

ONCO, guía

Leucemia Aguda Mieloblástica

Juan Ojeda Tovar, Micaela Balbuena Martínez, Arlette Araceli Barbosa Ibarra, Eduardo Cervera Ceballos, Carmen Corrales Alfaro, José Ramiro Espinoza Zamora, Juan R. Labardini Méndez, Omar Genaro López Navarro, Cristal Medina Pérez, Ana Florencia Ramírez Ibarra, Silvia Rivas Vera, Sergio Arturo Sánchez Guerrero, Marianela Siñani Cárdenas, Nidia Paulina Zapata Canto, Myrna Candelaria Hernández y Jorge Cortés-Franco

Correspondencia:

Juan Rafael Labardini Méndez

Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.
e-Mail: labardini_juan@yahoo.com.mx

Definición

Grupo heterogéneo de leucemias que se presentan en precursores de células mieloides, eritroides, megacariocíticos y monocíticos. Resultan de una transformación clonal de precursores hematopoyéticos a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas (1).

Incidencia

Cinco a 8 casos por cada 100,000 individuos al año. Seis mil quinientos niños y adolescentes por año, en Estados Unidos. No hay diferencia entre varones y mujeres, ni en población blanca o negra. Mayor incidencia en población latinoamericana. La incidencia incrementa con la edad, exposición a quimioterapia, radioterapia y benceno (1-3). La mortalidad se estima en cuatro a seis casos por 100,000 habitantes por año. Algunas condiciones que predisponen al desarrollo de leucemia aguda mieloblástica (LAM) son: síndrome de Down; síndromes hereditarios y adquiridos de falla medular, donde destacan: la anemia aplásica; el síndrome mielodisplásico (SMD) y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Algunos síndromes mieloproliferativos (SMP) podrán evolucionar a ciertas formas de LAM (4-6).

Diagnóstico

Requiere del análisis de sangre periférica y médula ósea que incluye morfología (más de 20% de blastos) inmunohistoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular (7).

Evaluación: ecocardiograma, tele de tórax y abdomen e imagen radiológica de cavidad oral para identificar focos infecciosos (8).

Evaluación del pronóstico

La respuesta al esquema de inducción, la edad, la cuenta leucocitaria inicial, variedad FAB, las alteraciones citogenéticas y moleculares y la presencia de comorbilidades son factores asociados al pronóstico. La LAM que evolucionó de un SMD, HPN y SMP tiene pronóstico adverso.

La estratificación de riesgo citogenético y molecular se ha convertido en la principal guía para el tratamiento.

Grupos de riesgo

Criterio FAB: las variedades M6 (eritroide) y M7 (megacarioblástica) son consideradas de pronóstico adverso.

Citogenética (9-10)

Riesgo favorable: t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22) [principalmente leucemia mieloblástica (M4eo)] con predominio de eosinófilos y granulocitos en la médula ósea) t(15;17)(q22;q12), leucemia aguda promielocítica (ver Cap. correspondiente).

Riesgo intermedio: cariotipo normal, +8, t(9;11)(p22;q23).

Riesgo desfavorable: cariotipo complejo y/o monosomías, -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, no t(9;11), inv(3)(q21q26.2), t(3;3)(q21;q26.2), t(6;9)(p23q34), t(9;22).

Genética molecular

Riesgo favorable: mutaciones de NPM1 y CE-BPa, en ausencia de la mutación FLT3. **Riesgo desfavorable:** mutaciones de FLT3, anormalidades en la región 11q23 (MLL) (11-12).

