

Leucemia aguda no linfoblástica

Servicio de Hematología y Hemoterapia

ÍNDICE

• ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS	
- Diagnóstico morfológico y citoquímico de la LANL	.6
- Marcadores inmunológicos en la LANL	.8
- Alteraciones citogenéticas en la LANL	.10
- Aspectos a vigilar en el próximo futuro sobre el diagnóstico de la LANL	.12
• INDUCCIÓN A LA REMISIÓN COMPLETA	
- Tratamiento de inducción	
. <i>Sustitución de la Daunomicina por Idarrubicina</i>	.14
. <i>Sustitución de la Daunomicina por otros antracíclicos</i>	.15
. <i>Aumento de la dosis de Citarabina en la inducción</i>	.15
. <i>Adición de Etopósido a la inducción</i>	.15
. <i>Tratamiento de inducción. Conclusiones</i>	.16
. <i>Propuesta terapéutica como inducción en la LANL</i>	.16
. <i>Temas a vigilar en el tratamiento de inducción</i>	.16
- Utilidad de las citoquinas en el tratamiento de inducción	.21
• TRATAMIENTO POST-REMISIÓN	
- Consolidación de la remisión completa con HDARA-C	.26
- Tratamiento postremisión con dosis altas de quimioterapia y soporte con progenitores hematopéyicos	.29
- Estudios comparativos randomizados del tratamiento postremisión en LANL	.31
. <i>Diseño de los estudios randomizados</i>	.31
. <i>Resultados de los estudios randomizados</i>	.32
. <i>Comentario a los estudios randomizados</i>	.33
- Tratamiento postremisión. Propuesta terapéutica	.37
• TRATAMIENTO DE OTRAS SITUACIONES ESPECIALES	
- Tratamiento de la LANL del anciano	.40
- Tratamiento de la LANL secundaria	.43
- Tratamiento de la LANL refractaria o en recaída	.46
• ANEXOS	
- Anexo I. Pruebas complementarias al diagnóstico	.50
- Anexo II. Protocolo terapéutico de la leucemia aguda no linfoblástica primaria	.51
- Anexo III. Protocolo terapéutico de la leucemia aguda no linfoblástica secundaria	.52
• BIBLIOGRAFÍA	.53

AUTORES

Servicio de Hematología

Julián Marín González
(Jefe de Sección)

Enrique Bengoetxea Nerecan
(Médico Adjunto)

José Javier Ferreiro Martínez
(Médico Adjunto)

María Jesús Vidal Manceñido
(Médico Adjunto)

Izaskun Egurbide Arrieta
(Médico Adjunto)

Mariasun Etxebeste Gutierrez
(Médico Adjunto)

Ramón Lasa Isasti
(Médico Adjunto)

Montserrat Lozano Lobato
(Médico Adjunto)

Dorleta Martínez Busteros
(Médico Adjunto)

Maite Rodríguez-Antigüedad Zarranz
(Médico Adjunto)

Nerea Rodríguez Canas
(Médico Interno Residente)

Arantza Aguirre Arrizabalaga
(Médico Interno Residente)

Lourdes Aguirrezabala Zurutuza
(Médico Interno Residente)

PRÓLOGO

En este libro se desarrolla el resultado de la revisión bibliográfica llevada a cabo en nuestro Servicio sobre la Leucemia Aguda No Linfoblástica diferente de la Leucemia Promielocítica. Como base esta revisión hemos utilizado los archivos personales de los autores, y realizado diversas búsquedas bibliográficas a través de Internet (PubMed), seleccionando artículos publicados en los últimos diez años y que versan sobre el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Aunque las conclusiones científicas son el motivo principal de esta obra, y esperamos que sean una ayuda útil para el trabajo del día a día, también se plantean otras, no menos importantes. Así el tratamiento de esta enfermedad está en continua revisión, como lo está la propia especialidad de hematología, lo que hace que su práctica diaria sea extraordinariamente exigente y, a la vez, sumamente atractiva.

