



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

N° 650-2013-J/INEN



REPÚBLICA DEL PERÚ



## 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;

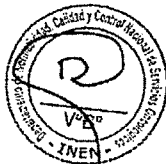


De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9° concordante con en el literal g) del Artículo 6° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA;



#### 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

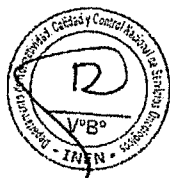


**ARTÍCULO SEGUNDO:** Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, conforme a su Ley de creación.



**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](http://www.inen.sld.pe).

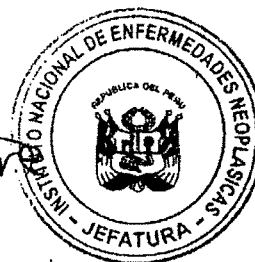
**ARTÍCULO CUARTO:** Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.



**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE**



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





PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



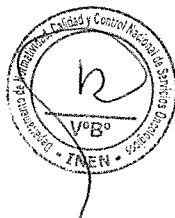
# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## DIRECCIÓN DE MEDICINA

## DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

# GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA 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**



## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

### I. NOMBRE Y CÓDIGO

1.1. NOMBRE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

1.2. CODIGO CIE-10

#### C92 LEUCEMIA MIELOIDE

- C92.0 Leucemia mieloide aguda
- C92.1 Leucemia mieloide crónica
- C92.2 Leucemia mieloide subaguda
- C92.3 Sarcoma mieloide
- C92.4 Leucemia promielocítica aguda
- C92.5 Leucemia mielomonocítica aguda
- C92.7 Otras leucemias mieloides
- C92.9 Leucemia mieloide, sin otra especificación

### II. DEFINICIÓN

#### 2.1. DEFINICIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) en la cual predominan los promielocitos anormales. La LPA posee características morfológicas, citogenéticas y moleculares únicas. Esto incluye una coagulopatía potencialmente devastadora con un elevado riesgo de mortalidad.

El primer reporte de LPA fue en Noruega y Francia en 1957, caracterizado por una enfermedad fatal hiperaguda asociada con síndrome hemorrágico.

En 1990 hubo publicaciones que describieron su asociación con la traslocación de los cromosomas 15 y 17.

En 1985 se introdujo el ácido holotransretinoico y en 1994 el trióxido de arsénico.

#### 2.2. ETIOLOGÍA

Traslocación del cromosoma 15q22 y el cromosoma 17q21, la causa es desconocida.

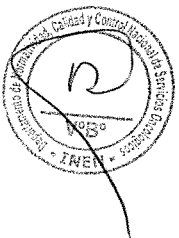
#### 2.3. FISIOPATOLOGÍA

En el 95% hay translocación cromosómica 15:17, esta lleva a la formación de un gen de fusión anormal llamado PML-RAR alfa.

El gen del receptor alfa del ácido retinoico (RAR alfa) es codificado por el brazo largo del cromosoma 17. Este es principalmente expresado en células hematopoyéticas y tiene un rol importante en la regulación de la expresión génica.

En la ausencia de ácido retinoico, el gen del receptor alfa del ácido retinoico es ligado por el factor co-represor nuclear y causa su represión transcripcional. En la presencia de ácido retinoico, los genes son activados y ocurre la diferenciación terminal de los promielocitos.

El gen promielocítico (PML) es codificado por el brazo largo del cromosoma 15 y se piensa que esté envuelto en la apoptosis y la supresión tumoral.



El producto del gen de fusión entre los 2 cromosomas causa que el receptor del ácido retinoico se ligue más fuertemente al factor co-represor nuclear. Por lo tanto, el gen no puede ser activado con las dosis fisiológicas de ácido retinoico.

En aproximadamente el 5% de casos, hay rearrreglos alternativos del cromosoma 17q21 con otros genes.

Estos incluyen:

- ZLF (promyelocytic zinc finger) t(11;17)(q23;q21)
- NPM (nucleophosmin) t(5;17)(q35;q12-21)
- NuMa (nuclear mitotic apparatus) t(11;17)(q13;q21)
- STAT5b (17; 17) (q11; q21).

## 2.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS IMPORTANTES

- Representa aproximadamente del 5 al 8% de las leucemias mieloides agudas.
- En Estados Unidos representa del 5-15% de las leucemias agudas del adulto.
- Hay 30,800 casos de leucemia aguda y se calcula que aproximadamente 1000 de estos son LPA.

### La incidencia

La incidencia anual de LPA en Italia es de aproximadamente 0.6 por millón de personas.

### Mortalidad/morbilidad

Aproximadamente 21700 pacientes mueren por leucemia anualmente. No es claro cuántos de estos pacientes mueren de LPA

### Raza

Algunos reportes indican mayor incidencia de LPA en hispanos y una incidencia más baja en la raza negra.

