducción en su capacidad para someterse a la muerte celular programada, da como resultado su acumulación en la médula ósea, la sangre, y frecuentemente en el hígado y el bazo.

2.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES (2)

Hay un estimado de 13 780 personas con diagnóstico de LMA en el 2012 en EEUU.

La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años con el 54% de diagnosticados a la edad \geq 65 años. Pero puede afectar a todos los grupos étnicos.

La LMA es más comúnmente diagnosticada en países desarrollados y es más común en blancos que en otras poblaciones.

Es más común en varones.

III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

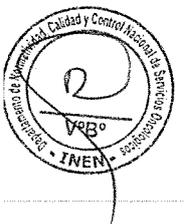
3.1. MEDIO AMBIENTE. (1,2)

3.1.1. Exposición ambiental

Muchos estudios han demostrado una relación entre la exposición a la radiación y la leucemia. Radiografías tempranamente realizadas demostraron tener una probabilidad incrementada de desarrollo de leucemia.

3.1.2. Estilos de Vida (1,2)

Personas fumadoras tienen un pequeño pero estadísticamente significativo incremento de riesgo de desarrollar LMA.



En muchos estudios, el riesgo de LMA fue ligeramente incrementado en personas quienes fumaron comparadas a aquellas quienes no fumaban.

Exposición a bencenos es asociado con anemia aplásica y pancitopenia. Estos pacientes a menudo desarrollan LMA. Muchos de estos pacientes demuestran morfología M6.

3.1.3. FACTORES HEREDITARIOS (1,2)

Algunos síndromes de cáncer hereditario como Síndrome Li-Fraumeni, pueden manifestarse como leucemia. Sin embargo, casos de leucemia son menos comunes que los tumores sólidos que generalmente caracterizan a estos síndromes.

Mutaciones en la línea germinal en los genes AML1 (RUNX1, CBFA2) ocurren en las enfermedades plaquetarias familiares con predisposición para LMA, una enfermedad autosómica dominante caracterizada por trombocitopenia moderada, un defecto en la función plaquetaria, y una propensión a desarrollar LMA.

IV. CUADRO CLÍNICO

4.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS (2,3)

Se presentan con síntomas resultantes de falla de médula ósea, infiltración de órganos con células leucémicas o ambos. El curso del tiempo es variable. Algunos pacientes particularmente los más jóvenes se presentan con síntomas agudos en pocos días a 1 a 2 semanas. Otros tienen un curso más largo con fatiga u otros síntomas durando de semanas a meses.

Un curso más largo puede sugerir un antecedente de un desorden hematológico como un síndrome Mielodisplásico.

4.1.1. Síntomas de falla medular:

Anemia, neutropenia, trombocitopenia. La anemia puede manifestarse como fatiga, disnea, mareo, dolor precordial.

4.1.2. Sangrado, equimosis.

Fiebre con o sin documentación de infección.

Síntomas de infiltración de órganos por células leucémicas.

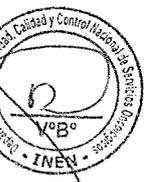
Infiltración del bazo, hígado, encías y piel, estas ocurren mayormente en el subtipo monocítico.

Pacientes con hiperleucocitosis pueden presentar síntomas de leucostasis (distres respiratorio y confusión mental).

4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

La muerte puede ocurrir como una consecuencia de infección descontrolada o hemorragia.

Este puede pasar incluso después del uso apropiado de productos sanguíneos y soporte antibiótico. La complicación más común en LMA es falla de la leucemia para responder a la quimioterapia. El pronóstico para estos pacientes es pobre porque su enfermedad usualmente no responde a otros regímenes de quimioterapia.



V. DIAGNÓSTICO

5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO (3)

≥20% de blastos en MO, excepto para Leucemia Promielocítica que requiere solamente la t (15; 17).

5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Leucemia linfática aguda
- Metaplasia mieloide agnogenica con Mielofibrosis
- Anemia aplásica
- Leucemia Mielode Crónica
- Linfoma de células b
- Síndrome Mielodisplásico
- Anemia Mieloptísica

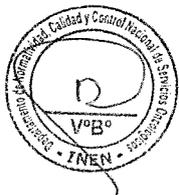
VI. EXÁMENES AUXILIARES

6.1.1. PLAN DE TRABAJO

- Hemograma completo, perfil de coagulación, perfil hepático, perfil de lisis tumoral
- Aspirado de Médula ósea con Citomorfología + Citometría de flujo + Citogenética FISH y pruebas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para BCR-ABL, PML/RARα y FLT3-ITD.
- Si hay síntomas neurológicos TAC o RM según esté indicado
- Punción lumbar si hay un paciente con síntomas neurológicos
- Evaluación de la función cardiaca pre tratamiento
- Adicionalmente, debe ser recogido material para la tipificación del HLA de todos los pacientes menores de 60 años.
- Evaluación para mutaciones c-KIT, FLT3-ITD, NPM1 y CEBPA.
- Citometría de flujo (Inmunofenotipo).