LOS AUTORES

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

- Diagnóstico morfológico y citoquímico de la LANL
- Marcadores inmunológicos en la LANL
- Alteraciones citogenéticas en la LANL
- Aspectos a vigilar en el futuro próximo sobre el diagnóstico de la LANL

DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO Y CITOQUÍMICO DE LA LANL

El diagnóstico en la Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL), sigue basándose en criterios morfológicos y citoquímicos de la FAB¹. Se realiza un conteo de 500 células en médula ósea (MO), siendo necesario una infiltración blástica de un 30% para hacer el diagnóstico de LANL, variedades M1-5. Si la serie eritroide es igual o superior a un 50% del total, se hará el diagnóstico de una LANL variedad M6 cuando los blastos sean un 30% de las células no eritroides. Para la distinción entre los diferentes subtipo FAB (Tabla 1) los conteos sólo incluyen células blásticas y precursores mieloides o monocitoides, no incluyendo células eritroides, células plasmáticas, linfocitos, mastocitos o macrófagos.

TABLA 1. Criterios medulares FAB para tipificar una LANL¹

Células MO	M1	M2	M4	M5	M6
Blastos sobre: - Células nucleadas - Células no eritroides	>30% 90%*	>30% >30%	>30% >30%	>30% >80%**	<30 ó >30% >30%
Eritroblastos	<50%	<50%	<50%	<50%	>50%
S.Granulocitaria#	<10%	>10%	>20%##	<20%	Variable
S.Monocitaria&	<10%	<20%	>20%	>80%&&	Variable

NOTA: Se requiere lisozima o citoquímica si monocitos en SP >5.000 pero la MO sugiere M2, o si la MO sugiere M4 pero en SP monos <5.000.

* Blastos tipo I y II

** Monoblastos en M5a. En M5b predominan promonocitos y monocitos.

Desde promielocitos a Neutrófilos

Puede incluir mieloblastos

& Monoblastos, promonocitos y monocitos

&& M5a >80% son monoblastos. M5b <80% son monoblastos.

Con respecto a la Citoquímica, es necesaria la utilización de Mieloperoxidasa (MPO) que se considera positiva cuando un 3% o más de blastos son positivos. Si es negativa, se debe valorar realizar Negro Sudán B (NSB) que requiere el mismo porcentaje para considerarse positivo. Con respecto a las esterasas, se debe usar doble tinción, Cloroacetato esterasa (CLAE) y Alfa-Naftil-Acetato-Esterasa (ANAE) con y sin fluoruro.

TABLA 2. Clasificación de las LANL por Citoquímica (ICSH)²

	CLAE- ANAE-	CLAE+ ANAE-	CLAE- ANAE+	CLAE+ ANAE+
MPO +	M1 (20% de M5 son ANAE-)	M2 ó M3	M4 ó M5 (según %blastos ANAE+)	M4
MPO -	No diagnóstico M0 ó M7 ó LAL	LANL (Déficit de MPO. Utilizar NSB)	M5	

Las variedades M0 y M7 no se contemplan en estos criterios, y requieren para su diagnóstico marcadores inmunológicos o microscopia electrónica (demostración de MPO).

MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN LA LANL

Los marcadores inmunológicos son de ayuda diagnóstica en la LANL, imprescindibles en las variedades FAB M0 (CD13, CD33 y MPO) y M7 (CD41, CD42 Y CD61), y según algunos estudios ciertos marcadores podrían tener implicaciones pronósticas.

Las variedades FAB M0 a M5 se diferencian con dificultad por su fenotipo inmunológico, presentando todas ellas por regla general positividad para CD13 y CD33. Todas son positivas para HLA-DR, excepto la variedad M3. En las variedades M1 a M4 se detecta MPO citoplásmica, e incluso a veces también en la variedad M5. Algunos trabajos conceden cierta especificidad de línea monocitoide a CD14, CD117, o presencia de lisozima citoplásmica. En la variedad M6, definida morfológicamente como se ha comentado, se suele observar la expresión de Glicoforina. En la variedad M7, de difícil diagnóstico morfológico, son positivos los anticuerpos dirigidos contra glucoproteínas de superficie plaquetar, como CD41, CD42 y CD61. Los marcadores recomendados en el diagnóstico de la Leucemias Agudas se expone en la tabla 3.