Comorbilidades y otros factores del huésped

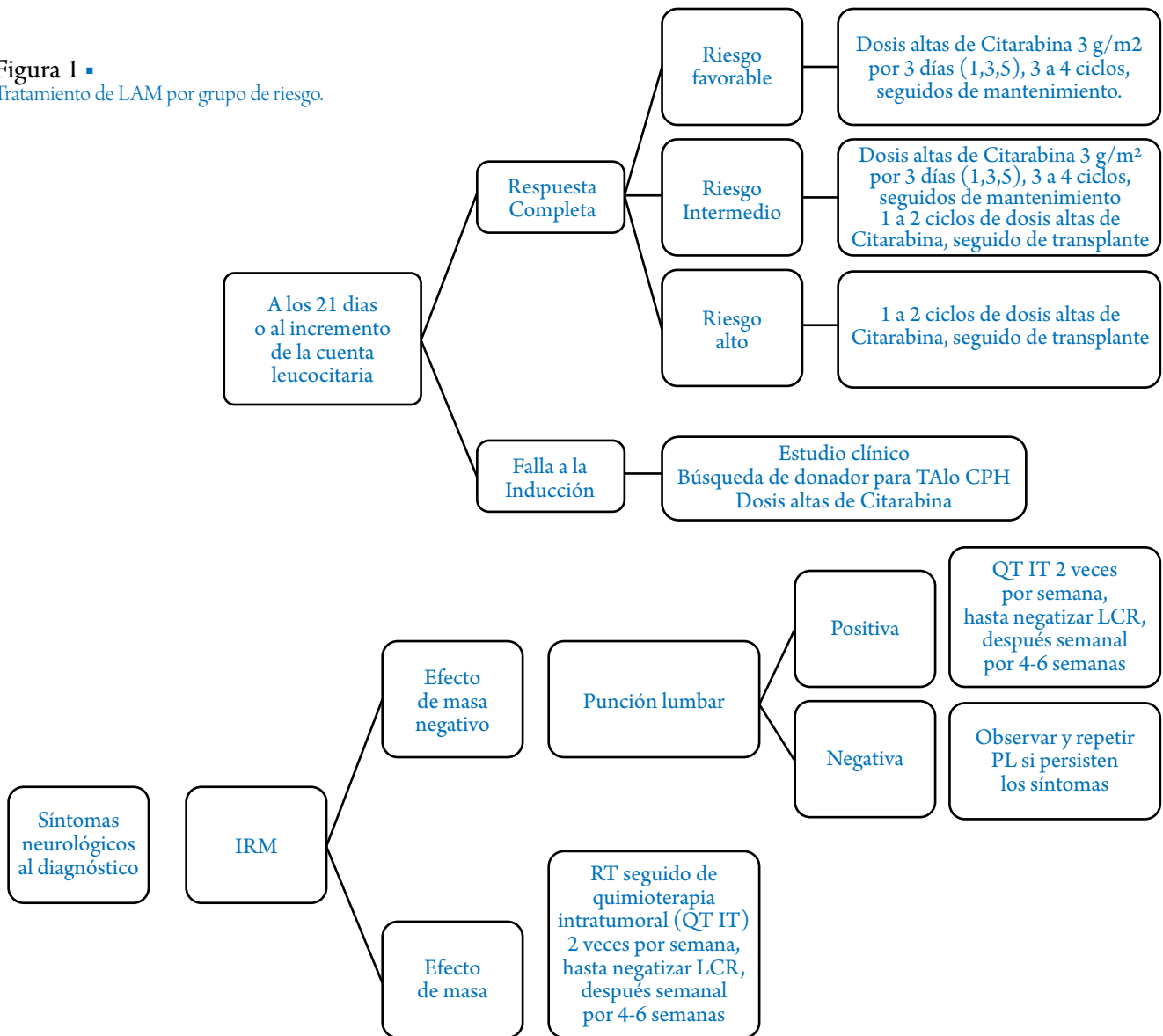
Los pacientes mayores de 60 a 65 años son más susceptibles de complicaciones con el tratamiento. La diabetes, enfermedad coronaria, EPOC e infección activa contribuyen a un pronóstico pobre. Los exámenes hematológicos, química sanguínea y pruebas de coagulación para coagulopatía relacionada con leucemia. En pacientes candidatos a trasplante debe realizarse estudio de histocompatibilidad antígeno leucocitario (HLA) a familiares de primer grado. En enfermedad de riesgo alto considerar búsqueda de donador no relacionado para trasplante (13).

Tratamiento

Fase de inducción: daunorrubicina 60 mg/m² por día durante 3 días, citarabina 100 mg/m² infusión continua por día durante 7 días (7+3). De alcanzar la remisión completa se administra un segundo 7 + 3 o dependiendo de tolerancia sólo 5 + 2. La presencia de neutropenia febril o prolongada son indicaciones del uso de filgrastim (14-20) (Ver Figura 1).

Fase de consolidación: una vez que alcanzaron re-

Figura 1 ■
Tratamiento de LAM por grupo de riesgo.



misión completa. Se administra dosis alta de citarabina 3 g/m² cada 12 h en infusión de 3 horas los días 1, 3 y 5 por 3 a 4 ciclos, con intervalos de 28 a 35 días o a la recuperación hematológica. Alternativamente se puede ofrecer 7 + 3 o 5 + 2 en algunos pacientes dependiendo de la tolerancia (21-24).