Tabla 1. Inmunofenotipo de LMA ⁽³⁾

Marcador	Linaje
CD13	Mieloide
CD33	Mieloide
CD34	Precursor temprano
HLA-DR	Positivo en la mayoría de LMA, negativo en LPA
CD11b	Monocitos maduros
CD14	Monocitos
Glicoporina A	Eritroide



TdT	Usualmente indica leucemia linfática aguda, sin embargo, puede ser positiva en M0 o M1
CD11c	Mieloide
CD117 (c-kit)	Células progenitoras/mieloide

VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

7.1. CLASIFICACIÓN ⁽³⁾

7.1.1. Clasificación FAB (1976)

- M0 Leucemia mieloblástica aguda sin diferenciación localizada.
- M1 Leucemia mieloblástica aguda sin maduración.
- M2 Leucemia mieloblástica aguda con maduración.
- M3 Leucemia promielocítica aguda (con translocación t(15;17)).
- M4 Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA).
- M4 Leucemia mielomonocítica aguda con eosinofilia en médula ósea.
- M5 Leucemia monocítica aguda (LMOA).
- M5a LMOA sin diferenciación (monoblástica).
- M5b LMOA con diferenciación (monocítica).
- M6 Eritroleucemia aguda; son precursoras de globos rojos.
- M7 Leucemia megacariocítica aguda.

7.1.2. Clasificación OMS 2008

Las LMAs y neoplasias relacionadas son divididas en:

- LMA con alteraciones genéticas recurrentes:
- LMA con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 (5%)
- LMA con eosinófilos anormales en la médula ósea e inv(16) (p13q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 (5-8%)
- Leucemia Promielocítica Aguda con t(15;17)(q22;q12) PML/RARα y variantes (5-8%)
- LMA con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL(2%)
- LMA con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 (0,7-1.8%)
- LMA con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 (1-2%)
- LMA (o Leucemia Megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 (<1%)
- LMA con NPM1 mutado (entidad provisoria) (27-35%)
- LMA con CEBPA mutado (entidad provisoria) (6-15%)
- LMA con alteraciones relacionadas a la mielodisplasia;
- LMA y Síndrome Mielodisplásico (SMD) relacionadas a terapia previa.

Las LMAs no categorizadas anteriormente deben ser clasificadas como:

- LMA mínimamente diferenciada (<5%)
- LMA sin maduración (5-10%)
- LMA con maduración (10%)
- Leucemia Mielomonocítica Aguda (5-10%)



- Leucemia Monocítica/Monoblástica Aguda (<5%)
- Eritroleucemia Aguda (<5%)
- Leucemia eritroide pura
- Eritroleucemia (eritroide/mieloide)
- Leucemia Megacarioblástica Aguda (<5%)
- Leucemia Basofílica Aguda (<1%)
- Panmielosis Aguda con Mielofibrosis
- Sarcoma Mieloide
- Leucemia Mieloide relacionada al Síndrome de Down
- Mielopoyesis anormal transitoria;
- Leucemia mieloides asociada al Síndrome de Down (1-2% de niños con SD desarrollarán LMA antes de los 5 años.)
- Neoplasia blástica de células dendríticas plasmacitoides.

7.2. Factores Pronósticos

Estado de Riesgo basado en anomalías moleculares y citogenéticas

Estado de Riesgo	Anormalidades citogenéticas	Anormalidades moleculares
Bajo riesgo	inv. (16) o t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Citogenética normal: Con mutación NPM1 o mutación aislada de CEBP en la ausencia de FLT3-ITD.
Riesgo intermedio	Citogenética normal +8 t(9;11) otro no definido	t(8;21), inv(16), t (16;16): con mutación c-KIT.
Alto riesgo	Complejo (≥3 anomalías cromosómicas clonales) -5,5q-, -7, 7q- 11q23-no t(9;11) inv (3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Citogenética normal: Con mutación FLT3-ITD.