TABLA 3. Leucemias Agudas. Marcadores Inmunológicos³

Primer nivel

- *Línea B*: CD19, CD22 citoplásmico, CD79a, CD10
- *Línea T*: CD3 citoplásmico, CD2, CD7
- *Línea Mieloide*: Anti-MPO, CD13, CD33, CDw65, CD117
- *No específico de línea*: Tdt, CD34, HLA-DR

Segundo nivel. En función de los resultados del primer nivel

- *Línea B*: IgM citoplásmica, Cadenas ligeras, CD20, CD24
- *Línea T*: CD1a, CD3 membrana, CD4, CD5, CD8, Anti TCR
- *Línea Mieloide*: Anti-Lisozima, CD14, CD15, CD41, CD61, CD64, Anti-GlicoforinaA

Un reciente artículo de consenso y estandarización sobre la citometría de flujo recomienda utilizar en las LANL varios niveles de estudio, que se resumen en la tabla 4.

TABLA 4. Diagnóstico de LANL. Marcaje Doble⁴

	FITC	R-PE
Panel Inicial	CD45 MPO CD3cyt CD7 CDw65 HLA-DR IgM	CD3 Lactoferrina CD22cyt CD33 CD19 CD13 CD10
Panel Secundario en LANL	CD45 CD14 CD61 CD34 CDw65 CD2	Glicoforina A CD15 CD64 CD117 CD56 CD13
En células CD61 (+)	CD41	CD42b

ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN LA LANL

Las alteraciones cromosómicas se han confirmado como uno de los principales factores pronósticos en la LANL. Por ello al diagnóstico realizaremos siempre un cariotipo (tubo verde con heparina), confirmando el crecimiento a las 24 horas de su llegada. Además se recogerá en todos los casos material medular para estudio molecular (tubo lila con EDTA), que se realizará cuando sea conveniente (tabla 6).

En la tabla 5 se exponen los grupos de riesgo citogenético que consideraremos en 3 categorías, de riesgo favorable, intermedio y adverso, según un reciente y extenso trabajo⁵.

TABLA 5. Grupos de riesgo citogenético según Grinwade et al⁵.

Grupo de Riesgo	Alteración	Comentario
Favorable	t(8;21) t(15;17) inv(16)	Solas o junto a otras alteraciones cromosómicas.
Intermedio	Normal +8 +21 +22 del (7q) del(9q) Alteración en la banda 11q23 Resto de alteraciones numéricas o estructurales	Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas. Carencia de alteraciones adicionales favorables o adversas.
Adversas	-5 -7 del(5q) Alteración 3q Cariotipo complejo	Sólas o unidas a una alteración de riesgo intermedio o de riesgo alto.

Queda claro que es imprescindible disponer de información precisa al diagnóstico sobre las alteraciones citogenéticas. Algunos subtipos FAB se han asociado a fenotipos específicos, y podríamos sospechar un cariotipo falsamente normal en los casos expresados en la tabla 6. En estas situaciones podría estar indicado realizar PCR para el gen aberrante asociado, si bien no se dispone de estudios que demuestren que la presencia de un gen aberrante conlleva el mismo pronóstico que la translocación correspondiente.

TABLA 6. LANL. Fenotipo inmune y alteraciones citogenéticas específicas⁷

Subtipo FAB	Variaciones	Alteración genética potencialmente asociada
M0	Marcadores linfoides	t(9;22)
M2	CD19 aislado. Expresión de CD56	t(8;21)
M4	Si CD2+ considerar M4Eo	inv(16) o t(16;16) en M4Eo

En la tabla 7 se exponen aquellos genes aberrantes asociados a su translocación específica, y el tipo de LANL en la que se han descrito⁶.

TABLA 7. Genes de fusión y translocación específica en LANL⁶.

Alteración molecular	Translocación	Asociación
AML 1-ETO fusión	t(8;21)(q22;q22)	FAB M2
CBFbeta-MYH 11 fusión	inv(16)(p13;q22)	FAB M4 Eo
DEK-CAN fusión	t(6;9)(p23;q34)	Basofilia
MLL-AF1p fusión	t(1;11)(p32;q23)	
MLL-AF1q fusión	t(1;11)(q21;q23)	FAB M4-M5, niños
MLL-AF6 fusión	t(6;11)(q27;q23)	
MLL-AF9 fusión	t(9;11)(p22;q23)	FAB M4-M5, niños
MLL-AF10 fusión	t(10;11)(p12;q23)	FAB M5
MLL-AF17 fusión	t(11;17)(q23;q21)	
MLL-CBP fusión	t(11;16)(q23;p13)	FAB M4-M5, niños
MLL-EEN fusión	t(11;19)(q23;p13)	Niños
MLL-ENL fusión, MLL-ELL fusión	t(11;19)(q23;p13)	SMD
MLL-MLL fusión	Ninguna	FAB M4-M5
MOZ-CBP fusión	t(8;16)(p11;p13)	FAB M4-M5
NUP98-HOXA9 fusión	t(7;11)(p15;p15)	FAB M2-M4
NPM-MLF 1 fusión	t(3;5)(q25;q34)	SMD
PML-RARalfa fusión	t(15;17)(q22;q21)	FAB M3, CID