### Sexo

La incidencia de LPA es igual en varones y mujeres.

### Edad

La mediana de edad de inicio de LPA es de 40 años.

## III. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

### 3.1. MEDIO AMBIENTE

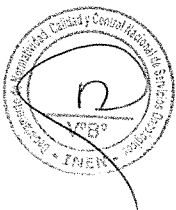
Un estudio italiano reporta una asociación significativa (OR=4.4, 95% CI=2.0-9.7) en electricistas y una asociación débil en trabajadores de madera (OR=3.2, 95% CI=0.8-10.8).

### 3.2. ESTILOS DE VIDA

La asociación con alcohol es incierta, aunque no se estudió este subtipo específico de LMA.

### 3.3. FACTORES HEREDITARIOS (CONSEJO GENÉTICO)

Se considera una enfermedad no hereditaria, aunque hay un reporte aislado de presentación de LPA en 2 miembros de una misma familia.



## IV. CUADRO CLÍNICO

### 4.1. SIGNOS Y SINTOMAS

La mayoría de signos y síntomas de la LPA también son vistos en otros casos de LMA como:

Anemia

Neutropenia

Trombocitopenia

Fatiga

Petequias

Fiebre (asociado a infecciones por neutropenia)

Del 10 al 30% se presentan con leucocitosis

La LPA difiere de las demás LMA en que la mayoría de pacientes presentan coagulopatías, la cual ha sido descrita como Coagulación Intravascular Diseminada (CID) asociada a hiperfibrinólisis.

Es importante tratar la coagulopatías como una emergencia médica. En el 40% de pacientes no tratados, puede ocurrir hemorragia pulmonar y cerebral.

Puede haber déficit neurológico y cefalea si hay compromiso del sistema nervioso central.

### 4.2. CONDICIONES ASOCIADAS

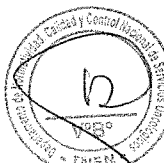
### 4.3. COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA

- El CID se presenta en el 85% de APL al diagnóstico.
- Se caracteriza por la activación sistémica de la coagulación, que resulta en el depósito de fibrina que lleva a trombos microvasculares en varios órganos y contribuye al síndrome de falla multiorgánica.
- El consumo y posterior agotamiento de las proteínas de la coagulación y las plaquetas puede inducir hemorragia grave.

### 4.4. EL SÍNDROME ATRA

Se caracteriza por alguno de los siguientes signos y síntomas: fiebre, disnea, hipotensión, dolor óseo, distress respiratorio, infiltrados pulmonares bilaterales, hiperleucocitosis, derrame pleural, derrame pericárdico, ganancia de peso, edemas en miembros inferiores, insuficiencia cardíaca congestiva, fracaso renal oligúrico y fallo multiorgánico. Las manifestaciones más precoces del SATRA suelen ser disnea, crepitantes, fiebre y/o ganancia de peso inexplicada. Aunque el síndrome puede ocurrir sin desarrollo de hiperleucocitosis, existe un mayor riesgo si se produce hiperleucocitosis durante el tratamiento con ATRA. Las causas potenciales del SATRA incluyen la liberación de citoquinas vasoactivas, expresión de moléculas de adhesión por las células neoplásicas mieloides, y migración de las células leucémicas. Debido a la severidad y al pronóstico adverso del síndrome una vez instaurado, la profilaxis y el tratamiento precoz son obligados:

Los pacientes con signos incipientes del síndrome durante el tratamiento con ATRA, iniciar dexametasona IV 10 mg cada 12 horas por lo menos durante tres días y hasta la resolución del mismo.





## V. DIAGNÓSTICO

### 5.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

- Translocación 15-17 en citogenética
- Detección del gen de fusión PML/RAR alfa por PCR
- El fenotipo típico es MPO positivo y CD33 positivo, (HLA)-DR negativo.

### 5.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Leucemia linfática aguda
- Leucemia mieloide aguda
- Anemia aplásica
- Deficiencia de ácido fólico
- Síndrome Mielodisplásico

## VI. EXÁMENES AUXILIARES

### 6.1. PATOLOGÍA CLÍNICA

- Hemograma completo
- Perfil de coagulación
- Perfil bioquímico
- Perfil renal
- Aspirado de médula ósea (Citomorfología)
- Citometría de flujo (CF)
- Citogenética
- PCR en tiempo real para el gen de fusión PML-RAR alfa

### 6.2. IMÁGENES

### 6.3. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

#### Otras pruebas

- Punción lumbar (Estudio de líquido céfalo-raquídeo) con CF si hay leucocitosis > 1 10mil/ml o síntomas neurológicos

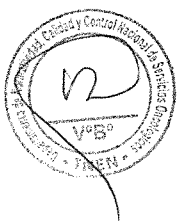
#### Ecocardiograma (por uso de antraciclínicos)

- Radiografía de tórax
- Ecografía

## VII. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

### 7.1. CLASIFICACIÓN

La clasificación FAB ha sido reemplazada por la clasificación WHO del 2008, siendo incluido en el grupo de Leucemias Mieloides Agudas con anormalidades genéticas recurrentes.



