



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**“RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA Y RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA  
PROMIELOCITICA AGUDA TRATADOS CON EL PROTOCOLO DEL  
INTERNATIONAL CONSORTIUM ON ACUTE PROMYELOCITIC  
LEUKEMIA (IC-APL) MODIFICADO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR. JORGE CONTRERAS CISNEROS

TUTORES DE TESIS

DR. ERICK CRESPO SOLIS

DR. YEMIL ATISHA FREGOSO

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.

2016

Dr. Sergio





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.

**Ponce de León Rosales**

Director de Enseñanza del INCMNSZ

**Dr. Alfonso Gullías Herrero**

Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ

Profesor titular del curso de Medicina Interna

**Dr. Erick Crespo Solís**

Jefe Clínica de Leucemias del INCMNSZ

Tutor de tesis

**Dr. Yemil Atisha Fregoso**

Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del INCMNSZ

Tutor de tesis

## Índice

Resumen .....	4
Marco teórico.....	4
Justificación .....	6
Objetivos .....	7
Material y métodos .....	7
Resultados .....	8
Discusión .....	11
Conclusiones .....	13
Referencias bibliográficas .....	14
Tablas .....	20
Figuras .....	20

## Resumen

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una variante de leucemia mieloide aguda (LMA) considerada de buen pronóstico debido a las altas tasas de remisión completa (RC) y supervivencia con tratamientos basados en ácido holo-trans retinoico (ATRA) o trióxido de arsénico (ATO). Sin embargo, existe un riesgo significativo de muerte en inducción debido a hemorragia por coagulación intravascular diseminada y síndrome de diferenciación. Esto ha contribuido a generar una brecha en el pronóstico de esta enfermedad entre países desarrollados y en desarrollo. En 2005 se formó el “International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia” (IC-APL) en el que se propuso un protocolo de tratamiento basado en antraciclenos (daunorubicina) y ATRA, estratificado por riesgo y dirigido a países en desarrollo.

En el presente estudio mostramos los resultados de la primera cohorte de pacientes en un solo centro tratados bajo este protocolo. Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de LPA: 27.8% de riesgo bajo, 55.6% de riesgo intermedio y 16.7% de riesgo alto. La tasa de RC fue de 94.4% y ésta se obtuvo en una mediana de 42 días. La tasas de recaída y muerte en inducción fueron de 5.5% cada una. Con una mediana de seguimiento de 29 meses la tasa de supervivencia global fue de 89.1% y solamente un paciente (5.8%) recayó.

El protocolo del IC-APL es efectivo y seguro en pacientes con LPA en países en desarrollo.

## Marco teórico

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una variante clínica y biológica de leucemia mieloide aguda (LMA) caracterizada por predominio de promielocitos anormales. Actualmente se clasifica de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) dentro del apartado de LMA con anomalías citogenéticas recurrentes, como LPA con  $t(15;17)(q22;q12);PML-RARA$ . [1] Sin tratamiento, la LPA es la forma más agresiva de LMA con mediana de supervivencia menor a un mes. [2] Se diagnostica predominantemente en adultos jóvenes entre 20 y 59

años. Algunos estudios sugieren una mayor incidencia en latinos (24.3% en comparación con 8.3% de incidencia reportada en no latinos), sin embargo un sesgo de selección y de referencia pudiera estar contribuyendo con estos datos. [3,4] Recientemente publicamos que este tipo de leucemia representa 10.5% de todas las leucemias agudas y 21.1% de las LMA en el INCMNSZ. [5]

Desde la introducción del ácido holo-trans retinóico (ATRA) en 1988 por Huang en Shanghai con tasas de RC de 85%, cambió la historia natural de esta enfermedad [6]. El Grupo Italiano de Enfermedades Hematológicas del Adulto (GIMEMA por sus cifras en italiano), así como el Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA, por sus siglas en español) reportaron su experiencia con el uso de regímenes que incluían ATRA en combinación con antraciclenos, con altas tasas de RC y períodos alentadores de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). [7,8]

En 1999 Sanz y colaboradores diseñaron una estrategia adaptada al riesgo con base en la observación de que pacientes con cuentas leucocitarias elevadas ( $>10 \times 10^9/L$ ) y plaquetas disminuidas ( $<40 \times 10^9/L$ ) se encontraban en riesgo elevado tanto de muerte en inducción como en recaída [9]. En este estudio se añadió ATRA a los esquemas de consolidación en los pacientes de riesgo intermedio y alto. Las mejoras en el tratamiento han hecho que este tipo de leucemia aguda del adulto sea la que presenta en la actualidad las mejores tasas de supervivencia.