SMD: Síndrome Mielodisplásico.

ASPECTOS A VIGILAR EN EL PRÓXIMO FUTURO SOBRE EL DIAGNÓSTICO DE LA LANL

- a) Clasificación OMS de las LANL.
- b) Valor pronóstico de la citometría de flujo (CD2, CD56), y de la sobreexpresión del gen de multiresistencia drogas al diagnóstico.
- c) Detección de la Enfermedad Mínima Residual (EMR) por citometría de flujo.
- d) Modelos de estratificación del riesgo según anomalías citogenéticas específicas.
- e) Desarrollo de PCR para diversos genes, y valor en el seguimiento de la EMR.

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN COMPLETA

- Tratamiento de inducción
- Utilidad de las citoquinas en el tratamiento de inducción

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

El uso de Citarabina (ARA-C) o Daunomicina (DNR) como agentes únicos consigue un 30-40% de Remisiones Completas (RC), respuestas que se mantienen en raras ocasiones. La combinación de ambos quimioterápicos sube la tasa de RC a más del 50%, siendo de todos modos raros los casos en los que ésta se mantiene. El CALGB combinó estos dos fármacos en diversos estudios y estableció el esquema de DNR+ARA-C en pauta 3+7 (45mg/m²/ev/día x 3 días en infusión corta + ARA-C 100 mg/m²/día en infusión endovenosa de 24 horas, durante 7 días) como superior al mismo en pauta 2+5⁸, comprobó superior el uso de DNR a una dosis de 45mg/m² frente a 30mg/m² o a Adriamicina (ADR) a esa misma dosis⁹. Asimismo, vió que la adición al esquema 3+7 descrito de 6-Tioguanina (6-TG) no aportaba beneficio¹⁰ (tabla 10). También fué superior la administración de ARA-C en perfusión continua frente a la administración endovenosa intermitente, manteniendo la dosis y los días de administración⁸.

Por ello posteriormente se ha intentado aumentar la tasa de RC modificando este esquema 3+7 con diversas estrategias, como el aumento de dosis de ARA-C o de DNR, la sustitución de la DNR por otro antracíclico o fármaco relacionado, o la adición de otros quimioterápicos como el Etoposido (VP-16).

Sustitución de la Daunomicina por Idarrubicina

La idarrubicina (IDA) es un antracíclico que se ha utilizado junto con ARA-C, en esquemas 3+7 o similares para inducir la RC en la LANL^{11,12,13,14}. La dosis de IDA utilizada es 12-13mg/m²/ev/día. Los trabajos comparativos entre DNR e IDA se presentan en la tabla 8.

Los esquemas utilizados en ellos no son uniformes, ya que las dosis del antracíclico y de ARA-C varían, y el tratamiento postremisión también es diferente. Además, algunos autores critican estos trabajos ya que opinan que la dosis de DNR es subóptima, y que IDA debería compararse con DNR a 60mg/m²/día. No obstante, las conclusiones que de estos trabajos pueden extraerse son que IDA no se ha observado inferior en ninguno de ellos a DNR; que en pacientes menores de 60 años IDA puede ser superior a DNR a dosis inferiores a 60 mg/m², quedando esta última dosis pendiente de resultados en comparaciones directas en curso; y que IDA en los ciclos de inducción no ha producido mayor toxicidad que DNR. No obstante, IDA sí provocó más neutropenia, trombopenia y alteraciones hepáticas en las consolidaciones 2+5¹². El impacto en la supervivencia de IDA puede verse alterada con los tratamientos postremisión actuales, diferentes de los aplicados en estos trabajos.