## 7.2. CRITERIOS DE RIESGO

Los factores pronósticos fueron identificados en el 2000 por el grupo italiano (GIMENA) y español (PETHEMA) en un análisis multivariado que incluyó 217 pacientes basados en el recuento de leucocitos y plaquetas.

Los riesgos son:

### Riesgo bajo

Leucocitos  $\leq 10 \times 10^9/L$  y de plaquetas  $> 40 \times 10^9/L$ .

### Riesgo intermedio

Leucocitos  $\leq 10 \times 10^9/L$  y de plaquetas  $< 40 \times 10^9/L$

### Riesgo alto

Leucocitos al diagnóstico  $> 10 \times 10^9/L$ , independientemente del recuento plaquetario.

## 7.3. PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA

La piedra angular para el tratamiento es la administración de ATRA, la cual puede ser combinada con otros agentes, ya sea quimioterapia o trióxido de arsénico entre los diferentes esquemas tenemos el del Consorcio Internacional de LPA, el régimen europeo, el PETHEMA y recientemente se agregó el régimen que combina ATRA con trióxido de arsénico en la inducción.

A continuación se detalla el del consorcio internacional:

El tratamiento consistirá en inducción, consolidación y mantenimiento y se basará en los riesgos.

## 7.4. RÉGIMEN IC APL (CONSORCIO INTERNACIONAL DE LPA)

## 7.5. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

### CUALQUIER RIESGO ÁCIDO HOLO TRANS RETINOICO

Se administrará desde el día 1 por vía oral a la dosis de  $45 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba) fraccionado en 2 tomas

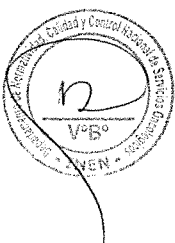
El tratamiento con ATRA continuará hasta la obtención de la RC o hasta un máximo de 90 días en caso de persistencia de promielocitos atípicos en la médula ósea.

**Daunorubicina**,  $60 \text{ mg/m}^2$  los días 2, 4, 6 y 8 de tratamiento por infusión intravenosa (2-5 min).

En pacientes con edad superior a 70 años, se administrarán sólo 3 dosis de daunorubicina (días 2, 4 y 6).

### MEDIDAS DE SOPORTE

**Dexametasona**,  $2.5 \text{ mg/m}^2/12\text{h}$  IV los días 1 a 15 a los pacientes con recuentos leucocitarios al diagnóstico superiores a  $5 \times 10^9/L$  o que alcancen esta cifra durante las dos primeras semanas de inducción. En este último caso, la dexametasona se administrará durante dos semanas desde su inicio. No se contempla profilaxis del síndrome ATRA en el resto de pacientes.



Transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de  $30 \times 10^9/L$  durante los primeros 10 días y concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina superiores a 9 g/dL ( $5.5 \mu\text{mol/l}$ ). En los pacientes con riesgo muy alto de hemorragia letal (edad > 70 años, hiperleucocitosis >  $10 \times 10^9/L$ , o creatinina anormal > 1.4 mg/dL o >  $140 \mu\text{mol/l}$ ) se transfundirán plaquetas para mantener una cifra superior a  $50 \times 10^9/L$ .

No se recomienda el uso de heparina ni antifibrinolíticos (ácido  $\epsilon$ -aminocapróico o su análogo ácido tranexámico) como profilaxis.

## 7.6. TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN

Los pacientes que alcancen RC, una vez se haya producido la recuperación hematológica ( $\text{PMN} > 1.5 \times 10^9/l$  y plaquetas  $> 100 \times 10^9/l$ ), recibirán tres ciclos sucesivos de quimioterapia de consolidación con un intervalo mensual si la recuperación hematológica entre ciclos lo permite.

La estrategia terapéutica de consolidación varía en función de los grupos de riesgo de recaída.

### 7.6.1. PACIENTES CON RIESGO BAJO

#### PRIMER CICLO DE CONSOLIDACION

**Daunorrubicina**, 25 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3, 4.

**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

#### SEGUNDO CICLO DE CONSOLIDACION

**Mitoxantrona**, 10 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3.

**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

#### TERCER CICLO DE CONSOLIDACION

**Daunorrubicina**, 60 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) sólo el día 1.

**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

### 7.6.2. PACIENTES CON RIESGO INTERMEDIO

#### PRIMER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

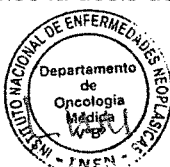
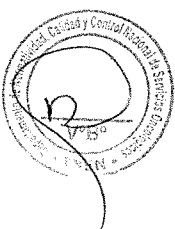
**Daunorrubicina**, 35 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3 y 4.