En países desarrollados, las tasas de RC para los pacientes con LPA son cercanas a 95% con curvas de SLE a 2 años entre 87% a 97%. [9,10] Sin embargo; para el año 2005 en países en desarrollo, algunos estudios reportaban tasas de RC de 67.9%, muerte en inducción de 32% y SG menor a 60% [11]. La causa principal de muerte en inducción era la hemorragia seguida del síndrome de diferenciación.

En la actualidad, la base del tratamiento de pacientes con LPA es la aplicación de agentes específicos que induzcan diferenciación como el ATRA o el trióxido de arsénico (ATO) junto con agentes quimioterapéuticos, como los antraciclenos [12]. El ATRA y el trióxido de arsénico son fármacos que por sus costos se vuelven una

opción terapéutica poco accesible para un grupo importante de pacientes en países en desarrollo.

Con el fin de acortar la brecha de las tasas de respuesta reportadas entre países desarrollados y las de algunos países en desarrollo, en el 2005 se creó el Consorcio Internacional en Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL por sus siglas en inglés); cuyo propósito era integrar una red interinstitucional encargada de generar e implementar estrategias para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LPA de países en desarrollo; todo esto con el apoyo de grupos de trabajo norteamericanos y europeos expertos. Los países involucrados fueron Brasil, México, Chile y Uruguay. El IC-APL implementó el esquema diseñando por PETHEMA/HOVON LPA 2005; con la modificación de sustituir idarrubicina por daunorubicina (equivalencia, DNR 5mg igual a IDA 1mg) para el tratamiento durante la inducción y consolidación. Esta sustitución fue hecha por aspectos económicos. El esquema empleado fue publicado recientemente [13]. Las tasas de RC fueron de 85%, con 15% de muerte en inducción y aproximadamente 5% de muerte en consolidación. La mediana de seguimiento fue de 28 meses con tasa de recaída de 4.5%, SG 80% y SLE 91%. [13]

El Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ participó con la inclusión de dos pacientes en la serie original del Consorcio. Debido a los datos preliminares alentadores de aquel entonces se decidió adoptar este esquema como primera línea de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de LPA atendidos en el INCMNSZ a partir de enero del 2007. Hasta el 1º de junio 2013 se habían incluido 20 pacientes a este protocolo de tratamiento. Las características de los pacientes, la respuesta al tratamiento y la supervivencia se describen en el presente estudio.

### **Justificación**

Los datos del presente estudio nos permitirán conocer la respuesta a tratamiento de esta población, mejorar las áreas de oportunidad así como establecer estrategias de sustentabilidad para esta población con una enfermedad catastrófica, sin embargo, altamente curable.

## Objetivos

### General.

1. Describir la eficacia y seguridad del tratamiento empleado en el periodo 2007-2013.

### Específicos.

1. Describir las tasas de remisión completa y recaída.
2. Describir supervivencia global y libre de enfermedad.
3. Describir factores de riesgo (si es posible en este momento de la evolución de la cohorte).
4. Describir mortalidad asociada a quimioterapia y perfil de toxicidad del esquema.

## Material y Métodos

Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes adultos con LPA *t(15;17)(q22;q12);PML/RARA* tratados en la Clínica de Leucemia Aguda del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ, en el período comprendido entre enero de 2007 al 1º junio de 2013. El diagnóstico de LPA *t(15;17)* se estableció con base en los criterios de la OMS. [1] A todos los pacientes se les realizaron estudios morfológicos y de citogenética (cariotipo convencional y FISH con sonda para *PML/RARA*) en muestra de médula ósea al momento del diagnóstico. Se definió coagulación intravascular diseminada (CID) en base a los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH), con un puntaje igual o mayor a 5. [14] Definimos coagulopatía como prolongación de tiempos de coagulación (TP y TTP) y/o disminución de fibrinógeno que no cumpliera con los criterios de CID.

El esquema de tratamiento fue el mismo que el utilizado por el IC-APL 2006 [13]. **Ver figura 1.** Durante la inducción, se administró profilaxis para síndrome de diferenciación con dexametasona 2.5 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas por 2 semanas en

aquellos pacientes con leucocitos  $\geq 5 \times 10^9/L$ . Los pacientes de riesgo alto mayores a 60 años fueron tratados como de riesgo intermedio. El mantenimiento se inició un mes posterior a la recuperación hematológica tras la última consolidación. Como medidas de soporte durante inducción y consolidación nos apegamos estrictamente a las recomendaciones emitidas por la European LeukemiaNet. [15] La toxicidad fue evaluada según la escala NCI-CTC versión 4.03. [16] Se hicieron dos modificaciones al protocolo original. La primera fue la implementación de quimioterapia intratecal profiláctica para pacientes considerados de alto riesgo, con metotrexate 12.5 mg y citarabina 60 mg, cada mes, por seis dosis; una vez concluidas las tres consolidaciones sistémicas. La segunda modificación fue en las técnicas de diagnóstico. En nuestro centro en ese entonces no se identificaban los sitios de ruptura de *PML/RARA* y no se evaluaba la remisión molecular con técnica de PCR.