7.3. PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

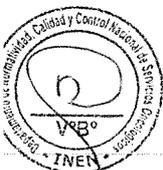
7.3.1. Enfoque general para el tratamiento

- Pacientes aptos (>60 o pacientes seleccionados < 70 años como buen estado funcional, mínima o ninguna comorbilidad) recibirán tratamiento intensivo. El tratamiento incluirá inducción y consolidación.
- Pacientes menos aptos (70 a 75 años a más o pacientes más jóvenes con comorbilidades significativas) recibirán tratamiento de baja intensidad. Pacientes menos seleccionados con enfermedad altamente proliferativa pueden ser considerados intensivos.

7.3.2. Criterios de respuesta a tratamiento

- Estado morfológico libre de leucemia
- Médula ósea <5% en aspirado con espículas

Ningún blasto con cuerpos de Auer o persistencia de enfermedad extramedular.



Si hay a pregunta de leucemia residual, un aspirado de médula ósea debe ser repetido en una semana.

Una biopsia de médula ósea debe ser realizada si hay ausencia de espículas de la muestra del aspirado.

7.3.3. Remisión completa

- Remisión completa morfológica-Pacientes independientes de transfusiones
 - Recuento absoluto de neutrófilos >1000/mcL
 - Plaquetas ≥100 000/mcL
 - No evidencia residual de enfermedad extramedular
- Respuesta citogenética completa- citogenética normal (en aquellos con citogenética anormal previa)
- Respuesta molecular completa- estudios moleculares negativos.

7.3.4. Remisión parcial

Disminución de al menos 50% en el porcentaje de blastos a 5% a 25% en el AMO y la normalización del recuento sanguíneo, como se nota arriba.

Pacientes que fallaron en lograr una respuesta completa son considerados falla al tratamiento. Recaída siguiente a respuesta completa es definida como reaparición de blastos en sangre periférica o el hallazgo de más de 5% blastos en AMO, no atribuible a otra causa o recaída extramedular.

7.4. Tratamiento para pacientes < 60 años o para pacientes seleccionados ≤ 75y (buen estado funcional, mínima o ninguna comorbilidad)

El tratamiento 3 + 7 o sus análogos muestran remisión completa en 70 a 80% en pacientes menores de 60 años y en el 50% en los mayores de ese grupo etéreo.

El uso de citarabina en altas dosis no incrementaron los rangos de remisión.

Un rango alto de respuesta completa fue observada en el grupo de daunorubicina altas dosis (70.6%) respecto a la dosis convencional (57.3%) así como también mejoró la sobrevida global (mediana, 23.7 meses) comparado con el grupo de dosis convencional (15.7 meses)

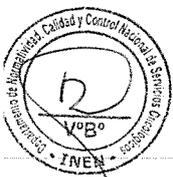
7.4.1. Inducción

- Ensayo clínico (preferido) o
- Combinación de Citarabina y antraciclínicos o antracenedionas es recomendado:

Esquema 3 + 7 (categoría 1)

Medicamento	Dosis	Vía	Día
Daunorrubicina	60-90 mg/m ²	EV 15-30m	1-3
Citarabina	100-200mg/m ²	IC	1-7

Medicamento	Dosis	Vía	Día
Idarrubicina	12 mg/m ²	EV	1-3
Citarabina	100-200mg/m ²	IC	1-7



- Citarabina altas dosis (categoría 2B)

• Medicamento	Dosis	Vía	Día
Idarrubicina	12 mg/m ²	EV	1-3
Citarabina	2g/m ²	c/12h	1-6
	3g/m ²		1-4

Medicamento	Dosis	Vía	Día
Daunorrubicina	45-60mg/m ²	EV	1-3
Citarabina	2g/m ²	C/ 12h	1-6
	3g/m ²		1-4

- Trasplante de donante emparentado o alternativo (categoría 2B)

Tratamiento post Inducción después del tratamiento de Citarabina dosis estándar:

Seguimiento con AMO 7-10 días luego de culminado la inducción.

Si hay blastos residuales:

ARA C altas dosis o

ARAC dosis estándar con Idarrubicina o Daunorrubicina o tratamiento de falla a la inducción.

Si hay reducción significativa:

ARAC dosis estándar con Idarrubicina o Daunorrubicina.

Si hay hipoplasia medular:

Esperar hasta recuperación hematológica

Evaluar con nuevo AMO incluir evaluación citogenética y molecular.