**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

#### SEGUNDO CICLO DE CONSOLIDACIÓN

**Mitoxantrona**, 10 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2 y 3.

**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.



### TERCER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

**Daunorubicina**, 60 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1 y 2.  
**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

### 7.6.3. PACIENTES DE RIESGO ALTO < 60 AÑOS.

#### PRIMER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

**Daunorubicina**, 25 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3 y 4.  
**Ara-C**, 1000 mg/m<sup>2</sup>/d en perfusión intravenosa continua (6 horas) los días 1, 2, 3 y 4.  
**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

#### SEGUNDO CICLO DE CONSOLIDACIÓN

**Mitoxantrona**, 10 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) los días 1, 2, 3, 4 y 5.  
**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

#### TERCER CICLO DE CONSOLIDACIÓN

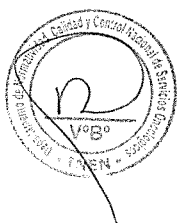
**Daunorubicina**, 60 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión intravenosa (2-5 min) el día 1.  
**Ara-C**, 150 mg/m<sup>2</sup>/8 h en inyección subcutánea los días 1, 2, 3 y 4.  
**ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionado en 2 tomas los días 1 a 15. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

### 7.6.4. PACIENTES DE RIESGO ALTO ≥ 60 AÑOS.

Estos pacientes serán tratados como los pacientes de riesgo intermedio

### 7.7. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

- **Mercaptopurina (6-MP)**, 50 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral, comenzando un mes después de la recuperación hematológica tras la última consolidación. Las dosis en cualquier caso se ajustarán en controles sucesivos. El tratamiento de mantenimiento deberá continuarse durante dos años.
- **Metotrexate (MTX)**, 15 mg/m<sup>2</sup>/semanal por vía intramuscular, comenzando un mes después de la recuperación hematológica tras la última consolidación. Cabe la posibilidad de administrar la misma dosis de MTX por vía oral (comprimidos de 2,5 mg) en lugar de intramuscular. El tratamiento de mantenimiento deberá continuarse durante dos años.
- **ATRA**, 45 mg/m<sup>2</sup>/día vía oral, durante 15 días cada tres meses hasta completar un período de 2 años. En los menores de 20 años la dosis de ATRA se reducirá a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas. El primer curso de mantenimiento con ATRA se comenzará 3 meses después de finalizar la tercera consolidación. Durante los días de administración de ATRA se interrumpirá el tratamiento con MTX y 6-MP.



## 7.8. RÉGIMEN EUROPEO

Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup>/d EV en 15-30 min por 3d más **citarabina mg /m<sup>2</sup>/day** EV en infusión continua de 24h en los días 1-7-más **ATRA** 45 mg/m<sup>2</sup>/d) dividido en 2 dosis (ATRA se empieza en el día 1)

## 7.9. INDUCCIÓN

Para pacientes con alto riesgo la evidencia favorece el régimen europeo porque incluye Citarabina.

## 7.10. CONSOLIDACIÓN

### PRIMER CICLO

- Daunorrubicina 60 mg/m<sup>2</sup>/d EV como infusión de 15-30min en los día 1-3 más Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup>/d EV en infusión de 24h en los días 1-7

### SEGUNDO CICLO

- Daunorubicina 45 mg/m<sup>2</sup>/d EV en infusión de 15-30min en los días 1-3 más Citarabina 1 g/m<sup>2</sup> cada 12h en los días 1-4.

### ATRA

- será administrado concurrentemente con los ciclos antes mencionados: ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d divide en 2 dosis por 15d cada ciclo de 4 semanas de quimioterapia (especialmente para pacientes de riesgo intermedio y alto)

## 7.11. MANTENIMIENTO

Regímenes recomendados incluyen ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d por 15d cada 3 meses más 6-MP 60 mg/m<sup>2</sup>/d VO más Metotrexate 20 mg/m<sup>2</sup> VO semanalmente; administrado por 2 años.

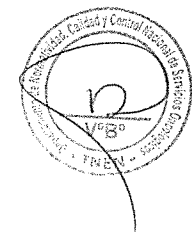
## 7.12. RÉGIMEN PETHEMA

- Idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> EV bolo en los días 2, 4, 6, and 8 (mantener la 8va dosis en pacientes > 70a) más ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d dividido en 2 (ATRA se empieza en el día 1)

## 7.13. INDUCCIÓN

## 7.14. CONSOLIDACIÓN

- Primer ciclo: Idarubicin 5 mg/m<sup>2</sup> EV bolo en los días 1-4
- Segundo ciclo: Mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> EV bolo en los días 1-3.
- Tercer ciclo: Idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup> EV bolo por 1 dosis
- ATRA será administrado concurrentemente con los ciclos ya mencionados



- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d dividido en 2 dosis por 15d con cada ciclo de quimioterapia de 4 semanas (especialmente para pacientes de riesgo intermedio y alto).
- Regímenes recomendados incluyen ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d por 15d cada 3 meses más 6-MP 60 mg/m<sup>2</sup>/d VO más Metotrexate 20 mg/m<sup>2</sup> VO semanalmente; administrado por 2 años.