### *Estadística y Ética*

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Local y se rige según los principios establecidos en la Declaración de Helsinki para la investigación en humanos. Las variables continuas se describieron en medianas e intervalos y las categóricas en frecuencias y proporciones. Las diferencias entre grupos se estimaron mediante U de Mann-Whitney o Chi Cuadrada para variables numéricas y categóricas, respectivamente. Se hicieron curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó el paquete estadístico SPSS v 15.0

## **Resultados**

Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 2 solicitaron traslado a otros hospitales en la etapa de diagnóstico, por lo que 18 pacientes recibieron tratamiento de inducción con el protocolo IC-APL modificado (ver **Figura 2**).

Once de los 18 pacientes evaluados (61.1%) fueron del género femenino y 7 (38.9%) del masculino, dando una relación 1.6:1. La mediana de edad al

diagnóstico fue de 40 años con un intervalo de 21 a 74 años, cabe destacar que 3 pacientes (16.6%) tenían más de 65 años al momento del diagnóstico. Del total de pacientes incluidos 5 (27.8%) se clasificaron como riesgo bajo, 10 (55.6%) intermedio y 3 (16.7%) alto.

Al momento del diagnóstico 5 pacientes (27.8%) cumplían con los criterios de CID y 38.9% con los de coagulopatía. Ningún paciente se presentó con alteración en las pruebas de funcionamiento renal o hepático. De los 18 pacientes analizados, 9 (50%) presentaba alguna comorbilidad o combinaciones de éstas: 4 de ellos (22%) con diagnóstico de hipotiroidismo, 2 (11%) con diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en 2 casos (11%), 2 pacientes con antecedente de cáncer (una paciente con antecedente de cáncer de mama y basocelular y la otra paciente con antecedente de cáncer de mama), 2 (11%) con enfermedades cardiovasculares (un paciente con hipertensión arterial y otro paciente con fibrilación auricular), uno (5.5%) con artritis reumatoide, uno (5.5%) con EPOC, y uno (5.5%) con antecedente de LPA que ingresó al protocolo en recaída. Resulta importante mencionar que una paciente contaba con múltiples comorbilidades al momento del diagnóstico: EPOC, obesidad, tuberculosis pulmonar, antecedente de cáncer de mama y basocelular, fibrosis pulmonar post-radiación, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo y fue la paciente que falleció en inducción.

Las características morfológicas del aspirado de médula ósea fueron analizadas en 17 pacientes de los cuales 16 (94.1%) fueron catalogadas como morfología clásica y un caso (5.9%) fue considerado como variante. En dicho paciente inicialmente se hizo el diagnóstico morfológico de LMA sin maduración por lo que los promielocitos variantes fueron contados como blastos. De los 18 pacientes incluidos pudimos revisar los inmunofenotipos en 16, de los cuales 100% resultaron con un patrón inmunofenotípico clásico CD34(-), HLADR(-), CD13 (+), CD33 (+), Mieloperoxidasa (+). La translocación  $t(15;17)(q22;q21)$  fue demostrada ya sea por cariotipo o FISH en 17 pacientes (94.4%), solamente en uno de ellos (5.5%) fue necesario la demostración del re-arreglo *PML/RARA* por PCR.

De los 18 pacientes tratados con el esquema IC-APL 2006 modificado, 17 alcanzaron RC (94.4%) con una mediana de 42 días (intervalo, 34-158 días). Un paciente falleció (5.5%) durante la inducción y este paciente fue el que mencionamos en párrafos anteriores con múltiples comorbilidades. Doce pacientes (66.7%) presentaron complicaciones infecciosas grado 3-4 y 2 (11.1%) complicaciones no hematológicas grado 3-4 (hemorragia subaracnoidea, vasculitis leucocitoclásica). La tasa de neutropenia grave febril durante la inducción fue de 61.1% (11/18). En relación a la edad, la neutropenia grave febril fue más frecuente en mayores de 65 años: 100% contra 53.3% aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.2$ ). El síndrome de diferenciación fue identificado en 4 pacientes (22.2%). De manera interesante un grupo de 4 pacientes (22%) cursó la inducción sin ninguna complicación grave.