Si hay respuesta completa:

Consolidación

Evaluar el estado del riesgo:

Bajo riesgo:

ARA-C altas dosis (categoría 1) x 3-4 ciclos

Medicamento	Dosis	Vía	Día
ARA-C	3g/m ² c/12h	EV	días 1-3-5

0



1 a 2 ciclos de consolidación de Citarabina Altas dosis seguido por trasplante autólogo (categoría 2B)

O

Ensayo clínico

Riesgo Intermedio

Trasplante relacionado o no emparentado o

Citarabina dosis altas: 3g/m² cada 12 horas días 1, 3 y 5 por 3-4 ciclos

O

1 a 2 ciclos de consolidación de Citarabina Altas dosis seguido por trasplante autólogo

O

Ensayo clínico

Pobre riesgo

Ensayo clínico O

Trasplante relacionado o no emparentado O

1 a 2 ciclos de consolidación de Citarabina Altas dosis seguido por trasplante autólogo si no hay opción de transplante alogénico.

Si hay falla a la inducción:

Ensayo clínico

Trasplante de células hematopoyética con donantes emparentados o alternativos.

Alta dosis de ARA-C

Mejor cuidado de soporte

La probabilidad de permanecer en remisión completa después de 4 años en pacientes de 60 años o de menor edad fue de 24% en el grupo de 100mg, 29% en el grupo de 400mg, y 44% en el grupo 3g. El resultado en los pacientes de mayor edad no difirió.

Algunos estudios sugieren una ventaja para el TMO donde hubo una disminución en la tasa de recaída a los 3 años (34%) y un incremento en la tasa de supervivencia (66%) para pacientes que recibieron TMO alogénico comparados con aquellos que recibieron el TMO autólogo (60% y 37%, respectivamente).

La supervivencia libre de progresión a los 4 años fue de 55% para los que recibieron TMO alogénico y 48% para pacientes que recibieron el trasplante autólogo y 30% para pacientes quienes recibieron quimioterapia intensiva. Las supervivencias globales fueron iguales.

Recaída

Temprana (<12meses)

Ensayo clínico

Quimioterapia de rescate seguido por trasplante de células hematopoyéticas progenitoras emparentadas o no relacionadas.

Tardía (> 12 meses)

Ensayo clínico

Quimioterapia de rescate seguido por trasplante de células hematopoyéticas progenitoras emparentadas o no relacionadas.

Repetir el régimen de inducción inicial exitoso

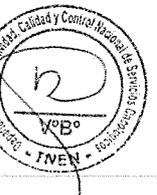
Opciones de quimioterapias de rescate

Cladribina + citarabina + FEC+- Mitoxantrona o idarrubicina

Altas dosis de citarabina (si no recibió previamente) +-antraciclínicos

Fludarabina + citarabina+ fec +-idarrubicina

Etopósido +citarabina+-mitoxantrona



Clofarabina+citarabina+ FEC
 Quimioterapia para recaídas en LMA

Este reporta que la posibilidad de obtener una segunda remisión con QT fuerte correlaciona fuertemente con la duración de la primera remisión.

Pacientes con una duración de respuesta completa inicial más de 2 años tienen un 73% de tasa de respuesta completa con el tratamiento de rescate inicial.

Pacientes con duración de respuesta completa inicial de 1-2 años tiene una tasa de respuesta completa de 47% con la terapia inicial de rescate.

Pacientes con una duración de respuesta completa inicial menos de 1 año o sin ningún respuesta completa tuvieron 14% de rango de respuesta con el tratamiento de rescate inicial.

Pacientes con una duración de respuesta completa inicial de menos de 1 año (o ninguna respuesta completa inicial) quien no tuvo respuesta para el tratamiento de rescate y recibió un segundo o subsecuentes terapias de rescate tuvieron una tasa de respuesta de 0%.

Estos datos ponen de relieve la necesidad de tener nuevas opciones terapéuticas.

La respuesta a la tercera línea fue incluso peor (giles) en un estudio de 594 pacientes con LMA que recibieron terapia de rescate de 1980 al 2004.

La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años.

El 13% logró RC, la mediana de duración de RC fue de 7 meses. La sobrevida media fue de 1.5 meses y la tasa de sobrevida al año fue de 8%.

Un análisis multivariable de factores pronósticos para identificar RC fueron 6 factores adversos independientes: Duración de primera RC menos de 6 meses, segunda RC menos de 6 meses, la terapia no incluyó trasplante alogénico, no inversión 16, conteo de plaquetas menor de 50mil y leucocitosis más de 50mil.

Ensayos clínicos de agentes en estadios tardíos incluyen Clofarabina, Vosaroxin y Elacitarabina.