Sustitución de la Daunomicina por Otros Antracíclicos

Otros antracíclicos, como Mitoxantrone¹⁵ (MTN), Aclarubicina¹⁶ (ACL), Amsacrina¹⁷ (M-AMSA), o Zororubicina¹⁸ (ZRB) se han utilizado en esquemas 3+7 o similares como inducción en LANL. Los trabajos comparativos frente a esquemas clásicos con DNR o IDA se exponen en la tabla 9. En general, la experiencia es corta con estos fármacos, con resultados dispares, y beneficio no homogéneo frente a los tratamientos usuales.

Aumento de la Dosis de Citarabina a la Inducción

El uso de ARA-C es fundamental en el tratamiento de LANL, y se ha comprobado que enfermos sin respuesta a dosis convencionales como las previamente descritas han respondido a dosis altas de ARA-C (HDARA-C). El uso de ARA-C a dosis convencionales durante más días, de dosis intermedias (DIARA-C), o de ARA-C a dosis altas (HDARA-C) ha sido motivo de varios trabajos que se exponen en la tabla 10.

Se puede concluir de estos trabajos que la prolongación de dosis standard de 7 a 10 días no aumenta la tasa de RC¹⁰, como tampoco lo hace doblar la dosis²⁰. Tampoco han mejorado los resultados cuando se utiliza DIARA-C como inducción²¹. El uso de HDARA-C no se acompaña de un aumento de la tasa de RC, aunque sí de una prolongación de la misma^{22,23} lo que, no obstante, no justifica su uso en la inducción, puesto que actualmente tras la RC se aplican intensificaciones que incluyen estos regímenes con ARA-C a altas dosis.

Adición de Etoposido a la Inducción

El VP-16 es un derivado de las Epipodofilotixinas, que se ha demostrado activo en LANL como agente único, y en combinación a esquemas tipo 3+7.

Los trabajos comparativos con y sin VP-16 en la inducción a la RC en la LANL quedan resumidos en la Tabla 11. En ellos, podemos concluir que VP-16 no produce un aumento del porcentaje de RC frente a un esquema 3+7 clásico con DNR y ARA-C¹⁹, o DNR junto a ARA-C y 6-TG²⁴. Uno de estos trabajos¹⁹ sí observó un efecto beneficioso de VP-16 en el mantenimiento de la RC y en la Supervivencia Global en enfermos menores de 55 años. De todos modos, hasta confirmar este efecto beneficioso a largo plazo en posteriores trabajos, y dada la importancia de los tratamiento postremisión en el mantenimiento de la RC, parece apropiado no utilizar de momento este fármaco como parte de la inducción en LANL.

Tratamiento de Inducción. Conclusiones.

De lo expuesto anteriormente, podemos sacar las siguientes conclusiones:

- 1) El esquema 3+7 definido por el CALGB⁸, ha sido el standard frente al que se han realizado diversos trabajos comparativos.
- 2) La sustitución de DNR por IDA aumento el número de RC^{11,12,13}, particularmente en enfermos jóvenes, no obteniéndose un claro beneficio en enfermos ancianos¹⁴. No está claro si IDA mejora también la SLE y la SG. Otros antracíclicos no se han demostrado mejores que cualquiera de estos dos fármacos.
- 3) La utilización de HDARA-C como inducción no consigue aumentar el número de RC, pero si prolonga la SLE^{22,23}, aunque este efecto podría desaparecer con un tratamiento postinducción con HDARA-C o Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH).
- 4) Añadir VP-16 en la inducción no aumenta el número de respuestas^{19,24}, pero parece prolongar la Supervivencia¹⁹, aunque este efecto podría desaparecer en función de los tratamientos portremisión con HDARA-C o TPH.

Propuesta Terapéutica Como Inducción en la LANL

Con todo ello, nos parece apropiado utilizar como esquema de inducción a la Remisión Completa, en LANL sin tratamiento previo, IDA+ARA-C en esquema 3+7, (IDA: 13 mg/m²/ev/días los días 1 a 3 en infusión de 15-30 minutos; ARA-C: 100 mg/m²/ev/día, los días 1 a 7 en infusión continua de 24 horas¹²).

La leucemia aguda promielocítica no seguiría este esquema, sino que se trataría con esquemas que contengan ácido retinoico.