De los 17 pacientes en RC solamente se pudo analizar la remisión citogenética mediante FISH en 15 de ellos; de los cuales el 100% se encontraban en remisión completa citogenética. No analizamos remisión molecular en ningún momento de la evolución.

De los 17 pacientes que lograron la remisión completa, 14 (82.3%) recibieron las 3 consolidaciones en los tiempos programados y 3 pacientes (17.6%) recibieron una consolidación con un mes de retraso; uno de ellos por dificultades económicas y dos ellos por complicaciones graves atribuidas al tratamiento (NGF y toxicidad hepática durante la segunda consolidación). La tasa de NGF durante las consolidaciones fue de 29.4% (5/17). Un paciente se perdió del seguimiento posterior a su tercera consolidación y corroboramos que se encontraba vivo y en remisión; sin embargo, después ya no fue posible establecer contacto.

Durante el seguimiento se documentó una recaída (5.9%) la cual fue en médula ósea. La paciente fue sometida a trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas y posterior al mismo se documentó progresión de la enfermedad, lo que condicionó su muerte. Del total de pacientes, 2 fallecieron (11.1%): uno en aplasia post-quimioterapia durante inducción (5.5%) y el otro por progresión de la enfermedad post-TCH autólogo (5.5%). Al momento del análisis se documentó

cese electivo de tratamiento en 10 de los 16 pacientes (62.5%) y la mediana de supervivencia global no había sido alcanzada. (**Figura 3**). A 29 meses de seguimiento, la SG fue de 89.1% y solamente un paciente recayó (5.8%).

## Discusión

Hasta el momento, esta es la primera serie de pacientes con LPA tratados de forma independiente con el protocolo recientemente publicado por el IC-APL. Aunque la cohorte es pequeña, confirmamos las tasas de respuesta y supervivencia previamente publicadas.

Al igual que en los reportes del IC-APL y de grupos europeos (AIDA), tenemos predominio de pacientes de riesgo intermedio (55.5% en nuestra cohorte vs. 52-52.9%) pero menor incidencia de pacientes de riesgo alto (16.7% en nuestra cohorte vs. 28.17-32%) y mayor incidencia de pacientes de riesgo bajo (37.8 % en nuestra cohorte vs. 16-19.1%). [13,17]

Ningún paciente en esta cohorte tuvo alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) o función renal al diagnóstico, a diferencia de los datos recientemente publicados de nuestra cohorte de LMA, en la que las alteraciones en PFHs se identificaron como un factor pronóstico, probablemente como reflejo de mal estado general o por infiltración. [16] Pensamos que esto pudiera deberse a que es un grupo de pacientes jóvenes con un inicio agudo de los síntomas, lo que pudiera hacer que busquen atención inmediata.

La tasa de RC en nuestra cohorte es discretamente superior a la descrita en el consorcio (94.5 vs. 85%) y similar a la descrita por los centros europeos (91-94.3%). En cuanto a la supervivencia global, ésta es discretamente superior a lo reportado por el consorcio (89.1% vs. 80% a 2 años); ambas con un seguimiento aún corto en relación con otros reportes. [13,18,19] Las tasas de muerte en

inducción y consolidación son de 5.5% y 0%, respectivamente, en comparación con 15% y 5% reportadas por el Consorcio original. [13] Además, estas tasas son mejores que las reportadas en un reporte brasileño previo a la iniciativa del IC-APL en donde la muerte en inducción fue reportada de 32% y en consolidación de 10%. [11]

Por otro lado, en comparación con países desarrollados nuestra tasa de mortalidad se encuentra dentro los rangos descritos: mortalidad en inducción 5-10% y <5% en consolidación. [9, 10, 17-19]

Sin embargo estos resultados deben de tomarse con cautela debido al tamaño de la muestra y al seguimiento relativamente corto.

La causa principal de muerte descrita en la literatura es la hemorragia en más del 50% de los casos, secundaria a coagulopatía reportada en 60-70% de los casos. [13,19] Nosotros identificamos una tasa de coagulopatía menor, tanto de CID (27.8%) como de coagulopatía (38.9%). Aun así, no tuvimos ningún caso de muerte directamente relacionado con hemorragia.

Existen particularidades respecto de las alteraciones de la coagulación y CID en los pacientes con LPA. Es posible que se sobreestime la incidencia de CID cuando ésta se establece con los criterios de la ISTH, debido a que por un lado, la trombocitopenia y la elevación de los dímeros-D confieren un alto puntaje con este sistema de clasificación y por otro lado son hallazgos frecuentes en pacientes con leucemias agudas sin otras alteraciones en la coagulación. [5,14,20] Además, la fisiopatogenia de la fibrinólisis en pacientes con LPA es distinta a la de otras causas de CID, por lo que dichos criterios no necesariamente debieran de ser aplicables en pacientes con LPA. [20] Nosotros pensamos que la cifra de fibrinógeno sérico es probablemente el parámetro más relevante para definir CID y para las decisiones terapéuticas en el contexto de pacientes con LPA.