HAM

Medicamento	Dosis	Vía	Día
MITOXANTRONA	12mg/m2	EV	1-4
ARA-C	1g/m2 c/12h	EV	1-4

HAD

Medicamento	Dosis	Vía	Día
DAUNOMICINA			
ARA-C			



HAE

Medicamento	Dosis	Vía	Día
ARA-C	1g/m ² c/12h	EV	1-4
ETOPOSIDO	100mg/m ² c/24h	EV	1-4

FLAG- IDA

Medicamento	Dosis	Vía	Día
FLUDARABINA	30mg/m ²	INF 30 min	1-5
ARA-C	2 g/m ²	EV INF 4 hs	1-5
IDARRUBICINA	12mg/m ²	INF por 3 hs	1-3
FEC	5mg/m ²	SC	0-6

NOTA: la infusión de fludarabina debe preceder a la de ara c en 4 horas

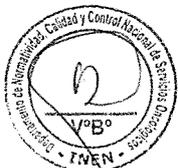
MEC

Medicamento	Dosis	Vía	Día
Mitoxantrona	8mg/m ² c/24h	EV	1-5
Etopósido	100mg/m ² c/d	EV	1-5
Citarabina	1gr/m ² /d	EV	1-5



CLAG-M

Medicamento	Dosis	Vía	Día
FLUDARABINA	30mg/m ²	INF 30 min	1-5
ARA-C	2 g/m ²	EV INF 4 hs	1-5
IDARRUBICINA	12mg/m ²	INF por 3 hs	1-3
FEC	5mg/m ²	SC	0-6



Factores de crecimiento

Muchos estudios randomizados han sido realizados para determinar el efecto del factor de crecimiento en la terapia de inducción.

En un trabajo randomizado se concluye que con los factores estimulantes de colonias se disminuye el tiempo de recuperación hematológica y los pacientes salen de alta 2 días antes, no afecta a la infección o tasa de muerte durante la inducción.

Pacientes > 60 años

Citogenética favorable sin previa LMA relacionada a la terapia.

Ensayo clínico

Citarabina dosis estándar (100-200mg/m² infusión continua x 7 días) con Idarrubicina 12mg/m² o Daunorrubicina 45-60mg/m² x 3 días o Mitoxantrona 12mg/m²

○

Terapia de baja intensidad (Citarabina subcutánea, Azacitidina o Decitabina)

○

Terapia de intensidad intermedia (Clofarabina) ⁽¹¹⁾

VIII. COMPLICACIONES

Referir las tasas de complicaciones de cada esquema de tratamiento.

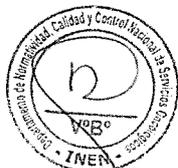
IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

Esto se adjunta con formato pre establecido

X. FLUXOGRAMA / ALGORITMO

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Löwenberg, Downing J, Burnett L, M.D. acute myeloid leukemia. NEJM September 30, 1999.
2. Bob löwenberg , m.d., james r. Downing , m.d., and a lan burnett , m.d. acute myeloid leukemia. Nejm. Volume 341 number 14, 1051-1062.
3. Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition. 2008.
4. By James F. Bishop, Jane P. Matthews, Graham A. Young, Jeffrey Szer, Ann Gillett, . A Randomized Study of High-Dose Cytarabine in Induction in Acute Myeloid Leukemia. Blood, Vol 87, No 5 (March 1). 1996: pp 1710-1717
5. Hugo F. Fernandez, M.D., Zhuoxin Sun, Ph.D., Xiaopan Yao, Ph.D., Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid. N Engl J Med 2009;361:1249-59.
6. Pastore D, Specchia G, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, Greco G, Buquicchio C, Liso V. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. Ann Hematol. 2003 Apr;82(4):231-5. Epub 2003 Mar 15.
7. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. N Engl J Med. Mar 17 2011;364(11):1027-36.
8. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. Sep 24 2009;361(13):1249-59.
9. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorrubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. Sep 24 2009;361 (13): 1235-48.



10. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a randomized trial comparing idarrubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood*. Apr 15 1991; 77 (8): 1666-74.
11. Stefan Faderl,¹ Farhad Ravandi,¹ Xuelin Huang,² Guillermo Garcia-Manero,¹ Alessandra Ferrajoli,¹ Zeev Estrov,¹ . A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. (*Blood*. 2008;112: 1638-1645)
12. John Koreth, MBBS, DPhil, Richard Schlenk, MD, Kenneth J. Kopecky, PhD Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *JAMA*. 2009;301(22):2349-2361.

