



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. “DR. EDUARDO LICEAGA”O.D.

Departamento de Hematología

Validación de 2 escalas pronósticas, PETHEMA y CBC, para la identificación de pacientes en riesgo de muerte temprana y su impacto sobre la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes adultos con leucemia aguda promielocítica en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA :

DR. JUAN FRANCISCO ZAZUETA POZOS

ASESOR :

DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL



DR. EDUARDO LICEAGA

Unidad 204 Hematología. Hospital General de México.

11 de noviembre de 2015

México, D. F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

SINOPSIS DEL PROTOCOLO	3
TÍTULO:	3
OBJETIVOS	3
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	3
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	3
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	3
1.0 MARCO TEÓRICO	4
Antecedentes	4
Epidemiología.	4
Pronóstico general y Estrategias de tratamiento.	5
Tratamiento de soporte	10
Tratamiento adaptado al riesgo.....	12
2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3.0 JUSTIFICACIÓN.....	14
4.0 HIPÓTESIS.....	14
5.0 OBJETIVOS.....	15
6.0 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	15
6.1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	15
6.2 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	15
7.0 DISEÑO DEL ESTUDIO	15
8.0 VARIABLES DE ESTUDIO	16
9.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
10.0 RESULTADOS.....	21
11.0 DISCUSIÓN:.....	30
12.0 BIBLIOGRAFÍA	31

SINOPSIS DEL PROTOCOLO

TÍTULO:

Validación de 2 escalas pronósticas, PETHEMA y CBC, para la identificación de pacientes en riesgo de muerte temprana y su impacto sobre la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes adultos con leucemia aguda promielocítica en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

OBJETIVOS

Objetivo primario. Establecer factores pronósticos de mortalidad temprana en pacientes con leucemia promielocítica aguda de novo.

Objetivo secundario. Valorar la necesidad de establecer terapia dirigida de acuerdo a índices pronósticos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.-Pacientes mayores de 18 años que sean atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- 2.-Diagnóstico de leucemia aguda promielocítica de “novo”, sin tratamiento previo.
- 3.-Pacientes que hayan continuado seguimiento en el servicio de Hematología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no hayan tenido apego adecuado a sus tratamientos quimioterapéuticos.
- Pacientes portadores de Leucemia promielocítica aguda fuere de tratamiento debido a alto índice de comorbilidades.
- Pacientes que no cuenten con registros clínicos completos.
- Pacientes que hayan cambiado su seguimiento por otra Institución.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Ausencia de registros médicos de la Institución.

Dentro de la Institución se cuentan con todos los recursos para el diagnóstico.

1.0 MARCO TEÓRICO

Antecedentes

La leucemia aguda promielocítica es un ejemplo de un subtipo específico de leucemia mieloide aguda, ya que cuenta con una morfología característica, así como alteraciones cromosómicas y genéticas distintivas. La introducción de la terapia con ácido transretinóico en combinación con antraciclinas, constituye la piedra angular de la estrategia terapéutica para los pacientes diagnosticados con leucemia aguda promielocítica (LAP) (1). Estudios clínicos contemporáneos han reportado una tasa de remisión completa y tasa de supervivencia libre de enfermedad de aproximadamente 90 y 85% respectivamente (2). La experiencia de cada centro hospitalario, varía de acuerdo a las condiciones para integrar diagnóstico y establecer tratamiento de manera inicial.

La principal causa de falla terapéutica es la muerte temprana durante la etapa de inducción. Esta varía con un rango establecido entre el 5-10% en estudios multicéntricos (3), siendo las complicaciones hemorrágicas las de mayor importancia, seguida de infecciones y síndrome de diferenciación.

En países en vías de desarrollo, los resultados obtenidos en pacientes con diagnóstico de LAP son significativamente inferiores a los reportes establecidos en Estados Unidos y Europa. Un análisis retrospectivo de 134 pacientes brasileños con LAP, reportó una tasa de mortalidad del 32% durante la inducción, y 10% durante la consolidación. (4).

Epidemiología.

La incidencia real de la leucemia aguda promielocítica es desconocida, sin embargo se considera una neoplasia hematológica relativamente rara en países desarrollados. Hasta hace poco tiempo, los registros poblacionales no distinguían el diagnóstico de LAP con el de leucemia mieloide aguda de cualquier otro subtipo, por lo que la incidencia real, en países en vías de desarrollo, era estimada de acuerdo a los reportes de ensayos clínicos. El número de casos nuevos diagnosticados por año en Estados Unidos es aproximadamente de 600 a 800 casos. (6)(7). El Programa de Registro y Vigilancia de Cáncer del condado de

Los Ángeles, Ca. ha provisto de información detallada de la epidemiología de LAP en Estados Unidos. Durante el periodo comprendido entre 1980 y 1995, dicho registro reportó una incidencia del 4.8% de casos de LAP, dentro de 2222 vasos de leucemia mieloide aguda. (7).

Estudios descriptivos epidemiológicos, han demostrado varias diferencias entre LAP y otros subtipos de leucemia mieloide aguda (LAM). Una de las características más distintivas, es la incidencia relacionada a la edad. En general, la incidencia de LAM se incrementa proporcional con la edad hasta los 55 años, tras lo cual aumenta de manera exponencial. Contrariamente, la incidencia de LAP es muy baja en niños menores de 10 años, aumenta de manera estable durante la adolescencia y alcanza una meseta durante la edad adulta, la cual se mantiene, y comienza a disminuir después de los 60 años. La mayor parte de los casos de LAP son diagnosticados entre los 20 y 50 años de edad, aunque existe evidencia que la t (15; 17) (q22; q21) ha sido documentada en neonatos. (8).

Otro rasgo epidemiológico de la LAP, es su alta incidencia en ciertos grupos étnicos. Reportes de registros basados en prácticas hospitalarias en México, Perú y España, demostraron una alta incidencia en países Latinoamericanos. (9). El análisis de institucional en México, del Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla, reportó en 198 pacientes con leucemia aguda, en un periodo de 10 años, una incidencia del 20% de APL, dentro de los pacientes con LAM (12/60), así como un 30% de los casos de leucemia mieloide aguda dentro de los adolescentes.(10). De manera similar Estey et al, reportaron 120 casos de LAP en pacientes tratados en el MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas) y documentaron un aumento en la incidencia (18.2%;95%CI, 15%-27.7%) en los pacientes con algún antecedente latinoamericano, en comparación con los caucásicos (7.7%;95CI, 6.2%-9.5%) y afroamericanos (10.3%;95%CI, 5.7%-18.7%) que no contaban con algún antecedente similar.(11)

[Pronóstico general y Estrategias de tratamiento.](#)

La leucemia promielocítica aguda sirve como modelo para el uso de terapias dirigidas en el tratamiento del cáncer. Anteriormente el uso de quimioterapia (QT) a base de daunorrubicina, idarrubicina y arabinósido de citosina representaba la

primera línea de tratamiento para la LAP, logrando tasas de respuesta completa en el 75-80% de los casos de pacientes diagnosticados de novo.(12). A pesar de dichos progresos, la duración promedio de la remisión se encontraba en el rango de los 11- 25 meses, y únicamente 35-45% de los pacientes lograban la curación. En 1988 el Instituto de Hematología de Shanghai, publicó una serie de 24 pacientes diagnosticados con LAP, a los cuales se les otorgó manejo con ATRA como monoterapia, logrando una respuesta completa en 23 de los 24 casos incluidos.(13).Tras la introducción del ácido transretinóico (ATRA) y la optimización de los regímenes a base de ATRA y QT, la tasa de respuesta completa se incrementó hasta el 90-95% y la sobrevida libre de enfermedad hasta el 74-81%.(14),(15).

Ensayos clínicos aleatorizados llevados a cabo desde la década de los 90, han demostrado que la adición de ATRA a los regímenes de quimioterapia, mejoran la respuesta completa, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global. El reporte del grupo Europeo para el estudio de LAP en 1993 (16), comparó el uso de quimioterapia (daunorrubicina-arabinósido de citosina) como monoterapia, con el uso del mismo régimen de QT más ATRA, en 101 pacientes con diagnóstico de LAP de novo. El estudio reportó una tasa de respuesta completa del 91% y 9% de muerte temprana en pacientes en el brazo de QT y ATRA contra un 81% y un 8% respectivamente en pacientes tratados sólo con QT. Así mismo demostró que la tasa de sobrevida libre de eventos (falla a la inducción, recaída o muerte) era menor en los pacientes tratados con QT y ATRA adicional.