Hasta el presente reporte, no hemos observado recaídas en SNC; sin embargo, no podemos concluir con respecto al tratamiento profiláctico en pacientes de alto

riesgo por ser un grupo pequeño. Hasta el momento, se recomienda dar profilaxis del SNC con quimioterapia intratecal en pacientes con alto riesgo de recaída. [21]

Existen múltiples reportes a cerca de la presencia de la mutación *FLT3-ITD* en pacientes con LPA. Es una mutación que se ha encontrado con una frecuencia variable (12-38%) y su valor pronóstico ha sido cuestionable ya que no en todos los reportes se ha observado un detrimento de las curvas de supervivencia.[22-25]. Un meta-análisis reciente corroboró que los pacientes con LPA y *FLT3-ITD* tienen las mismas tasas de RC; sin embargo, esta mutación confiere periodos más cortos de SG y SLE debido a una mayor incidencia de recaída. [25]

Por otro lado, la presencia de *FLT3-ITD* ha sido relacionada con el riesgo de recaída en SNC [26]. Sin embargo, hasta el día de hoy la presencia de *FLT3-ITD* no ha sido incorporada a los algoritmos terapéuticos ni debe de ser tomada en cuenta para decisiones terapéuticas fuera del contexto de un ensayo clínico.

Aunque el grupo de pacientes mayores de 65 años en esta cohorte es pequeño, es importante mencionar que estos pacientes se encuentran vivos y en RC, lo cual va acorde con lo demostrado por otros grupos que han reportado periodos largos de SG en pacientes mayores. [27] Es importante mencionar que todos los pacientes mayores de 65 años de la presente cohorte tuvieron neutropenia grave y complicaciones infecciosas durante la inducción. Lo anterior destaca la importancia de los cuidados de soporte en este grupo de pacientes con LPA en quienes debes debe de considerarse en todo momento el tratamiento con objetivo curativo.

## **Conclusiones**

Actualmente, incluso en países en desarrollo el pronóstico de la LPA es muy bueno, con altas tasas de RC y SG.

Primera cohorte, reproducible, costos en países de desarrollo, políticas de salud pública.

## Referencias bibliográficas

1. Arber DA, Brunning RD, Le Beau MM, Falini B. In: Acute Myeloid Leukemia and Related Precursor Neoplasms. Chapter 6. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Editors: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. 4<sup>th</sup> ed. 2008;110
2. Hillestad LK (1957) Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 159(3):189-94
3. Lo-Coco F, Ammatuna e, Montesinos P, Sanz MA (2008) Acute promyelocytic leukemia: recent advances in diagnosis and management. *Semin Oncol* 35(4): 401-09
4. Mejia-Arangure JM, Bonilla M, Lorenzana R, Juárez-Ocaña S, de Reyes G, Pérez-Saldivar ML, González-Miranda G, Bernáldez-Ríos R, Ortiz-Fernández A, Ortega-Alvarez M, Martínez-García Mdel C, Fajardo-Gutiérrez A (2005) Incidence of leukemias in children from El Salvador and Mexico City between 1996 and 2000: population-based data. *BMC Cancer* 5:33
5. Guzmán-Uribe P, Rosas-López A, Zepeda-León J, Crespo-Solís E (2013) Incidence of thrombosis in adults with acute leukemia: a single center experience in Mexico. *Rev Inv Clin* 65:130-40
6. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhoa L, Gu LJ, Wang ZY (1988) Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 72(2):567-72
7. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G Luciano A, Barbui T, Bernasconi C, Broccia G, Cerri R, Falda M, Fioritoni G, Leoni F, Liso V, Petti MC, Rodeghiero F, Saglio G, Vegna ML, Visani G, Jehn U, Willemze R, Muus P, Pelicci PG, Biondi A, Lo Coco F