Fase de mantenimiento: los que tuvieron la respuesta completa después de la consolidación o pacientes mayores con morbilidades importantes, incluyendo muchos pacientes con SMD deben recibir cuidados de soporte y tratamiento sistémico paliativo, a base de 6-mercaptopurina 50 mg/m² por día, metotrexate 20 mg/m² semanal, ciclofos-

famida 200 mg/m² semanal y vincristina 1.4 mg/m² máximo 2 mg mensual por 2 años.

Indicaciones para trasplante

Los pacientes con riesgo favorable elegibles a trasplante son aquellos que no presentaron remisión completa en el primer ciclo o aquellos con recaída y subsecuente segunda remisión completa, riesgo intermedio con mutación FLT3 y todos aquellos que tienen riesgo desfavorable (11-24). **Cuidados de soporte:** tratamiento de infecciones, transfusiones (anemia, trombocitopenia). Factores de crecimiento eritroide y mielode son usados aunque su efecto en la historia natural

no se conoce. Se lleva a cabo prevención de Síndrome de lisis tumoral con hiperhidratación y alopurinol.

Evaluación de la respuesta y seguimiento

Evaluación clínica, sangre periférica y médula ósea. Durante la quimioterapia intensiva, la médula ósea debe ser analizada en la fase aplásica para monitorizar la remisión, persistencia o recaída temprana (28 a 35 días) (14). Criterios de respuesta: blastos <5% en médula ósea, hematopoyesis normal, valores normales de recuentos celulares en sangre periférica. Resolución de infecciones contraídas durante la aplasia inducida por el tratamiento.

Referencias

1. Rubnitz J, Gibson B, Smith F. Acute Myeloid Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2010; 24: 35–63 ▪
2. Fey M, Dreyling M. Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010. Supplement 5: v158–v161 ▪
3. SEER Cancer Statistics, 1975–2007. National Cancer Institute. www.cancer.gov ▪
4. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*. 2003; 101:822-826 ▪
5. Bader JL, Miller RW. 1978. Neurofibromatosis and childhood leukemia. *J Pediatr* 92(6):925-929 ▪
6. Bader-Meunier B, Tchernia G, Mielot F, et al. 1997. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* 130(6):885-889 ▪
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al (eds). 2008. World Health Organization (WHO) lymphatic tissues. 4th edition. Lyon, France: IARC Press ▪
8. Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. FLT3 internal tandem duplication in CD34/CD33- precursors predicts poor outcome in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 108(8):2764-2769 ▪
9. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*. 2004;18: 120-125 ▪
10. Dash A, Gilliland DG. Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2001; 14: 49-64 ▪
11. Pulsoni A, Iacobelli S, Bernardi S et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica*. 2008; 93: 1025-1032 ▪
12. Thomas X, Suciu S, Rio B et al. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-study. *Haematologica*. 2007; 92: 389-396 ▪
13. Williams Hematology, edición 7; parte IX: Cap 87 ▪
14. Smith M, Barnet M, Bassan R, et al. Adult acute myeloid leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2004.50:197-222 ▪
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. V3.2010 ▪
16. Löwenberg B, Ossenkoppele G, Schouten H, et al. High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009. 361: 1235-1248 ▪
17. Fernández H, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361: 1249-1259 ▪
18. Rai K, Holland JF, Glidewell OJ, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia. *Blood*. 1981; 58:1203-1212 ▪
19. Dillman R, Davis R, Green M, et al. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 1991; 78: 2520-2526 ▪
20. Whiteside M, Bishop J, Lowenthal R et al. 1990. Etoposide in Acute Nonlymphocytic Leukemia. *Blood* 75(2): 27-32 ▪
21. Bishop J, Matthews J, Young G, Szer J, Gillett A, Joshua D. A Randomized Study of High-Dose Cytarabine in Induction in Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 1996. 87: 1710-1717 ▪
22. Mayer RJ, Davis R, Schiffer C, et al. Cancer and Leukemia Group B. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903 ▪
23. Hamadani M, Awan FT. Remission induction, consolidation and novel agents in development for adults with acute myeloid leukaemia. *Hematol Oncol*. 2010; 28: 3-12 ▪
24. Visani O, Olivieri A, Malagola M, et al Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: A systematic analysis according to evidence based medicine. *Leukemia & Lymphoma*. 2006; 47 (6): 1091-1102 ▪
25. Rowe J, Tollman M. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 116:3147-3156 ▪