Diferentes ensayos publicados en los últimos 15 años, han demostrado resultados similares. El reporte por Tallman y colaboradores en 2002 (17), dentro del grupo Norteamericano, analizó un grupo de 350 pacientes diagnosticados con LAP, los cuales fueron aleatorizados para recibir ATRA como monoterapia a 45mg/m² hasta lograr remisión completa, vs QT consistente en daunorrubicina 45mg/m² del día 1 al 3 con citarabina 100mg/m² en infusión continua del día 1 al 7. En dicho estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de respuesta completa, sin embargo la tasa de sobrevida libre de enfermedad para los pacientes tratados con QT fue del 29% a 5 años , y de 69% para los pacientes

que recibieron monoterapia con ATRA. También se evaluó la supervivencia general tras un seguimiento de 6.2 años, reportándose una tasa del 45% vs del 69% para pacientes tratados con QT y ATRA, respectivamente.

Resultados similares se han obtenido por el Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas (PETHEMA) (18) y el Gruppo Italiano Malattie Ematoogiche dell'Adulto (GIMEMA).(19).

En 1992 Sun et al (20) reportaron que tras la administración intravenosa de una solución que contenía 1% de trióxido de arsénico (ATO), 21 de 32 pacientes con LAP tratados, lograron remisión completa, y obtuvieron una tasa de supervivencia a 10 años, del 30%.(20). Resultados similares fueron obtenidos por los grupos de Harbin (21) y SIH (22) en 1996 y 1997. Durante el tratamiento con ATO, no se presentó depresión de la médula ósea, con efectos adversos limitados. De manera adicional, tras lograr la respuesta completa con ATO como monoterapia, se documentó que una alta proporción de pacientes, 72-91%, lograban remisión molecular. (23)(24). Utilizando ATO como monoterapia, se puede lograr una tasa relativamente buena de sobrevida libre de enfermedad, esto evidenciado por una los resultados obtenidos en 2 estudios recientes (25) (26), los cuales reportaron una tasa de sobrevida libre de enfermedad del 63.7 a 2 años y de 87.2% a 3 años, respectivamente.

La optimización de los esquemas de tratamiento, ha permitido lograr una mejoría notable en el manejo de los pacientes con LAP. En 1998, 3 grupos (SIH , Thé(27), Jing et al(28)) demostraron que el uso de ATRA, ATO y QT de manera simultánea, prolongaba drásticamente la supervivencia general en modelos animales.

Diversos estudios han demostrado que la combinación de ATRA y ATO, logra degradar el transcrito de PML-RAR α de manera sinérgica, resultando en la erradicación de las células iniciadoras de la leucemia aguda promielocítica. (29).

En 2004, un estudio por Shen et al (30), aleatorizado de 61 pacientes con diagnóstico de novo de LAP, demostró que la combinación de ATRA con ATO, lograba tasas de remisión completa similares a las obtenidas con ATRA/QT, sin embargo el grado de respuesta molecular era significativamente mayor en pacientes tratados con la combinación ATRA/ATO. De manera importante, dicho

estudio logró demostrar que los pacientes tratados con ATRA/ATO, lograban mantenerse en respuesta completa tras un seguimiento de 8-30 meses, mientras que 7 de los 37 pacientes tratados con monoterapia ATRA ó ATO, presentaron recaída de la enfermedad. Los resultados de dicho estudio, comprobaron que la combinación de la terapia con ATRA/ATO, logra una respuesta clínica en menor tiempo, una mayor reducción de la carga de la enfermedad y una tasa del 100% de sobrevida libre de enfermedad.

El Grupo Australiano de Leucemia y Linfoma, realizó un estudio utilizando una triple inducción con ATRA, idarrubicina y ATO (31) en pacientes con diagnóstico de LAP de novo. Continuando con terapia de consolidación consistente en 2 ciclos adicionales de ATRA y ATO sin quimioterapia, y finalmente con mantenimiento con ATRA, metotrexate oral y 6-mercaptopurina. El estudio analizó 124 pacientes con un seguimiento de 2 años. 4 de los 124 pacientes murieron durante la terapia de inducción (tasa de mortalidad temprana del 3.2%). El 95% de los pacientes logró respuesta completa tras la terapia de inducción, y la tasa de sobrevida libre de recaída a 2 años fue de 97.5% y la tasa de sobrevida global del 93.2%.

Actualmente el tratamiento de los pacientes con LAP, se centra en terapia de inducción a la remisión, la cual consiste principalmente en la administración de ATRA en combinación con alguna antraciclina como quimioterapia. Dicho esquema es considerado como el tratamiento estándar. (32). Aún existe controversia sobre el tipo de quimioterapia que debe ir en combinación con ATRA. Tasas similares de respuesta completa se han reportado utilizando ATRA con daunorrubicina y citarabina (33) y ATRA con idarrubicina (34), sin ventaja aparente con el uso de agentes citotóxicos adicionales.

El Estudio AML 15 (35), comparó el uso de ATRA con idarrubicina en contra de ATRA con daunorrubicina y citarabina. No se encontró diferencia en la respuesta global, recaída ó supervivencia, pero existió un incremento en las muertes durante la inducción, en el brazo que contenía el uso de citarabina. El uso de idarrubicina ha mostrado un ligero incremento en la supervivencia cuando se compara con el uso de daunorrubicina en conjunto con citarabina, en paciente jóvenes con

leucemia mieloide aguda. (36). Sin embargo, no existen estudios prospectivos en pacientes con LAP, que evalúen dicha conducta.

Actualmente las Guías Europeas para el manejo de leucemia aguda promielocítica, recomiendan que el uso de ATO, se debe reservar a pacientes en ensayos clínicos, como primera línea, ó en aquéllos en los que la toxicidad por antraciclinas impida su administración. El estudio por el Grupo Australiano de Leucemia y Linfoma (31), así como varios estudios en China (30), Irán (26), India (25) y el MD Anderson (37) han demostrado que el uso de ATO como terapia de primera línea logra una tasa de respuesta completa que va del 86-95%, en una proporción variable de pacientes.

La terapia de consolidación se basa en el uso de 2 ciclos de quimioterapia a base de antraciclinas, tras la terapia de inducción, logrando tasas de remisión molecular cercanas al 95% en pacientes con diagnóstico de LAP. Sin embargo aún existe controversia sobre esta estrategia de tratamiento. (38). Análisis comparativos de ensayos clínicos, llevados a cabo de manera independiente por los grupos GIMEMA (39) Y PETHEMA (15), han demostrado una mejoría estadísticamente significativa en los resultados obtenidos tras el uso de ATRA a dosis estándar (45mg/m²) durante 15 días, en conjunto con la quimioterapia de consolidación. Lo que sugiere que el uso de ATRA contribuye a una disminución en el riesgo de recaída. El uso de citarabina en la etapa de consolidación, es controversial. Estudios realizados en la era pre-ATRA fallaron en demostrar ventaja tras la adición de citarabina a los esquemas con antraciclinas. (40). Tras la introducción del ATRA a los tratamientos de los pacientes con LAP, la controversia con el uso de citarabina, continúa sin resolverse. Un estudio realizado por el Grupo Europeo de Leucemia Promielocítica, reportó un incremento en el riesgo de recaída, cuando se omitía el uso de citarabina en los esquemas que contenían daunorrubicina. (41). El análisis en conjunto, realizado por el Grupo PETHEMA y los grupos Europeos de LAP, demostró una menor incidencia acumulativa de recaída en pacientes menores de 65 años de edad, con un conteo inicial de leucocitos menor de 10 X10⁹/L, al diagnóstico, tratados exclusivamente con antraciclinas como monoterapia. Dicho análisis, corroboró que el uso de citarabina

durante la terapia de consolidación, reduce el riesgo de recaída en pacientes menores de 60 años de edad, clasificados inicialmente como alto riesgo por conteo leucocitario mayor de $10 \times 10^9/L$, sin lograr un impacto en la supervivencia global.

A pesar del beneficio corroborado en 2 estudios aleatorizados(42)(33), de la terapia de mantenimiento a base de ATRA, existe controversia sobre el uso sistemático de terapia postconsolidación, en pacientes han logrado remisión molecular tras la terapia de consolidación. El estudio por el Grupo Japonés para el estudio de Leucemia en Adultos, (43) no demostró beneficio en el uso de un régimen de mantenimiento. Sin embargo cabe resaltarse, que dicho estudio se realizó en pacientes con remisión molecular al final de la consolidación. Dichos resultados contradictorios, sugieren que es apropiado el uso de terapia de mantenimiento dentro de protocolos donde se ha demostrado su beneficio. Esto significa que el beneficio de la terapia de mantenimiento depende del esquema de inducción y consolidación recibido por el paciente.