- (1997) Molecular Remission in PML/RAR $\alpha$ -Positive Acute Promyelocytic Leukemia by Combined All-trans Retinoic Acid and Idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood* 90(3):1014-21
8. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR $\alpha$ -positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*. 1999 Nov 1;94(9):3015-21.
  9. Sanz MA, Martín G, González M, Díaz-Mediavilla J, Bolufer P, Barragán E, Terol MJ, González JD, Colomer D, Chillón C, Rivas C, Gómez T, Ribera JM, Bornstein R, Román J, Calasanz MJ, Arias J, Alvarez C, Ramos F, Debén G (1999). Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 103(4):1237-43.
  10. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, Paoloni F, Fioritoni G, Ferrara F, Specchia G, Cimino G, Diverio D, Borlenghi E, Martinelli G, Di Raimondo F, Di Bona E, Fazi P, Peta A, Bosi A, Carella AM, Fabbiano F, Pogliani EM, Petti MC, Amadori S, Mandelli F; Italian GIMEMA Cooperative Group (2010) Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 116(17):3171-9
  11. Jacomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, de Oliveira CT, Fagundes EM, Bittencourt HN, Bittencourt RI, Bortolheiro TC, Paton EJ, Bendlin R, Ismael S, Chauffaille Mde L, Silva D, Pagnano KB, Ribeiro R, Rego EM (2007) Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 92(10):1431-32

12. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F (2005) Practice points, consensus, and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Oncologist* 10(10):806-14
13. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, Undurraga MS, Uriarte Mdel R, Jacomo RH, Gutiérrez-Aguirre H, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Fagundes EM, Chauffaille Mde L, Chiattonne CS, Martinez L, Meillón LA, Gómez-Almaguer D, Kwaan HC, Garcés-Eisele J, Gallagher R, Niemeyer CM, Schrier SL, Tallman M, Grimwade D, Ganser A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Löwenberg B, Sanz MA (2013) Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing on APL countries through networking, results of the International Consortium. *Blood* 121(11): 1935-43
14. British Society for Haematology (2009) Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 145(1):24–33
15. Sanz MA, Girmwade D, Tallman MD, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Buchner T, Dohner H, Burnett A, Lo-Coco F (2009) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel form behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 113(9):1875-91
16. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE). Bethesda, MD: National Cancer Institute, June 14, 2010. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).
17. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, Parody R, León A, Esteve J, Bergua JM, Milone G, Debén G, Rivas C, González M, Tormo M, Díaz-Mediavilla J, González JD, Negri S, Amutio E, Brunet S, Lowenberg B, Sanz MA (2008) Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute

promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 111(7): 3395-3402

18. Avisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, Petti MC, Diverio D, Vignetti M, Latagliata R, Specchia G, Baccarani M, Di Bona E, Fioritoni G, Marmont F, Rambaldi A, Di Raimondo F, Kropp MG, Pizzolo G, Pogliani EM, Rossi G, Cantore N, Nobile F, Gabbas A, Ferrara F, Fazi P, Amadori S, Mandelli F; GIMEMA, AIEOP, and EORTC Cooperative Groups (2011) AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* 117(18):4716-4725
19. Ades L, Guerci A, Raffoux E, Sanz M, Chevallier P, Lapusan S, Recher C, Thomas X, Rayon C, Castaigne S, Tournilhac O, de Botton S, Ifrah N, Cahn JY, Solary E, Gardin C, Fegeux N, Bordessoule D, Ferrant A, Meyer-Monard S, Vey N, Dombret H, Degos L, Chevret S, Fenaux P; European APL Group. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 115(9):1690-96
20. Kwaan HC, Kull EH (2014) The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia – What have we learned in the past twenty years. *Best Pract Res Clin Haematol* 27(1):11–18
21. De Botton S, Sanz MA, Chevret S, Dombret H, Martin G, Thomas X, Mediavilla JD, Recher C, Ades L, Quesnel B, Brault P, Fey M, Wandt H, Machover D, Guerci A, Maloisel F, Stoppa AM, Rayon C, Ribera JM, Chomienne C, Degos L, Fenaux P; European APL Group; PETHEMA Group (2006) Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 20(1):35-41
22. Lucena-Araujo AR1, Kim HT, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, Pagnano K, Fagundes EM, Chauffaille Mde L, Chiattonne CS, Lima AS, Ruiz-

- Argüelles G, Undurraga MS, Martinez L, Kwaan HC, Gallagher R, Niemeyer CM, Schrier SL, Tallman MS, Grimwade D, Ganser A, Berliner N, Ribeiro RC, Lo-Coco F, Löwenberg B, Sanz MA, Rego EM (2014) Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study. *Ann Hematol* 93(12):2001-10
23. Barragán E1, Montesinos P, Camos M, González M, Calasanz MJ, Román-Gómez J, Gómez-Casares MT, Ayala R, López J, Fuster Ó, Colomer D, Chillón C, Larrayoz MJ, Sánchez-Godoy P, González-Campos J, Manso F, Amador ML, Vellenga E, Lowenberg B, Sanz MA; PETHEMA; HOVON Groups (2011) Prognostic value of FLT3 mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy. *Haematologica* 96(10):1470-7
24. Souza Melo CP, Campos CB, Dutra ÁP, Neto JC, Fenelon AJ, Neto AH, Carbone EK, Pianovski MA, Ferreira AC, Assumpção JG (2014) Correlation between FLT3-ITD status and clinical, cellular and molecular profiles in promyelocytic acute leukemias. *Leuk Res Nov* 27. pii: S0145-2126(14)00362-2
25. Beitinjaneh A1, Jang S, Roukoz H, Majhail NS (2010) Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: a systematic review. *Leuk Res* 34(7):831-6
26. Gill H, Ip HW, Pang AW, Sum J, Leung AY, Kwong YL (2014) FLT3 internal tandem duplication in acute promyelocytic leukemia: central nervous system relapse. *Ann Hematol*. DOI 10.1007/s00277-014-2281-z