Temas a Vigilar en el Tratamiento de Inducción

- a) Estudio Pethema randomizado en la inducción con DNR (60mg/m²) vs IDA (12 mg/m²).
- b) Utilidad de la modulación como parte de la inducción.

TABLA 8. IDA vs DNR junto a ARA-C en el tratamiento de inducción de la LANL.

Autor	Edades (años)	Total pacientes	Brazo [§]	RC (%)	SLE mediana (meses)	SLE a 2 años (%)	SG mediana (meses)	SG a 2 años (%)	Muerte tóxica resistente (%)	LANL (%)	Leucocitos <1.000/mm ³ (días)	Plaquetas <50.000/mm ³ (días)	Comentario
Berman ¹¹	16-60	60	IDA	80*			19.7*	35*	6	14	22	23**	IDA mejora
			DNR	58			13.7	8	6	34	18	20	RC y SG
Wiernick ¹²	> 18	101	IDA	67*	9.4*	35*	12.9 [#]	35*	20	6	23	24.5	IDA mejora
			DNR	58 ^{##}	8.4	5	8.7	21	19	22	22.5	29	RC, SLE y SG
Vogler ¹³	> 15	105	IDA	71*	10	32	14.4	22	10	10	31	35	IDA mejora
			DNR	58 ^{##}	9.2	17	10.9		18	18	29	32.5	RC
GIMEMA ¹⁴	> 55	124	IDA	40	9.1	20	3	10	29	14	12.5	26	IDA similar
			DNR	39	7.9		5	14	31	11	25	DNR	

Abreviaturas: **SG:** Supervivencia Global. **SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad.

* p<0.05

** Se consideran plaquetas < 100.000/mm³.

SG en enfermos < 60 años: 16.5 vs 10.7 meses. Enfermos > 60 años, no significativa (3.4 vs 3.2 meses).

RC según grupos de edad:

- Referencia 12: <50 años 88% vs 70%; 50-60 años 71% vs 65%; >60 años 50% vs 44%.
- Referencia 13: <50 años 86% vs 75%; 50-60 años 71% vs 45%; >60 años 63% vs 53%

& Tratamientos: (mg/m²/d x n° de días)

- Referencia 11: IDA 12 x 3 vs DNR 50 x 3 + ARA-C 200 x 5 . Luego 2 ciclos 2+4, y luego TPH.
- Referencia 12: IDA 13 x 3 vs DNR 45 x 3 + ARA-C 100 x 7. Luego 2 ciclos 2+5.
- Referencia 13: IDA 12 x 3 vs DNR 45 x 3 + ARA-C 100 x 7. Luego varios ciclos 1+5 y 2+5.
- Referencia 14: IDA 12 x 3 vs DNR 45 x 3 + ARA-C 100 x 7. Luego 4 ciclos 1+5, con mantenimiento posterior.

TABLA 9. Sustitución de DNR o IDA por otro Antracíclico como inducción en la LANL

Autor	Brazos** pacientes	Total	Edades (años)	RC (%)	SLE (días)	SG (días)	Muerte Tóxica (%)	LANL Resistencia(%)	Granulocitos <500/mm ³	Plaquetas <50.000/mm ³
Arlin ¹⁵	MTN DNR	98 102	>15 ^{&}	62 [#] 53	240 188	328 247	14 13	14 24	Similar	Similar
Handen ¹⁶	ACL DNR			ACL superior						
Berman ¹⁷	M-AMSA DNR			70* 54		M-AMSA superior				
GOELAM ¹⁸	IDA ZRB	116 117	50-65 [#]	73* 60	^{&&}		5 11	19 25	26* 23	

Abreviaturas: SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad. SG: Supervivencia Global.

* p<0.05

** Los tratamientos son (mg/m²/día x n° días):

- Referencia 15: MTN 12x3 vs DNR 45x3, junto con ARA-C 100x7. Luego 2 ciclos 2+5.

- Referencia 18: IDA 8x5 vs ZRB 200x4. Luego consolidación con M-AMSA + Dosis altas de ARA-C.

Medianas de edad 60 vs 59 años.

Pacientes <60 años 80% vs 69%. Pacientes >60 años 46% vs 37%.