Tratamiento de soporte

Las hemorragias intracraneales y pulmonares, son complicaciones que ponen en riesgo la vida, en los pacientes con LAP activa. Dichas complicaciones son relativamente comunes y representan las causas más frecuentes asociadas de mortalidad temprana durante la terapia de inducción. Muchas de estas complicaciones se presentan previo al inicio de tratamiento, lo que influye en el pronóstico general del paciente. Existe poca información dentro de los ensayos clínicos, donde se reporten los detalles sobre los pacientes no aptos para tratamiento debido a una condición clínica desfavorable. El Intergupo Americano y el grupo PETHEMA reportan una incidencia del 5% de pacientes, considerados no aptos para la terapia de inducción, debido a un ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) mayor de 3, usualmente debido a hemorragias letales o que ocasionen alta morbilidad previo al inicio de tratamiento.

En este contexto, es razonable considerar las medidas de soporte para contrarrestar la coagulopatía, y que dichas medidas deben iniciarse

inmediatamente tras establecido el diagnóstico de LAP.(5). La terapia transfusional a base de plasma fresco congelado, fibrinógeno y/o crioprecipitados, así como aféresis plaquetarias, tienen como objetivo mantener una concentración superior a 100 – 150mg/dL y 30 a 50 X 10⁹/L, respectivamente. El monitoreo debe realizarse al menos 1 vez cada 24 horas, y dicha terapia debe continuar durante el periodo de inducción y hasta que desaparezcan los signos y síntomas de coagulopatía.(44). Los pacientes con hemorragia activa, hipofibrinogenemia (<100mg/dL) (45), niveles altos de productos de degradación de fibrinógeno, dímeros-D, en combinación con prolongación del tiempo de protrombina ó del tiempo parcial de trombloplastina activado (46), así como aquéllos con niveles altos de leucocitos (47) ó blastos en sangre periférica, son susceptibles a desarrollar eventos hemorrágicos durante la inducción. El uso de accesos venosos centrales, punciones lumbares y otros procedimientos invasivos (ej. Broncoscopías) deben evitarse debido al alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Además de las medidas instituidas para reducir el riesgo de las complicaciones asociadas a la coagulopatía de la LAP, existen otras medidas específicas que deben tomarse en cuenta, especialmente tras el inicio de tratamiento con ATRA y ATO, tales como el síndrome de diferenciación, producido por ambos agentes, trastornos hidroelectrolíticos y de conducción, como prolongación del intervalo QT, tras el inicio de terapia con ATO.

El síndrome de diferenciación debe sospecharse en aquéllos pacientes tratados con ATRA y/o ATRA, que presenten uno ó mas de los siguientes síntomas: disnea, fiebre no explicada por alguna otra causa, ganancia de peso, edema periférico, hipotensión, falla renal aguda ó falla cardiaca congestiva, y particularmente por el hallazgo en estudio un estudio radiográfico de tórax, de infiltrados pulmonares intersticiales. Por la alta morbilidad relacionada a la expresión del síndrome de diferenciación, el tratamiento específico a base de dexametasona a dosis de 10mg dos veces al día, intravenosa, debe iniciarse al menor síntoma ó signo identificado. La suspensión de la terapia con ATRA ó ATO, está indicada, sólo en casos severos (falla renal o necesidad de manejo en terapia

intensiva por insuficiencia respiratoria), de otra manera, dichos agentes deben continuar a las dosis ya establecidas. En caso de una respuesta favorable al esteroide, éste debe continuarse hasta que los síntomas desaparezcan. Algunos estudios han demostrado una muy baja tasa de morbimortalidad asociada a síndrome de diferenciación, tras el empleo profiláctico de corticoesteroides en pacientes con un conteo leucocitario inicial mayor de $5 \times 10^9/L$. (15),(48).

El tratamiento con trióxido de arsénico, se asocia con trastornos hidroelectrolíticos severos y con prolongación del intervalo QT, que puede desencadenar en una arritmia ventricular del tipo torsade de pointes, que en ocasiones puede ser fatal. (49). Los pacientes bajo tratamiento con ATO, requieren monitoreo estrecho para mantener un potasio sérico sobre 4.0mEq/L y un magnesio sérico sobre 1.8mEq/L . Un intervalo QT mayor de 500msec , amerita suspender el uso de ATO, así como evaluar los niveles de electrolitos séricos, y buscar otros medicamentos asociados a prolongación del intervalo QT, para su suspensión.

Tratamiento adaptado al riesgo

El estudio cooperativo entre los grupos PETHEMA Y GIMEMA (50), realizó un análisis de sus respectivos reportes en pacientes con LAP. Investigaron los factores pronósticos que influyen el riesgo de recaída en los pacientes que reciben tratamiento a base de ATRA y quimioterapia con antraciclinas. Este estudio analizó 217 pacientes con diagnóstico de LAP PML RAR α positivos, los cuales habían recibido terapia de inducción a base de ATRA con antraciclinas y posteriormente consolidación y mantenimiento.

Este reporte documentó en el análisis multivariado, que la cuenta plaquetaria y leucocitaria inicial, fueron las únicas variables independientes con valor pronóstico sobre la supervivencia libre de recaída. Esto permitió la división de los pacientes en categorías de bajo (leucocitos iniciales $\leq 10 \times 10^9/L$, plaquetas $> 40 \times 10^9/L$), intermedio (leucocitos iniciales $\leq 10 \times 10^9/L$, plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$) y alto (leucocitos iniciales $\geq 10 \times 10^9/L$).

A pesar de que diversos estudios han evaluado factores pronósticos en pacientes con LAP, existe un consenso sobre la relevancia del conteo leucocitario inicial en

la respuesta a la inducción, la sobrevida libre de evento, la sobrevida libre de enfermedad y el riesgo de recaída. Un estudio por el Grupo Europeo para el estudio de LAP, el APL 1991, reportó una mayor incidencia de recaída en los pacientes con un conteo plaquetario menor de $50 \times 10^9/L$ al momento de diagnóstico. (51)

2.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia aguda promielocítica se encuentra dentro de la clasificación de la OMS de neoplasias de precursores mieloides. Representa un subtipo dentro del grupo de leucemias mieloides agudas, ya que cursa con una morfología celular característica, coagulopatía severa y una translocación balanceada recíproca, la cual permite la fusión del gen PML en el cromosoma 15, con el gen RAR alfa en el cromosoma 17.

El manejo actual de leucemia mieloide aguda, incluyendo el de la leucemia promielocítica, involucra esquemas convencionales de quimioterapia, los cuales se han mantenido como la primera línea de tratamiento durante las últimas décadas. Dichos esquemas consisten en quimioterapia dividida en etapas de inducción y postremisión. A pesar de los grandes avances que se han realizado en cuanto al entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, el desarrollo de nuevas terapias se ha visto sobrepasado por el ritmo de crecimiento actual, sobre la comprensión de las bases fisiopatológicas de esta enfermedad.

Fuera de la leucemia aguda promielocítica, con la terapia actual dos tercios de los pacientes jóvenes y 90% de los adultos mayores diagnosticados con leucemia mieloide aguda, mueren por la enfermedad. 35% de los pacientes jóvenes que reciben tratamiento, logran la curación.

Desde la introducción del ácido transretinóico, la LAM M3, se ha convertido en la leucemia con mayor tasa de curación en adultos. A pesar de este avance notable, un 5-10% de mortalidad temprana existe, en mayor medida a causa de eventos hemorrágicos antes y durante la terapia de inducción.

La evaluación de rutina de los pacientes con leucemia mieloide aguda, incluye estudios de morfología habitual, citometría de flujo/inmunohistoquímica, estudio de

anormalidades citogenéticas mediante FISH y cariotipo convencional, así como búsqueda de mutaciones moleculares específicas. El análisis de estas variables biológicas, permite predecir los distintos grados de respuesta y supervivencia. Los pacientes clasificados como de alto riesgo, tienen menor probabilidad de lograr remisión, y aquéllos que la logran, tiene mayor incidencia de recaída a pesar de terapias agresivas de consolidación, incluyendo el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Este estudio corresponde a un análisis retrospectivo de la población de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda promielocítica comprendido entre el julio del 2001 y julio del 2015, cuyo objetivo es analizar la tasa de respuesta completa a la terapia de inducción, tasa de recaídas y sobrevida libre de enfermedad.

3.0 JUSTIFICACIÓN

La incidencia de leucemia promielocítica aguda en America Latina es mayor en comparación con otras regiones del mundo. Actualmente los pacientes que cursan con factores pronósticos adversos, tanto biológicos, como clínicos, son candidatos a recibir terapias alternativas ya sea durante la terapia de inducción ó la terapia de consolidación. El servicio de Hematología del Hospital General de México utiliza el esquema institucional HGM LAP 01 para el manejo de pacientes con leucemia promielocítica. Dicho esquema consiste en una etapa de inducción, consolidación y mantenimiento. La utilización de la escala pronóstico de Sanz, permite clasificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto, lo cual va en relación al riesgo de recaída y el riesgo de sobrevida libre de enfermedad.