## 7.15. MANTENIMIENTO

## 7.16. ESTUDIO ATRA - TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

El estudio en el que comparan ATRA-trióxido de arsénico vs ATRA quimioterapia se basó en el siguiente esquema:

Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg/d EV hasta que ocurra remisión en médula ósea (inducción máxima, 60 dosis) más ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d dividida en 2 dosis.

## 7.17. INDUCCIÓN

Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg/d EV por 5d (L-V) por semana cada 2 meses por 4 ciclos más ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/d VO dividido en 2 dosis por 2 semanas por mes por 7 ciclos.

En los esquemas que utilizan ATRA asociado a quimioterapia para la inducción se reportan tasas de remisión completa en 90 al 95%, siendo similar en ATRA + Daunorrubicina + Ara-C con Idarrubicina.<sup>(17)</sup>

Puede haber maduración retardada con persistencia de blastos hasta los 40 a 50 días de iniciado el tratamiento, sin embargo se deberá continuar ATRA.

## 7.18. MANTENIMIENTO

En el esquema que utiliza ATRA + trióxido de arsénico en la inducción (estudio randomizado fase 3) se reportó 100% de respuesta completa, sin embargo sólo se evaluó pacientes con riesgo bajo e intermedio.<sup>(20)</sup>

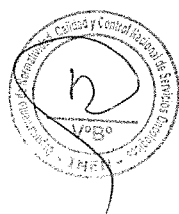
Si no utilizó Trióxido de arsénico en la inducción se utilizará este esquema como tratamiento de rescate<sup>(21)</sup>, una vez alcanzada respuesta completa molecular deberá tener trasplante autólogo de Progenitores Hematopoyéticos<sup>(22)</sup>, de persistir positivo deberá tener trasplante alogénico de donante HLA compatible si lo tuviera.<sup>(23)</sup>

Si se utilizó el esquema con trióxido de arsénico como inducción se valorará ensayo clínico, esquema Europeo o tratamiento de soporte.

La quimioterapia intratecal profiláctica, es controvertida incluso en los de alto riesgo.

## 7.19. TRATAMIENTO DE RESCATE

- Remisión completa (RC)
  - RC morfológica-Pacientes independientes de transfusiones
  - Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >1000/mcL
  - Plaquetas ≥100 000/mcL
  - No evidencia residual de enfermedad extramedular



- RC citogenética- citogenética normal (en aquellos con citogenética anormal previa)
- RC molecular - estudios moleculares negativos
- 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.

## 7.20. CRITERIOS DE RESPUESTA

### FRACASO TERAPÉUTICO

#### RESISTENCIA

Una diferenciación terminal de los blastos o promielocitos atípicos puede requerir hasta 40-50 días de tratamiento con ATRA.

#### RECAÍDA

La recaída tras alcanzar remisión completa se define como:

**Recaída hematológica:** > 20% de blastos/promielocitos atípicos en un único examen de médula ósea o > 5% de blastos/promielocitos atípicos en dos exámenes de médula ósea separados por una semana. Deberá confirmarse el diagnóstico genético de la recaída.

#### RECAÍDA EXTRAMEDULAR

Se requiere documentación de infiltración leucémica en piel, líquido cefalorraquídeo u otro lugar. Deberá confirmarse el diagnóstico genético de la recaída.

#### RECAÍDA MOLECULAR

Reaparición de dos PCR positivas, en dos muestras de médula ósea consecutivas en cualquier momento una vez finalizada la consolidación. Una PCR positiva se define como la reaparición de la banda específica del reordenamiento PML/RAR $\alpha$  visualizada al diagnóstico en un gel de bromuro de etidio, usando una técnica de RT-PCR con una sensibilidad de 10-4. Un PML/RAR $\alpha$  positivo por RT-PCR al finalizar la consolidación (persistencia molecular) y en cualquier momento del seguimiento (recaída molecular) debe siempre ser confirmada en una nueva muestra tomada en las 2 semanas siguientes.