& El 50% de los pacientes eran mayores de 50 años

&& Supervivencia Libre de Recaida a 4 años 30% vs 40%

Tabla 10. Modificación de la dosis de ARA-C en el tratamiento de inducción de LANL

Autor	Dosis de ARA-C (mg/m ² /día x n° días)	Pacientes	Edades	RC (%)	SLE mediana (semanas)	SLE (%)	SG mediana (semanas)	SG (%)	Muerte tóxica (%)	Toxicidad
CALGB ¹⁰	100x10 100x7 100x7 + 6-TG	241 216 211		57 53 57	52,4	22% a 3 años	41,2	18% a 3 años		
CALGB ²⁰	200x7 100x7	166 160	16-83	64# 58	41 44	10% a 5 años	38## 46	10% vs 8% a 5 años	21* 13	
UCLA ²¹	DIARAC 200x7	50 51	17-76	74 71		28% vs 20% a 4 años		37% vs 25% a 4 años		Toxicidad hematológica similar
SWOG ²²	HDARA-C 200x7	178 493	15-65	#		&		&&	\$	
ALSG ²³	HDARA-C 100x7	149 152	15-60	71 74	180 48*	49% vs 24% a 5 años*		35% vs 25% a 5 años		Hematológica, digestiva y ocular mayor. Similar

* p<0.05

RC según edad: - Referencia 20: <60 años 75% vs 64%; >60 años 38% vs 44%.

- Referencia 22: <50 años 55% vs 58%; >50 años 45% vs 53%.

Según grupos de edad: <60 años 65 vs 54 semanas; >60 años 10 vs 11 semanas

& SLE a los 4 años en < 50 años 33% vs 21% (p<0,05); > 50 años 21% vs 9%

&& SG a los 4 años: < 50 años 32% vs 22%; >50 años 13% vs 11%

\$ Muerte tóxica en <50 años 14% vs 5% (p<0'05); en >50 años 20% vs 12% (p<0'05).

Tratamientos: (mg/m²/d x n° días, excepto si es específica otra dosis)

- Referencia 10: DNR 45 x 3 + ARA-C. El tercer brazo añade 6-TG 100 x7. Luego mantenimiento tipo CALGB.

- Referencia 20: DNR 45 x 3 + ARA-C. Luego mantenimiento tipo CALGB.

- Referencia 21: DNR 60 x 3 + ARA-C o DIARAC (500 mg/m²/12 h en bolus ev x 6 días). Intensificación posterior sin trasplante.

- Referencia 22: DNR 45 x 3 + ARA-C o HDARA-C (2g/m²/12 h en bolus ev x 6 días). Luego intensificación sin trasplante.

- Referencia 23: DNR 50 x 3 + VP-16 75 x 7 días + ARA-C o HDARA-C (3g/m²/12 h en bolo ev x 4 días). Luego 2 ciclos 2+5+5.

Tabla 11. Efecto de la adición de VP-16 a la inducción de LANL

Autor	Ramas	Pacientes	Edad (años)	RC (%)	SLE (meses)	SLE (%)	SG (meses)	SG (%)	Muerte tóxica (%)	LANL Resistente (%)	Toxicidad hematológica
ALSG ¹⁹	3+7+7	132	15-70	59	18*	36*	13	a 5 años 19%	a 10 años 16% vs 12% #		Granulocitos <500/mm ³ 15 días vs 16 días Plaquetas <50.000/mm ³ 15 días vs 15 días
	3+7	132		56	12	15	9	vs 16% #			
MRCAML 10 ²⁴	DAE	928	0-56	83		43		40			Leucocitos <1.00/mm ³ 18 días vs 19 días
	DAT	929		81		42		40			Plaquetas <100.000/mm ³ 17 días vs 17 días

* p<0,05.

En pacientes menores de 55 años existe significación estadística: SG a 5 años 25% vs 17%, y SG a 10 años 25% vs 14%.

Tratamientos:

- Referencia 19: 3+7: DNR 50 mg/m²/día x 3 días + ARA-C 100mg/m²/día en infusión continua x 7 días. 3+7+7: como 3+7, añadiendo VP-16 75 mg/m²/día x 7 días. Posteriormente 2 ciclos consolidación, manteniendo la randomización y las dosis, y modificando la duración de los mismos a 2+5 o 2+5+5. Luego mantenimiento durante 2 años con ARA-C y 6-TG.