4.0 HIPÓTESIS

La utilización de las escalas pronósticas de PETHEMA y CBC, permiten identificar a los pacientes en alto riesgo de recaída, lo que permite establecer una terapia dirigida desde el momento del diagnóstico para modificar la tasa de recaídas.

Entonces se plantea la siguiente hipótesis (H0)

Si las escalas de PETHEMA y CBC, permiten establecer a los pacientes con alto riesgo de recaída y muerte asociada a la enfermedad, entonces al transpolar estas

a nuestra población, lograremos identificar a los pacientes en riesgo tras el inicio de tratamiento, lo que permitirá establecer una terapia dirigida.

5.0 OBJETIVOS

Objetivo primario. Establecer factores pronósticos de mortalidad temprana en pacientes con leucemia promielocítica aguda de novo.

Objetivo secundario. Valorar la necesidad de establecer terapia dirigida de acuerdo a índices pronósticos.

6.0 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.-Pacientes mayores de 18 años que sean atendidos en el servicio de Hematología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

2.-Diagnóstico de leucemia aguda promielocítica de “novo”, sin tratamiento previo.

3.-Pacientes que hayan continuado seguimiento clínico completo y se encuentren con registro completo en el servicio de Hematología.

6.1 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no hayan tenido apego adecuado a sus tratamientos quimioterapéuticos.

Pacientes portadores de Leucemia promielocítica aguda fuere de tratamiento debido a alto índice de comorbilidades.

Pacientes que no cuenten con registros clínicos completos.

Pacientes que hayan cambiado su seguimiento por otra Institución.

6.2 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Ausencia de registros médicos de la Institución.

7.0 DISEÑO DEL ESTUDIO

POR TEMPORALIDAD: Estudio retrospectivo de cohorte:

POR INTERVENCIÓN: Observacional

POR SECUENCIA DEL ESTUDIO: Longitudinal

POR ANÁLISIS: Descriptivo - Analítico

Cohorte retrospectiva observacional de tipo analítico de tipo descriptivo y prolectivo.

8.0 VARIABLES DE ESTUDIO

- Variable independiente

Nombre de la variable: Escala PETHEMA

Definición de la variable: Cualitativa de tipo ordinal

Valor: 0= mortalidad menor a 3 semanas 1= mortalidad menor a 6 semanas

- Variable independiente

Nombre de la variable: CBS Score

Definición de la variable: Cualitativa de tipo ordinal

• Valor: 0= menor a un año 1= de 1 a 2 años 2= mayor a 5 años

- Variable dependiente

Nombre de la variable: Recaída de la enfermedad.

Definición de la variable: Cualitativa de tipo dicotómica

Valor: 0= no 1= sí

- Variable dependiente

Nombre de la variable: muerte

Definición de la variable: Cualitativa de tipo dicotómica

Valor: 0= vivo 1= muerto

Variable independiente		
Escala de Pethema	Cualitativa ordinal	Bajo (leucocitos iniciales $\leq 10 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 40 \times 10^9/L$), intermedio (leucocitos iniciales $\leq 10 \times 10^9/L$, plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$) y alto (leucocitos iniciales $\geq 10 \times 10^9/L$).
Score CBC	Cualitativa ordinal	Leuc $\geq 10 \times 10^9/L$, Hb: $\leq 8g/dl$, plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$
Hemoglobina	Cualitativa dicotómica	Hb: $\leq 8g/dl$, Hb: $\geq 8g/dl$.
Leucocitos	Cualitativa dicotómica	Leucocitos iniciales $\leq 10 \times 10^9/L$ y leucocitos iniciales $\geq 10 \times 10^9/L$
Plaquetas	Cualitativa dicotómica	plaquetas $\geq 40 \times 10^9/L$ y plaquetas $\leq 40 \times 10^9/L$

Variable dependiente		
Recaída de la enfermedad	Cualitativa nominal	0, no 1, si
Status (vivo o muerto)	Cualitativa nominal	0, no 1, si

9.0 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el software estadístico SPSS versión 20.0 para el análisis de resultados. Se realizará estadística descriptiva para evaluar media, moda y frecuencias.

Para el análisis de sobrevida se utilizara el método de Kaplan-Meier y se utilizará el análisis log rank para significancia estadística, considerando significativamente estadístico una p menor 0.05 con el 95% de Intervalo de Confianza (CI).

Para comprobar la prueba de hipótesis entre los diversos índices y la necesidad de soporte transfusional se utilizara la prueba estadística no paramétrica ji-cuadrado. Se considerará una diferencia estadísticamente significativa a un valor de $p \leq 0.05$, estimándolo a un 95% de intervalo de confianza.

PROGRAMA DE TRATAMIENTO

Como se muestra en la figura 1., el tratamiento en el esquema HGM LAP 01, se basa en un esquema de quimioterapia con ácido transretinóico, así como terapias postinducción, divididas en ciclos de consolidación y mantenimiento.

La terapia de inducción consiste en daunorrubicina (60mg/m², por día, los días +2,+4,+6 y +8) junto con ATRA (45mg/m² por día durante 45 días), así como dexametasona 10mg IV cada 12 horas en pacientes de alto riesgo de acuerdo a la escala de Sanz.

La fase de consolidación consiste en terapias intercaladas de quimioterapia dirigida y ajustada de acuerdo al riesgo inicial. Los pacientes dentro de la categoría de riesgo bajo, reciben 3 ciclos de consolidación, el primero consiste en daunorrubicina 25mg/m² durante 4 días. El segundo ciclo de consolidación consiste en la administración de mitoxantrona (10mg/m²) durante 3 días, finalizando con un tercer ciclo de consolidación a base de daunorrubicina (60mg/m²) en el día 1.

Para los pacientes clasificados dentro del riesgo intermedio, la terapia de consolidación consiste en 3 ciclos divididos de la siguiente manera. Ciclo 1 consiste en la administración de daunorrubicina (25mg/m²) durante 4 días, en conjunto con ATRA (45mg/m²) durante 15 días. El ciclo 2 corresponde a la administración de mitoxantrona (10mg/m²) durante 3 días, en conjunto con 15 días de ATRA (45mg/m²). El tercer ciclo corresponde a daunorrubicina (60mg/m²) en los días 1 y 2, en conjunto con ATRA (45mg/m²) durante 15 días.

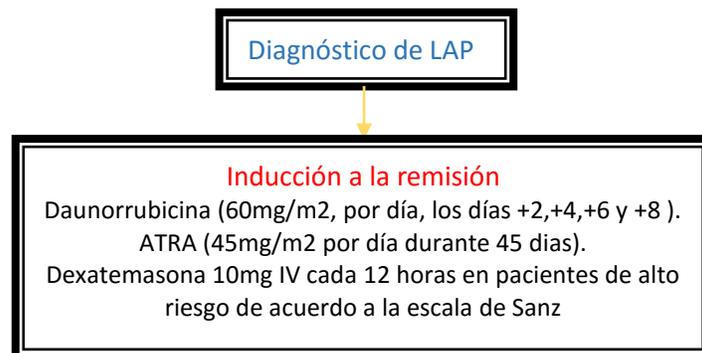
En pacientes categorizados como riesgo alto, la terapia de consolidación consiste en un primer ciclo de daunorrubicina (25mg/m²) durante 4 días, con citarabina (1gr/m²) en los días 1,2 y 3, en conjunto con ATRA (45mg/m²) durante 15 días.