## VIII. COMPLICACIONES

### 8.1. CEFALEA

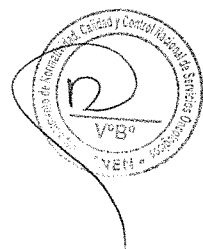
Ocurre a las horas de la toma de ATRA, es el efecto adverso más frecuente. Difiere con el asociado al pseudotumor cerebri en que suele ser transitorio, de intensidad moderada, y frecuentemente controlado con analgésicos de primera línea. Se suele desarrollar tolerancia con el tratamiento continuado de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

### 8.2. 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 y duodenal.

### 8.3. PSEUDOTUMOR CEREBI

También conocido como hipertensión endocraneal benigna. Se caracteriza por síntomas de hipertensión endocraneal sin evidencia de meningitis o lesiones ocupantes



de espacio. Los síntomas incluyen cefalea severa, náuseas y vómitos, papiledema, hemorragias retinianas, alteraciones visuales (pérdida intermitente de visión), oftalmoplejia. Los síntomas suelen instaurarse a los 3-17 días del inicio de ATRA. El *pseudotumor cerebri* es más frecuente en niños, quizá por la mayor sensibilidad de su sistema nervioso central a los efectos del ATRA. La causa y el apropiado manejo del *pseudotumor cerebri* no están aún establecidos. Analgesia con mórnicos (ej, codeína, morfina) o la interrupción temporal de 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 mm H<sub>2</sub>O.

#### 8.4. EL SÍNDROME DE SWEET

Es una reacción inflamatoria con infiltración de neutrófilos de la piel. Los síntomas incluyen fiebre, eritema cutáneo en placas sobre elevadas bien delimitadas y dolorosas, sobre todo en miembros inferiores y tronco, con afectación muscular (miositis, fascitis). El inicio de los síntomas ocurre a los 7-34 días del inicio de ATRA. Su causa es desconocida y suele responder en las primeras 48 horas tras el inicio de cortico terapia.

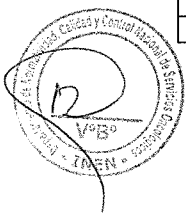
### IX. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

NO APLICA

### X. SEGUIMIENTO

#### 10.1. MONOTORIZACION CLINICA Y ANALÍTICA

| Pruebas & Exploraciones                                                                                                            | Pre-Tto | Inducción            | Antes de Cada Ciclo de Consolidación |    |    | Durante Cada Ciclo de Consolidación |     |     | Antes y Durante Mantenimiento | Seguimiento* |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------|--------------------------------------|----|----|-------------------------------------|-----|-----|-------------------------------|--------------|
|                                                                                                                                    |         |                      | C1                                   | C2 | C3 | C1                                  | C2  | C3  |                               |              |
| Historia/Examen físico                                                                                                             | X       | Diario               | X                                    | X  | X  | Sem                                 | Sem | Sem | Mensual                       | X            |
| Altura/Peso/Sup. Corporal                                                                                                          | X       | Diario               | X                                    | X  | X  | Sem                                 | Sem | Sem |                               | X            |
| Performance status**                                                                                                               | X       |                      | X                                    | X  | X  | Sem                                 | Sem | Sem | Mensual                       | X            |
| Test de embarazo***                                                                                                                | X       |                      |                                      |    |    |                                     |     |     |                               |              |
| Recuentos sanguíneos                                                                                                               | X       | 3x/Sem <sup>+</sup>  | X                                    | X  | X  | Sem                                 | Sem | Sem | Mensual                       | X            |
| Tiempo de protrombina, TTPA, T. trombina, Fibrinógeno, PDF o PDX o D dímeros                                                       | X       | 3x/Sem <sup>+</sup>  |                                      |    |    |                                     |     |     |                               |              |
| Bioquímica sérica: Glucosa, Creatinina, Ácido úrico, Bilirrubina, Fosfatasa alcalina, LDH, TOG, TPG, electrolitos, Calcio, Fósforo | X       | 3x/ Sem <sup>+</sup> | X                                    | X  | X  | Sem                                 | Sem | Sem | Mensual                       | SIC          |
| Colesterol, Triglicéridos, Proteínas Totales, y Albúmina                                                                           | X       | Semanal              | X                                    | X  | X  |                                     |     |     | Mensual                       |              |
| FEV1 (Ecocardiografía o MUGA)                                                                                                      | X       |                      | X                                    |    |    |                                     |     |     | A                             | A            |
| Aspirado Médula Ósea                                                                                                               | X       | B                    | X                                    |    |    |                                     |     | D   | X                             | X            |
| Cariotipo                                                                                                                          | X       | C                    |                                      |    |    |                                     |     |     |                               |              |





|                |   |   |  |  |  |  |  |   |   |   |
|----------------|---|---|--|--|--|--|--|---|---|---|
| RT-PCR         | X | C |  |  |  |  |  | D | E | E |
| Inmunofenotipo | X |   |  |  |  |  |  |   |   |   |

Cada dos meses durante 2 años, después cada 3 meses durante 1 año, posteriormente cada 6 meses durante 2 años y finalmente cuando esté indicado por alteraciones en los recuentos hemoperiféricos.