27. Finsinger P, Breccia M, Minotti C, Carmosino I, Girmenia C, Chisini M, Volpicelli P, Vozella F, Romano F, Montagna C, Colafigli G, Cimino G, Avvisati G, Concetta Petti M, Lo-Coco F, Foà R, Latagliata R (2015) Acute promyelocytic leukemia in patients aged >70 years: the cure beyond the age. *Ann Hematol* 94(2):195–200

**Parámetro**

**Mediana (Intervalo)**

<b>Edad (años)</b>	40 (21-74)
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	8.2 (3.2-13.1)
<b>Leucocitos (x10<sup>9</sup>/L)</b>	1.75 (0.2-15.90)
<b>Neutrófilos totales (x10<sup>9</sup>/L)</b>	0.079 (0-13,880)
<b>Promielocitos (%)</b>	17.5 (0-96)
<b>Plaquetas (x10<sup>9</sup>/L)</b>	43.5(9-108)
<b>Tiempo de Protrombina (seg)</b>	11.9 (9.2-14.7)
<b>Tiempo de Tromboplastina Parcial (seg)</b>	27.1(22-38.4)
<b>Tiempo de Trombina (seg)</b>	16.9 (13.8-23.1)
<b>Fibrinógeno (mg/dL)</b>	263(88-901)
<b>Dímero-D (µg/L)</b>	3,4672 (682-6,570)
<b>Promielocitos en médula ósea (%)</b>	81.5 (3-96)
<b>Blastos en médula ósea (%)</b>	0 (0-80)*



**Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico.**

\*En un paciente con LPA de morfología variante el reporte inicial de aspirado de médula ósea fue de 80% de blastos mieloides.

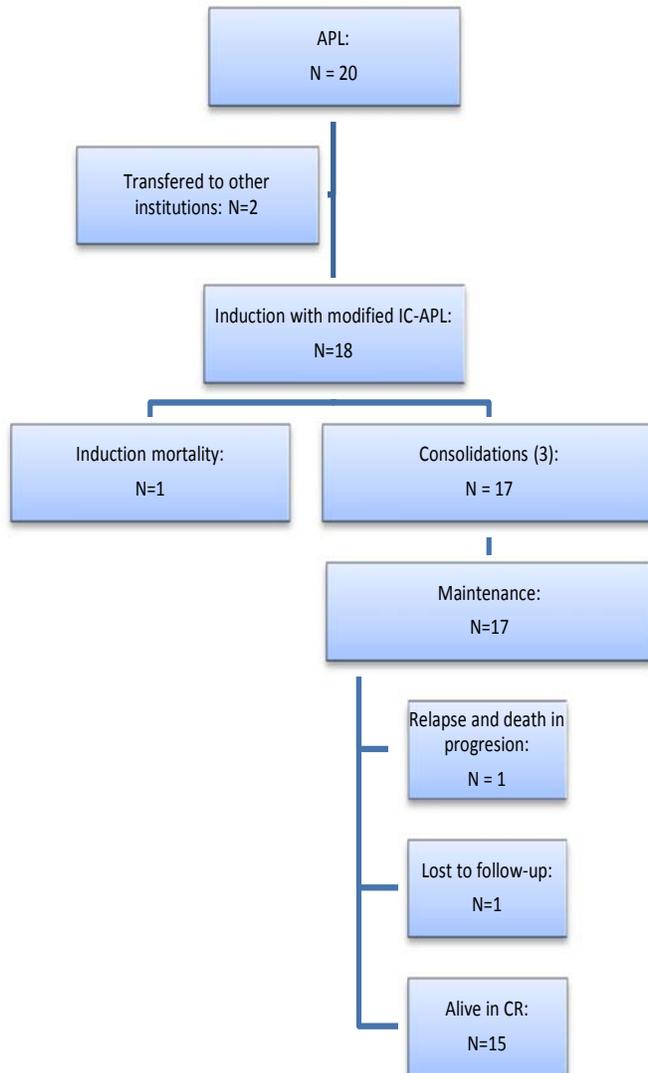
Induction

**Fig. 1 Modified IC<sub>7</sub>APL protocol**

\* Elderly patients (> 70 years) received only 3 doses of daunorubicin on induction.