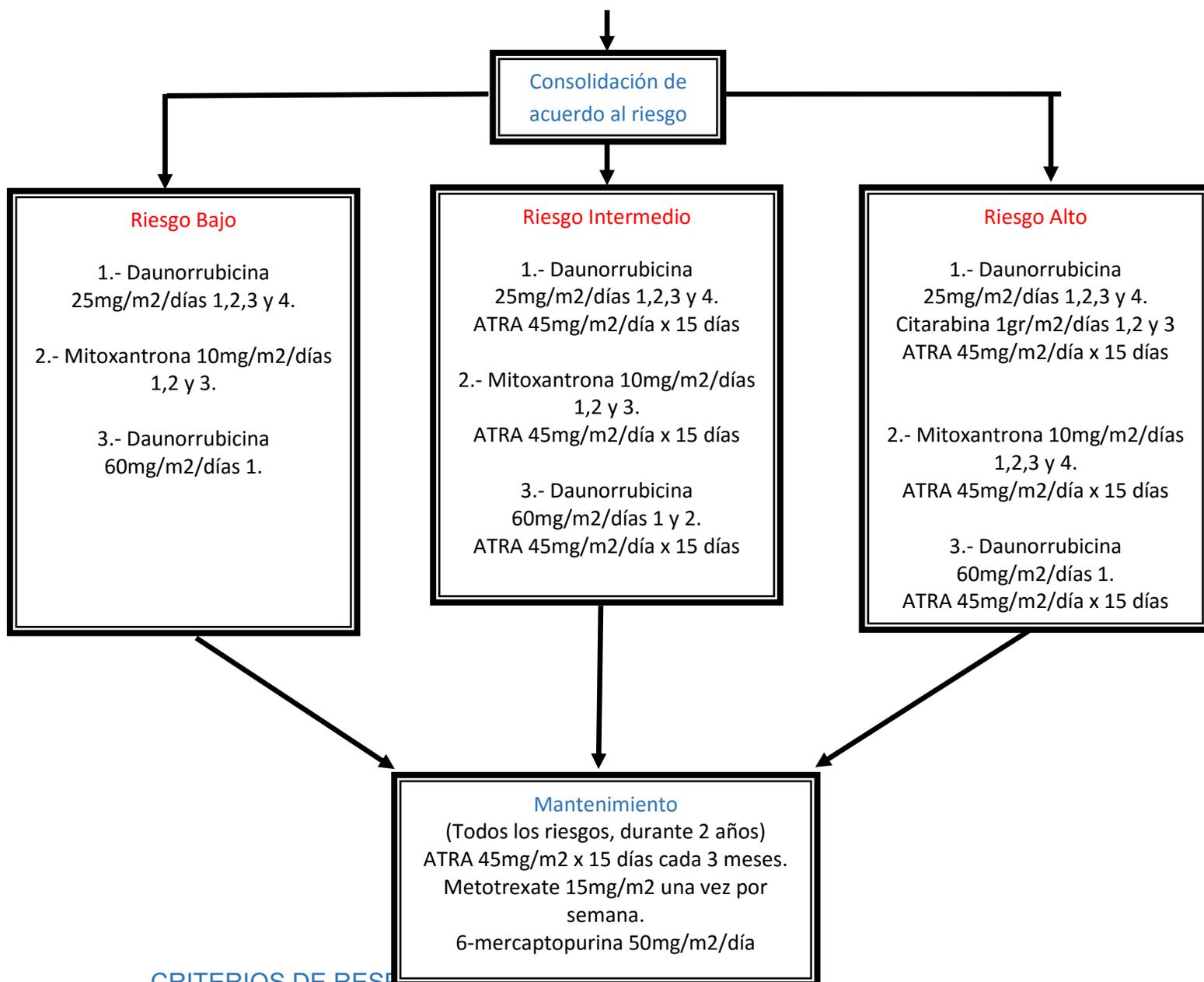
El segundo ciclo corresponde a la administración de mitoxantrona (10mg/m²) durante 4 días, en conjunto con 15 días de ATRA (45mg/m²). Y finalmente el

tercer ciclo ciclo corresponde a daunorrubicina (60mg/m²) en el día 1, en conjunto con ATRA (45mg/m²) durante 15 días.

La terapia de mantenimiento para los pacientes de cualquier riesgo, se basa en la administración de ATRA (45mg/m²) durante 15 días, cada 3 meses, así como la administración de 6-mercaptopurina 50mg/m²/día y metotrexate 15mg/m², una vez por semana. Esta terapia se emplea durante 2 años, tras lo cual el paciente entra el periodo de vigilancia.

Figura 1.





CRITERIOS DE RESPUESTA

El monitoreo de los pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda, se debe realizar mediante RT-PCR del transcrito PML-RAR α . El objetivo del monitoreo es la detección temprana y el tratamiento de la recaída molecular, incluso antes de la transición a la recaída hematológica franca.

La remisión molecular se define como la desaparición del transcrito PML/RAR α , bajo una técnica de RT-PCR. La persistencia molecular se define como un estudio de PCR positivo en 2 ensayos consecutivos obtenidos de médula ósea, al final de la terapia de consolidación. La recaída molecular se establece tras la reaparición del transcrito PML/RAR α , en 2 estudios consecutivos obtenidos de médula ósea, con un periodo de 15 días entre cada muestra, en cualquier momento durante la terapia de consolidación.

Sobrevida general se define como el tiempo desde el inicio de la terapia de inducción, hasta muerte por cualquier causa. La sobrevida libre de enfermedad es definida como el tiempo desde la respuesta completa hasta la recaída de la enfermedad o muerte por cualquier causa. La sobrevida libre de evento se define como el tiempo desde el inicio de la terapia de inducción a la remisión, hasta la recaída de la enfermedad, con o sin muerte asociada.

10.0 RESULTADOS

Desde enero del 2001 a junio del 2015 se analizaron 82 pacientes portadores de Leucemia Promielocítica, y fueron registrados en el protocolo institucional HGMLAP-2001, sólo 2 fueron excluidos debido a falta de información en los registros clínicos. En todos los casos se inició el ácido retinóico de manera temprana acompañado con soporte transfusional. Solo en aquellos casos de riesgo intermedio o alto se adicionó dexametasona de manera profiláctica.

Características de los pacientes.

De los 80 pacientes elegibles el 57.5% correspondieron al género femenino (n=46); la media de edad fue de 35 años (rango de 17- 57 años); 11.3% (n=9) eran menores de 20 años, 40% (n= 32) entre 21-35 años, 38.8% (n=31) entre 36-50 años y un 10% (n=10) con más de 50 años.

La media de leucocitos al diagnóstico fue de 16.9 x 10⁹/L (rango 0.38- 224.9 x 10⁹/L), el 68.8% (n=55) mostraron cuentas de leucocitos < 10 x 10⁹/L al diagnóstico, 15% (n=12) entre 11-30 x 10⁹/L, 5% (n=4) entre 31-50 x 10⁹/L y un 11.3 % más de 50 x 10⁹/L. La media de plaquetas fue de 39.9 x 10⁹/L (rango

4 – 279 x 10⁹/L); el 73.8% (n = 59) de los casos presentó al diagnóstico menos de 50 x 10⁹/L.

La principal manifestación clínica al diagnóstico fue hemorragia, seguido del síndrome anémico. No se documentó esplenomegalia ni linfadenopatías. De los 80 casos elegibles solo un 3.8% (n= 3) presentó al diagnóstico creatinina > 1.5 mg/dl, un 7.5 % (n=6) presentó niveles de bilirrubina mayor de 2mg/dl o >2 veces el valor de AST o ALT. Las características bioquímicas generales en conjunto con las pruebas de hemostasia se describen en la TABLA 1.0

Clasificación acorde al riesgo. Para la clasificación de los pacientes se utilizó inicialmente el 'PETHEMA score; clasificando a los pacientes en 3 categorías de riesgo basado en la cuenta de leucocitos y la cuenta de plaquetas. El 42.5% (n=34) correspondieron al riesgo bajo, 26.3% (n=21) a riesgo intermedio y 31.3% (n=25) a riesgo alto. La segunda clasificación se base en el CBC-SCORE basado en la cuenta de leucocitos al diagnóstico, plaquetas y el nivel de hemoglobina. Con este nuevo score (WBC > 10 x 10⁹/L, plaquetas < 40 x 10⁹/L, hemoglobina < 8g/dL) cada uno de los factores se consideró como un factor de riesgo. El 16.3% (n=13) se consideró con un puntaje de 0, 31.3% (n= 25) con un score de 1, 42.5% con un score de 2 (n=34) y 10% (n=8) con un score > 3 puntos.

Resultados clínicos.

La media de seguimiento fue de 2.8 años (112 días-13.4 años), la tasa de remisiones hematológicas fue de 81.3% (65 de los 80 pacientes) con una mortalidad en inducción del 18.8% (n=15). La mortalidad global durante todo el seguimiento fue del 26.3% (n=21) asociados principalmente a recaída de la enfermedad o neutropenia febril. La frecuencia de Síndrome de diferenciación fue del 15% (n=12). Del total de pacientes que desarrollo Síndrome de diferenciación, solo fallecieron un 3.8% (n=3). Durante la terapia de inducción el 62.5% (n=50) desarrolló neutropenia febril, de estos el 16% (n=8) falleció por falla multiorgánica. De los pacientes que desarrollaron neutropenia febril, el 26% (n=13) mostró un estado nutricional deficiente (Albúmina <3g/d). Del total de los 15 pacientes

mueritos durante la terapia de inducción el 33-3% (n=5) cursó con niveles bajos de Albúmina.

Factores predictores de respuesta clínica.

En la Tabla 2.0 se resumen los resultados sobre las tasas de RC. Se analizó de manera individual variables como la cifra de leucocitos, plaquetas y hemoglobina, para la cifra de corte de leucocitos se consideraron tanto el valor de $10 \times 10^9/L$ como la cifra de $4 \times 10^9/L$. En la Tabla 3.0 se resumen los resultados de factores de riesgo asociados a recaída.