**\*\*** Sistema de la OMS (WHO)

**\*\*\*** En mujeres con potencial reproductivo (edad fértil)

**+** Diariamente durante las primeras 1-2 semanas

**X** Debe hacerse

**A** Antes del mantenimiento. Después repetir anualmente durante 10 años.

**B** El primer aspirado de médula ósea debe realizarse cuando hayan claros signos de recuperación hemopoyética en los recuentos de sangre periférica y se cumplan criterios de RC, pero nunca antes de 30 días desde finalizada la quimioterapia.

Se repetirán hasta que se cumplan criterios de RC en médula ósea. Los aspirados de médula ósea realizados precozmente típicamente suelen mostrar un patrón hiper celular que refleja la diferenciación celular inducida por ATRA. Este hallazgo puede llevar a una interpretación errónea de resistencia

En algunos pacientes que muestran una maduración retardada y/o persistencia de promielocitos atípicos. Estos rasgos citomorfológicos, que ocasionalmente se detectan varias semanas tras el inicio del tratamiento (hasta 40-50 días) no deben conducir a cambios en el tratamiento programado. El tratamiento debe continuar hasta la diferenciación terminal de los blastos y la obtención de RC que invariablemente ocurre

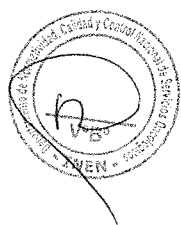
en todos los pacientes con LPA genéticamente documentada que sobrevive a una inducción basada en ATRA.

**C** Una evaluación molecular y citogenética precoz también puede llevar a una interpretación errónea, además de no ser informativa con respecto al ulterior curso clínico. La evaluación precoz de EMR tras una inducción basada en ATRA debería formar solamente parte de estudios investigacionales y los clínicos deben abstenerse de tomar decisiones terapéuticas basadas en estos resultados.

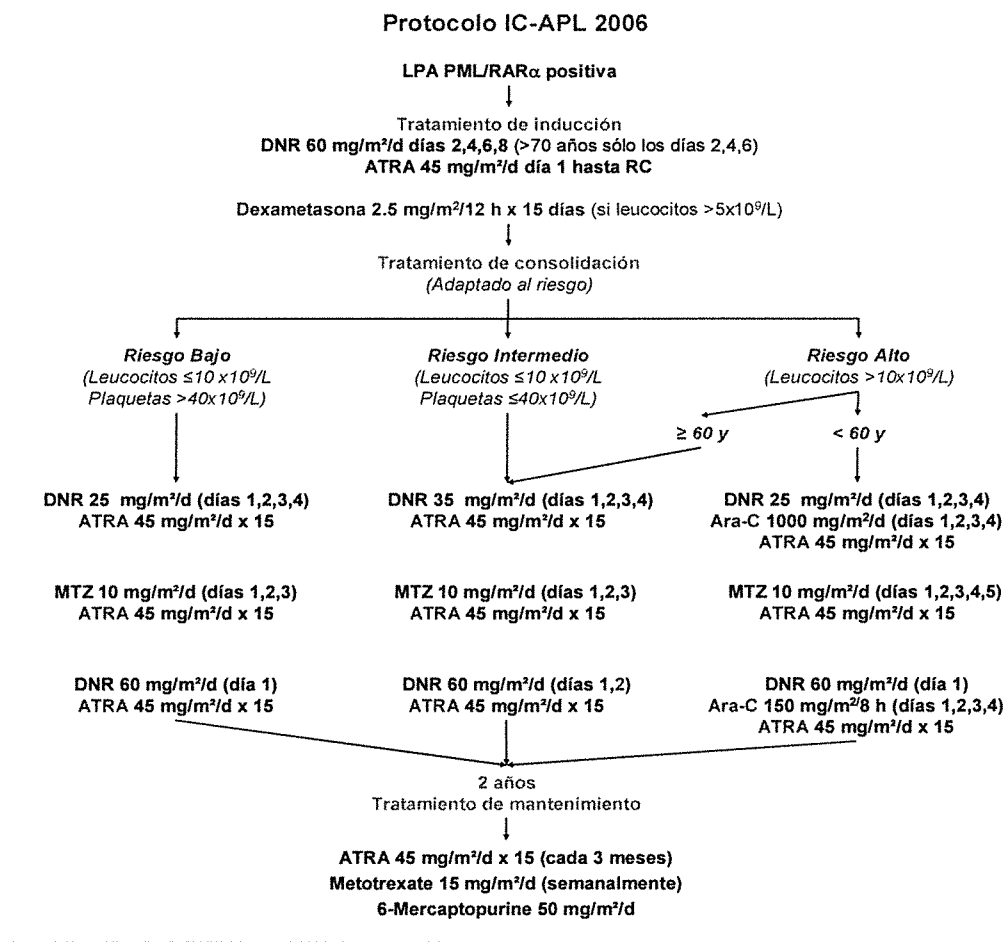
**D** Al final de tercer ciclo de consolidación.