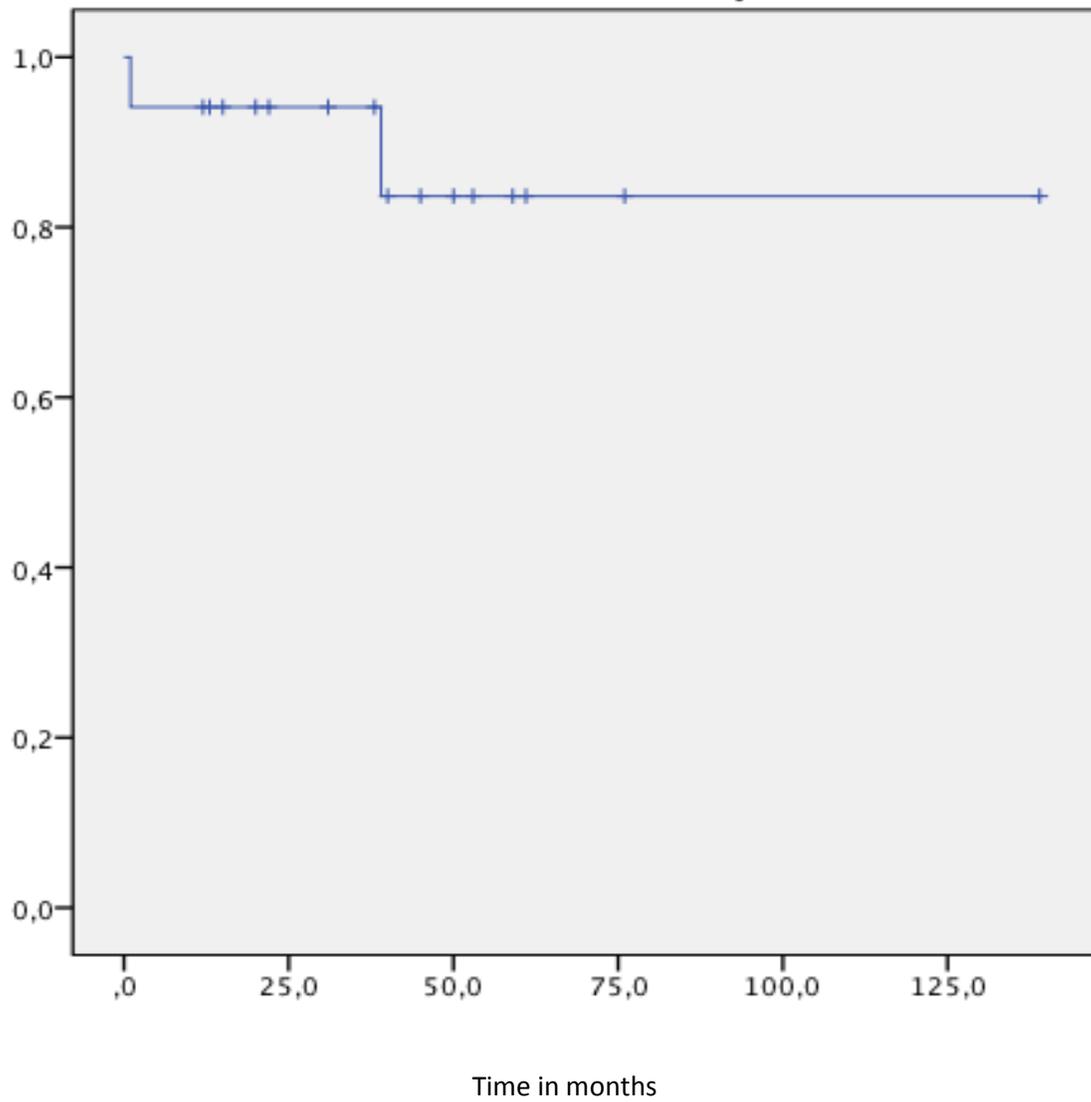
± Patients older than 60 years with high risk-APL received the intermediate risk consolidations.

DNR: daunorubicin, ATRA: all-trans-retinoic acid, CR: complete remision, Ara-C: cytarabine, MTZ: mitoxantrone



**Fig 2. Patient flow diagram**

APL: Acute Promyelocytic Leukemia, CR: Complete Remission



**Fig3. Overall survival of the entire cohort**