Tabla 2.0

Sistema	Grupo de riesgo	RC n (%)	Univariado	OR (95% IC)
WBC	< $10 \times 10^9/L$ (n=55)	45 (81.8)	0.001*	1.1250 (0.3403-3.7195)
	> $10 \times 10^9/L$ (n=25)	20 (80.0)		
WBC	< $4 \times 10^9/L$ (n=45)	38 (84.4)	0.264	1.6085 (0.5206 – 4.9693)
	> $4 \times 10^9/L$ (n=35)	27 (77.1)		
Hb	>8g/dl (n=49)	41 (83.7)	0.044*	1.4948 (0.4816 – 4.6394)
	<8g/dl (n=31)	24 (77.7)		
Plaquetas	< $40 \times 10^3/mcl$ (54)	43 (79.6)	0.002	1.4070 (0.4013-4.9326)
	> $40 \times 10^3/mcl$ (26)	22 (84.6)		
PETHEMA score	Riesgo bajo (n=34)	26 (n=76.5)	0.661	0.8125 (0.2304-2.8653)
	Riesgo intermedio (n=21)	19 (n=90.5)		
	Riesgo alto (n=25)	20 (n=80)		

Tabla 3.0

Sistema	Grupo de riesgo	Recaída (%)	Univariado	OR (95% IC)
WBC	< $10 \times 10^9/L$ (n=55)	10 (18.2)	0.081	0.1875 (0.0226-1.5536)
	> $10 \times 10^9/L$ (n=25)	1 (4.0)		
Hb	>8g/dl (n=49)	6(12.2)	0.430	1.3782 (0.3821 –

	<8g/dl (n=31)	5 (16.1)		4.9710)
Plaquetas	< 40 x 103/mcl (54)	7 (13)	0.508	0.8191 (0.2169-3.0933)
	>40 x 103/mcl (26)	4 (15.4)		
PETHEMA score	Riesgo bajo (n=34)	7 (20.6)	0.071	0.1607 (0.0184-1.4023)
	Riesgo intermedio (n=21)	3 (14.3)		
	Riesgo alto (n=25)	1 (4)		

Muerte en inducción.

En la Tabla 4.0 se resumen los resultados del análisis univariado de las diferentes variables que pueden impactar con el riesgo de muerte en inducción. Dentro de los principales factores que se asociaron la hiperbilirrubinemia al diagnóstico fue el principal factor asociado a muerte temprana, seguido de la hipoalbuminemia y el síndrome de diferenciación.

Sistema	Grupo de riesgo	Muerte (%)	Univariado	OR (95% IC)
Neutropenia Febril	Sin neutropenia febril	10 (18.2)	0.081	0.6259 (0.2012-1.9465)
	Neutropenia febril	1 (4.0)		
DHL	>200 U/l (n=22)	3 (13.6)	0.355	0.6053 (0.1533-2.3902)
	<200 U/L (n=58)	12 (20.7)		
Fibrinógeno	< 200 mg/dl (51)	12 (23.5)	0.123	0.3750 (0.0963-1.4596)
	>200 mg/dl (29)	3 (10.3)		
Bilirrubina	<2mg/dl (74)	12 (16.2)	0.076	5.1667 (0.9293-28.7257)
	>2mg/dl (6)	3 (50)		
Creatinina	<1.5mg/dl (77)	13 (16.9)	0.089	0.6564 (0.1337-3.2233)
	>1.5mg/dl (3)	2 (66.7)		

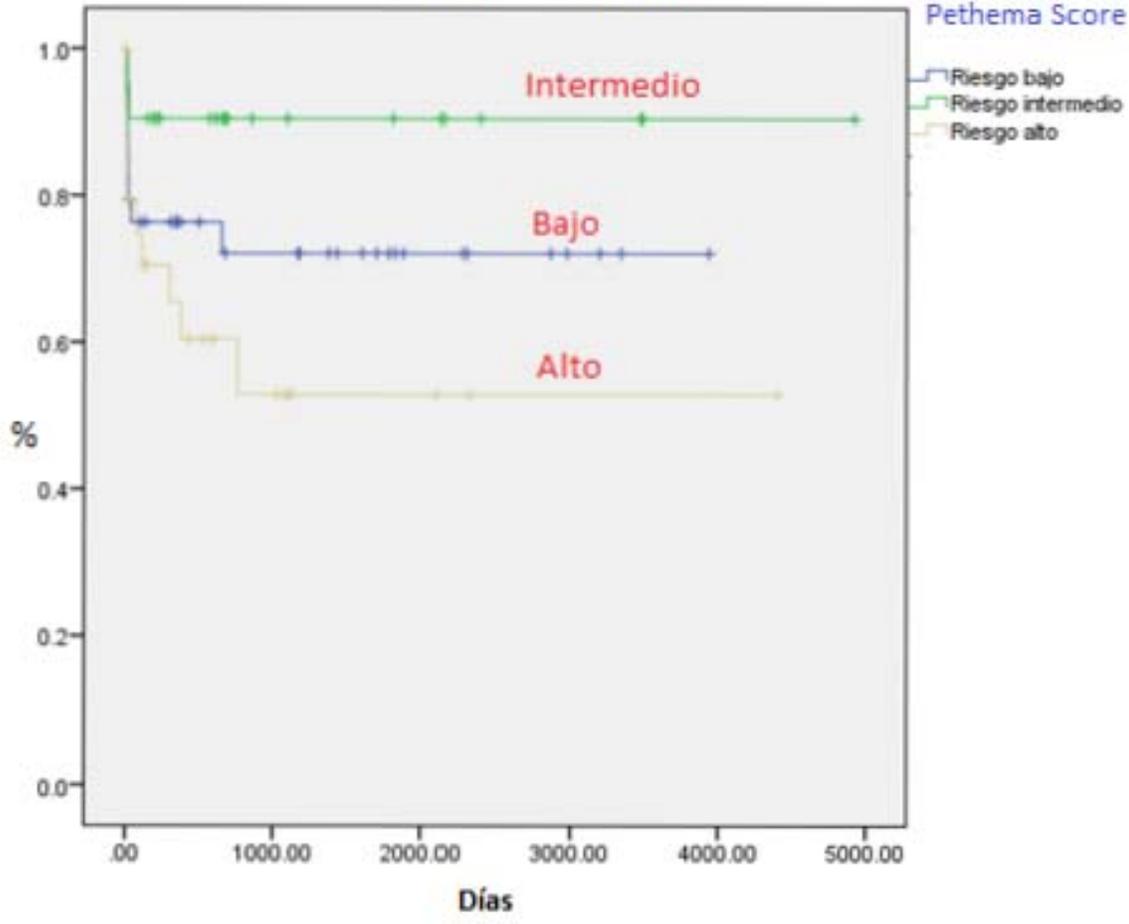
Albumina	<3mg/dl (5)	5 (25)	0.301	1.6667 (0.4927 to 5.6384)
	>3mg/dl (60)	10 (16.7)		
Síndrome de ATRA	Sin síndrome de ATRA (68)	12 (17.6)	0.398	1.5556 (0.3657-6.6169)
	Síndrome de ATRA (12)	3 (25)		