**E** Sólo para los pacientes de riesgo alto: cada 2 meses el primer semestre, después cada 3 meses durante 2 años y finalmente cada 6 meses durante 2 años.

**SIC** Según indicación clínica.



## XI. FLUXOGRAMA/ALGORITMO

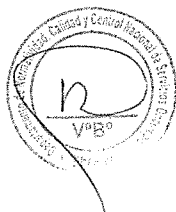


Nota: En pacientes con edad <20 años, la dosis de ATRA será reducida a 25 mg/m<sup>2</sup>/día fraccionada en 2 tomas.

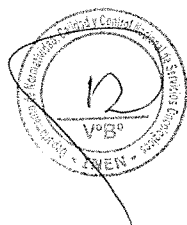
LPA = leucemia promielocítica aguda; ATRA = all-trans retinoic acid; DNR = daunorubicina; MTZ = mitoxantrone; Ara-C = Citarabina

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bernard J. History of promyelocytic leukaemia. *Leukemia*. 1994;8 suppl 2:S1-5.
- Jurcic JG, Soignet SL, Maslak AP. Diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Curr Oncol Rep*. Sep 2007;9(5):337-44.
- Cao Y, Yuan R, Wang Y, Chen R, Huang M, Zhou J. A New Chromosome Translocation t(7;16)(q31,q22) Change during an Acute Promyelocytic Leukemia Relapse. *Cytogenet Genome Res*. May 4 2013.
- Vahdat L, Maslak P, Miller WH Jr, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood*. Dec 1 1994;84(11):3843-9.
- Ribeiro RC, Rego E. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;162-8.



6. , Stazi A, Cotichini R, Allione B, Cerri R, Di Bona E, Nosari AM, Acute promyelocytic leukaemia: epidemiology and risk factors. A report of the GIMEMA Italian archive of adult acute leukaemia. GIMEMA Cooperative Group. *Eur J Haematol*. 1998 Nov;61(5):327-32.
7. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, et al. Smoking and Risk of Acute Myeloid Leukemia: Results from a Los Angeles County Case-Control Study. *Am. J. Epidemiol.*-2002-Pogoda-546-53.
8. Gorini G, Stagnaro E, Fontana V, Miligi L, Ramazzotti V, Nanni O. Alcohol consumption and risk of leukemia: A multicenter case-control study. *Leuk Res*. 2007 Mar; 31(3):379-86.
9. Thomas X. Correspondence: Is there any genetic susceptibility to acute promyelocytic leukemia? December 2000, Volume 14, Number 12, Pages 2324-2326.
10. McCraw B, Lyon DE. Diagnosing Disseminated Intravascular Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemi. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(5):717-720.
11. Vincent JL, De Backer D. Does disseminated intravascular coagulation lead to multiple organ failure?. *Crit Care Clin*. Jul 2005;21(3):469-77.
12. Rogers JE, Yang D. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2012 Mar;18(1):109-14.
13. Grimwade D, Gorman P, Duprez E, et al. Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1997;90:4876-4885
14. Van Dongen JJM, Macintyre EA, Gabert J, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. *Leukemia* 1999; 13, 1901-1928.
15. 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.
16. Sanz MA, 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*. Aug 15 2000;96(4):1247-53
17. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Arguelles GJ et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. (*Blood*. 2013; 121(11):1935-1943).
18. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. Aug 15 1999;94(4):1192-200.
19. Sanz MA, Martín G, González M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. Feb 15 2004;103(4):1237-43.
20. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:111-21.
21. de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia*. Jan 2006;20(1):35-41.
22. Grimwade D, Howe K, Langabeer S, et al. Minimal residual disease detection in acute promyelocytic leukemia by reverse-transcriptase PCR: evaluation of



- PML-RAR alpha and RAR alpha-PML assessment in patients who ultimately relapse. *Leukemia*. Jan 1996;10(1):61-6.
23. de Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol*. Jan 1 2005;23(1):120-6.
  24. Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. *Haematologica*. 2009 Sep;94(9):1242-9.
  25. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21 (24): 4642-4649.
  26. Gillis JC, Goa KL. Tretinoin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use in the management of acute promyelocytic leukaemia. *Drugs* 1995;50(5):897-923.
  27. Shimamoto Y, Suga K, Yamaguchi M, et al. Prophylaxis of symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Acta Haematol* 1994;92(2):109-112.
  28. Visani G, Manfro S, Tosi P, et al. All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri. *Leuk Lymphoma* 1996;23(5-6):437-442.
  29. Christ E, Linka A, Jacky E, et al. Sweet's syndrome involving the musculoskeletal system during treatment of promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Leukemia* 1996;10(4):731-734.