Análisis de supervivencia,

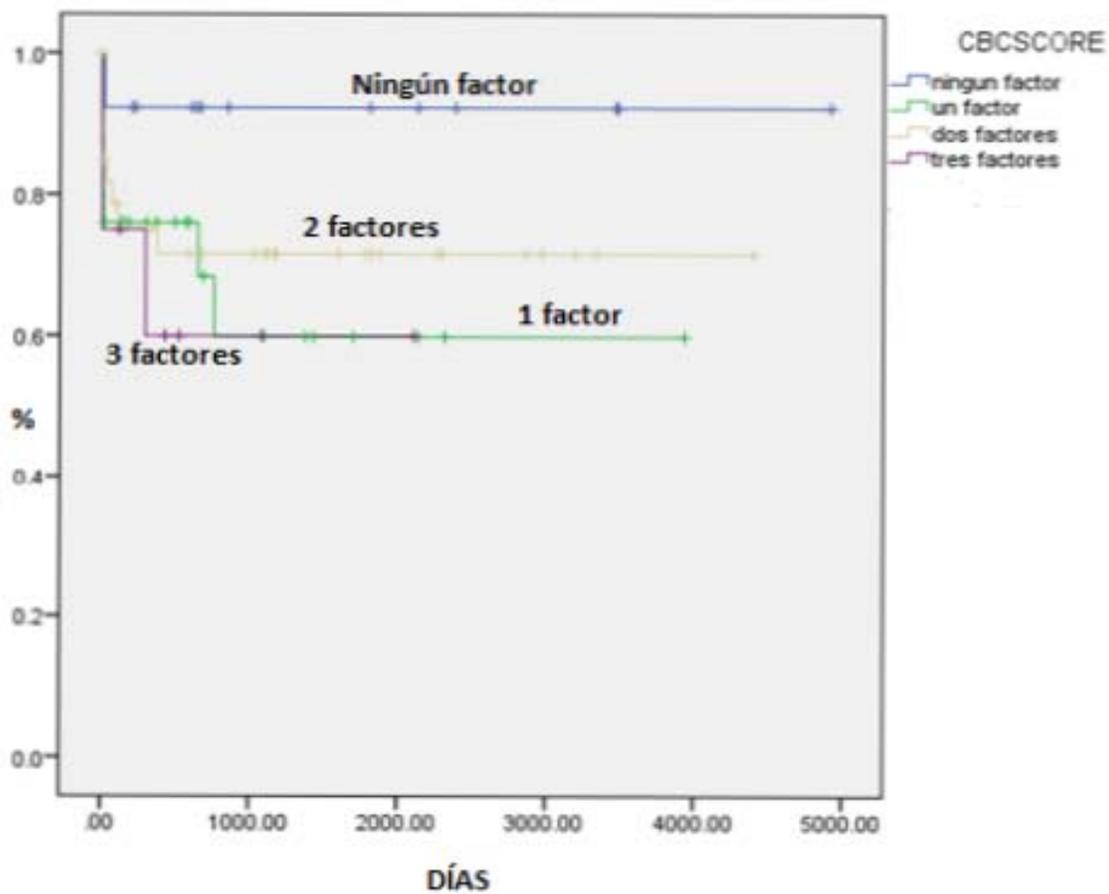
La media de seguimiento fue de 1033 días, la supervivencia global fue del 73% a 5 años de seguimiento, con una supervivencia libre de enfermedad del 62% a 5 años de seguimiento. La curvas de supervivencia se describen en la gráfica 1 y 2. Supervivencia acorde a los puntajes pronósticos.

Se analizó la supervivencia acorde a la estratificación PETHEMA y al CBC-Score, los pacientes con riesgo bajo o un score de 0 mostraron mayor supervivencia en comparación con aquellos de riesgo intermedio, alto o un CBC-Score mayor de 2 pts.

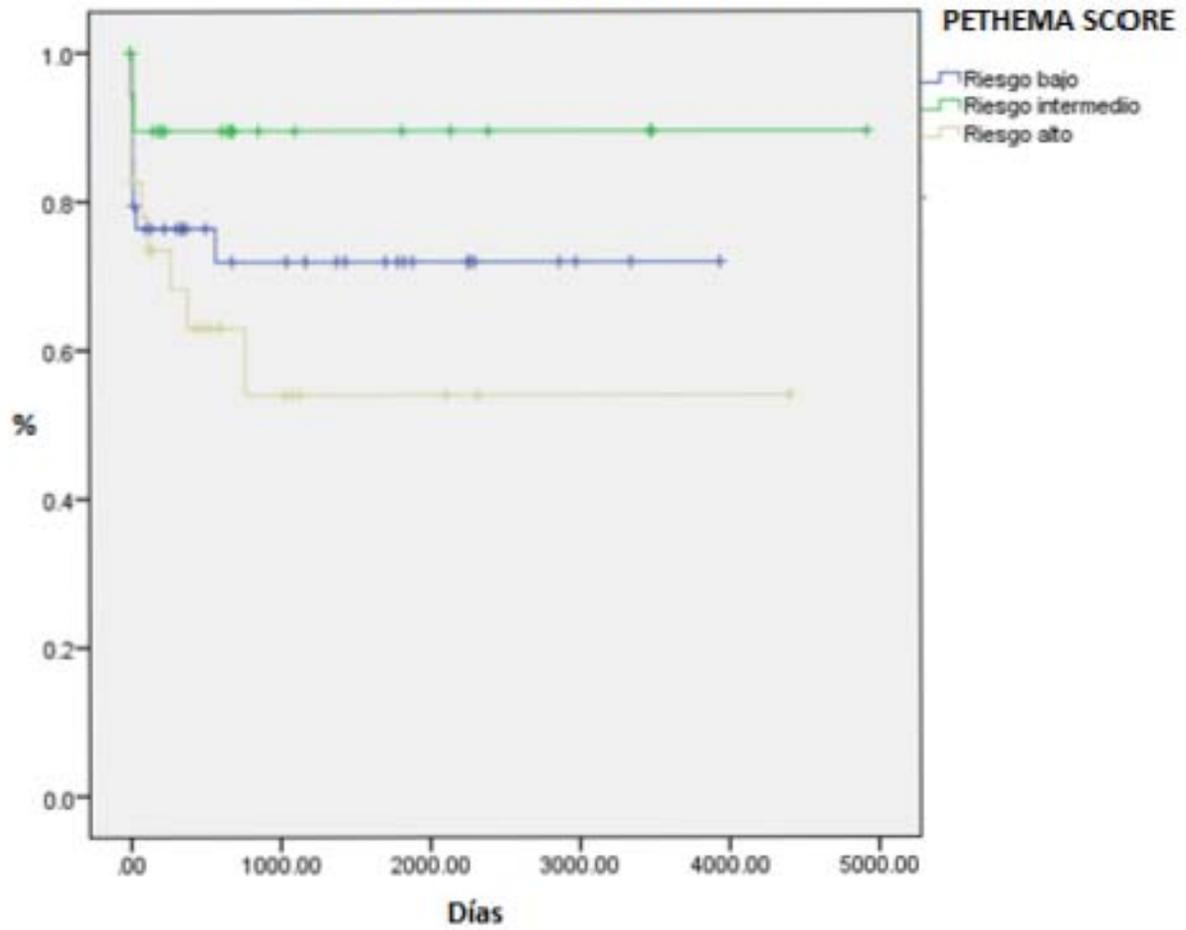
Supervivencia General



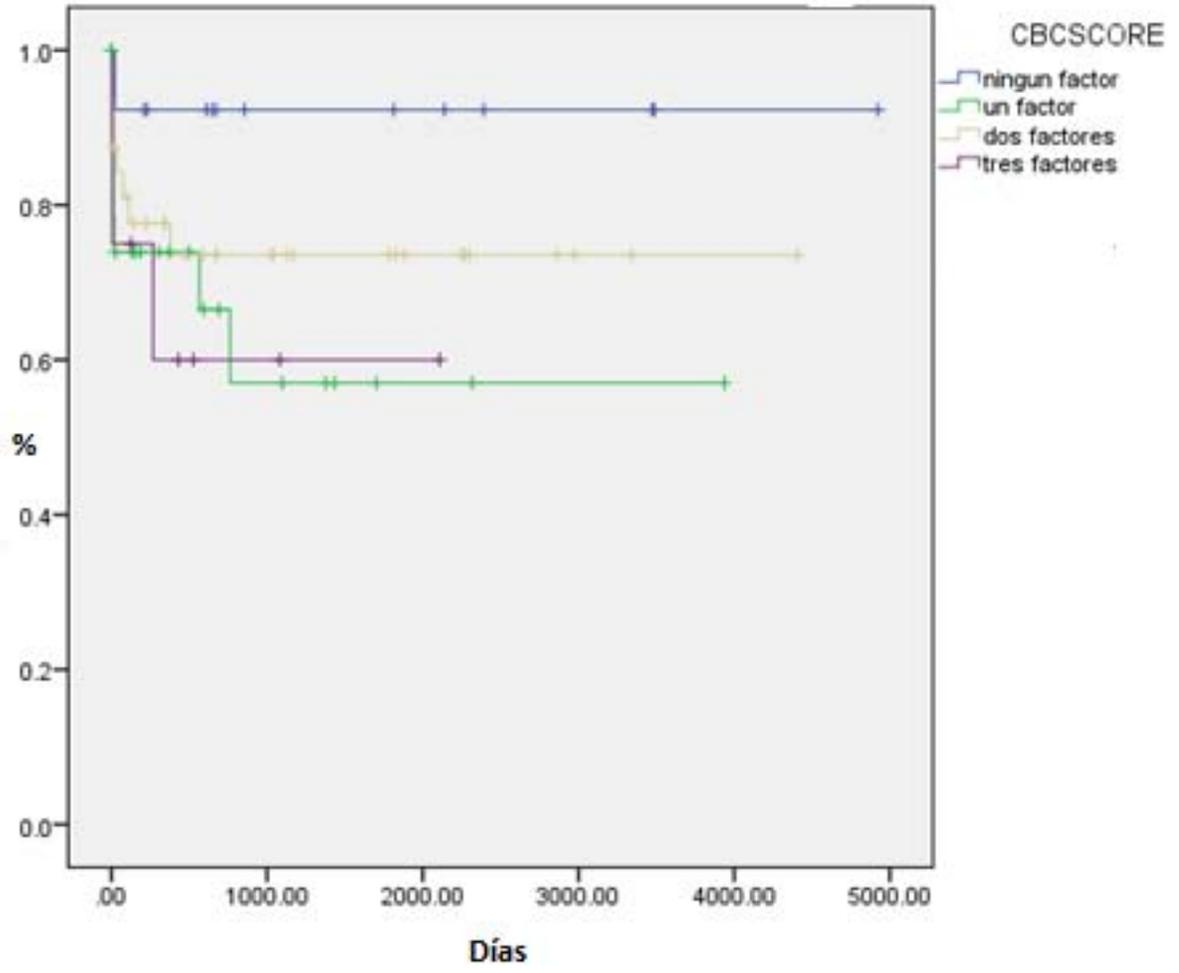
Supervivencia global



Sobrevida libre de enfermedad



Sobrevida libre de enfermedad



11.0 DISCUSIÓN:

Los resultados obtenidos en este estudio son comparables a lo descrito en la literatura, tanto la escala PETHEMA como el CBC SCORE son modelos pronósticos reproducibles, por lo que lo podemos validar en nuestra población. Dentro de los objetivos secundario que se evaluaron, fue la identificación de factores que pudieran impactar con una muerte temprana, dentro de estos al realizar el análisis univariado, la presencia de hiperbilirrubinemia (bilirrubina sérica mayor de 2mg/dl) al momento del diagnóstico, así como el desarrollo de síndrome de diferenciación y la hipoalbuminemia, fueron identificados como factores que impactan la sobrevida general y la sobrevida libre de enfermedad.

A pesar de la mejoría que existe en el pronóstico de los pacientes de no bajo riesgo tratados con terapia modificada durante la consolidación, la escala que utiliza el PETHEMA SCORE mantuvo su valor predictivo.

En conclusión semejante a los diferentes grupos de estudios de pacientes con LAP, concluimos que los hispanos tienen una alta prevalencia de leucemia promielocítica aguda, el beneficio antileucémico que se otorga a los pacientes con LAP, tras la adición de ATRA al tratamiento con quimioterapia multimodal durante la inducción y consolidación, se incrementa tras la adaptación de acuerdo al riesgo establecido en el diagnóstico, por lo cual continúa siendo el tratamiento estándar. En nuestra población el uso de daunorrubicina en combinación con ATRA mejoró la tasa de respuesta en comparación con un estudio previo dentro de los pacientes tratados en nuestra institución. Los pacientes con alto riesgo de acuerdo al PETHEMA SCORE, requieren de estrategias adaptadas que se concentren en evitar la recaída de la enfermedad. La coagulopatía asociada a la enfermedad, sigue siendo el factor más relevante en cuanto a la muerte temprana, por lo que el establecer una terapia temprana con ácido transretinóico (ATRA) y la rápida instauración de medidas de soporte, mejora el pronóstico de los pacientes.(5).

12.0 BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Eduardo M. Rego,¹ Haesook T. Kim,² Guillermo J. Ruiz-Arguelles. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL BLOOD, 2013;121 (11); 1935-1943.
- 2.- Sanz MA, Montesinos P, Ray´on C, et al; PETHEMA and HOVON Groups. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. Blood. 2010;115(25):5137-5146.
- 3.- Jae H. Park,¹ Baozhen Qiao,² Katherine S. Panageas. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-transretinoic acid. BLOOD 2011;118(5): 1248-1254.
- 4.- J´acomo RH, Melo RA, Souto FR, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. Haematologica. 2007; 92(10):1431-1432.
- 5.-Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al; Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. BLOOD 2009;113(9):1875-1891.
- 6.- Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. Balliere’s Best Pract Clin Hematol. 2003;16:357-367.
- 7.- Ribeiro R, Rego R. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;162-168.
- 8.- McHale CM, Wiemels JL, Zhang L, et al. Prenatal origin of childhood acute myeloid leukemias harboring chromosomal rearrangements t(15;17) and inv(16). Blood. 2003;101:4640-4641.
- 9.- Ruiz-Arguelles GJ. Promyelocytic leukemia in Mexican Mestizos. Blood. 1997;89:348-349.
- 10.- Ruiz-Argu´elles GJ, Apreza-Molina MG: Outcome of treatment of adolescents with acute leukemia. Blood 1996.
- 11.- Estey E, Thall P, Kantarjian H, et al. Association between increased body mass index and a diagnosis of acute and a diagnosis of acute promyelocytic leukemia in patients with acute myeloid leukemia. Leukemia. 1997;11:1661-1664.

- 12.- Wang Z., Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111(5):2505-2515.
- 13.-Huang M, Ye Y, Chen S, et al. All-transretinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72:567-572.
- 14.,. Bourgeois E, Chevret S, Sanz M, et al.) Long term follow up of APL treated with ATRA and chemotherapy (CT) including incidence of late relapses and overall toxicity. *Blood* 2003;102(140).
- 15.- 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.
- 16.- Fenaux P, Le Deley M, Castaigne S, et al. Effect of All Transretinoic Acid in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. Results of a Multicenter Randomized Trial. *Blood*. 1993;82(11): 3241-3249.
- 17.- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-transretinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002;100:4298-4302.
- 18.- Sanz M, Martin G, Gonzalez M, et al. Riskadapted 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.
- 19.- Avisati G, Petti MC, Lo Cocco F, et al. The Italian way of treating acute promyelocytic leukemia (APL): final act [abstract]. *Blood*. 2003;102:142a. Abstract 487.
- 20.- Sun HD, Ma L, Hu XC, Zhang TD. Ai-Lin I treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin. J Integrat Chin West Med*. 1992;12:170-171.
- 21.- Zhang P, Wang SY, Hu LH. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol*. 1996;17:58-62.

- 22.- Chen GQ, Shi XG, Tang W, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL), I: As₂O₃ exerts dosedependent dual effects on APL cells. *Blood*. 1997; 89:3345-3353
- 23.- Shigeno K, Naito K, Sahara N, et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol*. 2005;82:224- 229.
- 24.- 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.
- 25.- Mathews V, George B, Lakshmi KM, et al. Singleagent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood*. 2006;107: 2627-2632.
- 26.- Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Ann Oncol*. 2006;17:131-134.
- 27.- Jing Y, Wang L, Xia L, et al. Combined effect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells in vitro and in vivo. *Blood*. 2001;97:264-269.
- 28.- Lallemand-Breitenbach V, Guillemain MC, Janin A, et al. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med*. 1999; 189:1043-1052.
- 29.- Nasr R, Guillemain M-C, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nature Med*. 2008;14(12):1333-1342
- 30.- Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:5328-5335.

- 31.- Iland H, Bradstock K, Supple S, et al. All-*trans*-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). BLOOD 2012;120(8):1570-1580.
- 32.-Sanz M, Grimwade D, Tallman M, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2009;113(9): 1875-1891.
- 33.- Fenaux P, Chastang C, Sanz MA, et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood. 1999;94:1192-1200.
- 34.- Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Blood.1997;90:1014-1021.
- 35.- Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, et al. Idarubicin and ATRA is as effective as MRC chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukaemia with lower toxicity and resource usage: preliminary results of the MRC AML15 trial. [abstract] Blood. 2007;110:181a.
- 36.- Kimby E, Nygren P, Glimelius B, for the SBU group. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. Acta Oncologica. 2001;40:231-252.
- 37.- Mathews V, George B, Lakshmi KM, et al. Singleagent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. Blood. 2006;107:2627-2632.
- 38.- Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of acute promyelocytic leukemia. Blood. 2005;105:3019-3025.
- 39.- 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 AIDA-2000 trial of the Italian GIMEMA group. [abstract] Blood. 2004;104:392a.

- 40.- Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F, et al. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal followup. *Blood*. 2002;100:3141-3146.
- 41.- Ades L, Chevret S, Raffoux 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*. 2006;24:5703-5710.
- 42.- Ades L, Sanz M, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111:1078-1084.
- 43.- 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_α transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)APL97 study. *Blood*. 2007;110:59-66.
- 44.- Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, et al. Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol*. 2000;108:689-695.
- 45.- Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol*. 2007;78:213.
- 46.- De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008;111:3395-3402.
- 47.- Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH, on behalf of the MRC Adult Leukemia Working Party. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the randomized MRC trial. *Blood*. 1999;93:4131-4143.

48.-Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all.transretinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Leukemia*. 1995;9:774-778.

49.- Barbey J, Pezzullo J, Soignet S. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2003;21:3609-3615.

50.-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

51.- Fenaux P, Chastang C, Castaigne S, et al. Long term follow-up confirms the superiority of ATRA combined with chemotherapy (CT) over CT alone in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1997;90(suppl 1):331a.