- Referencia 24: Ambos esquemas asocian DNR 50 mg/m²/día x 3 días y ARA-C 100mg/m²/día x 10 días a: DAE: VP-16 100mg/m²/día x 5 días, o DAT 6-TG 200mg/m²/día x 10 días. Posteriormente 3+8+8 ó 3+8+5 manteniendo dosis y randomización. Luego quimioterapia de intensificación. Luego segunda randomización entre Auto o Alo o Abstención Terapéutica. (ver en apartado de tratamiento postinducción).

UTILIDAD DE LAS CITOQUINAS EN EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Las citoquinas, en particular los factores estimuladores de crecimiento de colonias granulocíticas y granulomonocíticas (G-CSF y GM-CSF), se han utilizado junto a quimioterapia en el tratamiento de inducción. Los posibles efectos en esta fase del tratamiento serían acortar el período de neutropenia con el fin de disminuir la incidencia de infecciones y el uso de antimicrobianos, y por otro lado reclutar las células blásticas en reposo a una fase del ciclo celular en el que serían más sensible al efecto de la quimioterapia, efecto denominado "priming".

En las tablas 12 y 13 se exponen los trabajos al respecto con ambas citoquinas. Como conclusiones podemos admitir que con respecto a la **seguridad**, en ninguno de los trabajos expuestos se observó que la citoquina estimulase el clon leucémico, salvo en un trabajo con GM-CSF³⁸. La reducción del periodo de **neutropenia** ha sido constante, aunque de pocos días, en casi todos los grupos^{35-37,39-50}, tanto si se utilizó la citoquina como priming, o al acabar la quimioterapia. Sin embargo, este periodo más corto se tradujo en una menor incidencia de **infecciones severas** tan sólo en 3 estudios, 2 con GM-CSF^{36,40} y 1 con G-CSF⁴⁸, y en una menor duración de la **fiebre** en un trabajo con G-CSF⁴⁵. El tiempo de **antibioterapia** fue menor en dos trabajos, uno con cada citoquina^{50,45}, y el trabajo que utilizó G-CSF⁴⁵ constató además un descenso en el número de días de **anfotericina B** y días de **hospitalización**. En otro trabajo el uso de GM-CSF³⁶ se asoció a una menor **mortalidad infecciosa**.

El **índice de remisión completa** fue en la mayoría de los grupos similar^{35-37,39-42,44,45,47-50}, en dos trabajos con G-CSF Glicosilado^{43,46} mejoró, (en uno de ellos se observaron menos casos de formas resistentes⁴³), y como contrapartida, el uso de GM-CSF postquimioterapia empeoró las respuestas por un aumento de las formas resistentes en un trabajo³⁸. El inicio antes de la quimioterapia de estos fármacos o "**priming**" no aumenta la eficacia antitumoral, ya que sólo un estudio con GM-CSF ha mejorado la SLE y SG en pacientes menores de 65 años⁵⁰, y otro con G-CSF observó mayor número de recidivas⁴⁷, con una peor SG. La **Supervivencia Global** no se modificó con el uso de CSF, excepto en tres trabajos, dos estudios utilizando GM-CSF^{50,36} en los que el grupo asignado a la citoquina obtuvo mejor SG, y en un estudio en el que el uso de G-CSF la empeoró⁴⁷.

Los efectos secundarios atribuidos habitualmente a estas citoquinas, como síndrome seudogripal o dolores óseos, parecen mayores con GM que

con G-CSF, y entre las diversas formas de GM, parece más frecuente con Molgramostim (Leucomax^R) si bien en un estudio con este fármaco³⁵ los efectos secundarios llevaron a suspender la droga en estudio en una proporción similar en las dos ramas. Sólo en tres trabajos de los quince expuestos se realiza control medular previo al inicio de la citoquina, por lo que no parece obligado realizar un control medular antes de aplicar este tratamiento.

Con todos estos datos, parece adecuado realizar un uso individualizado de ambas citoquinas en la inducción a la remisión completa, tanto en lo que se refiere al control medular previo al inicio del fármaco, como a la elección de algún subgrupo de enfermos en el que se debería indicar desde el inicio.

Tabla 12. Uso de GM-CSF en el Tratamiento de Inducción de LANL.

Autor	Pacientes	Edad (mediana)	Brazos	Día de Inicio	RC (%)	Granulocitos < 500/mm ³ (días)	Infección < Fiebre (días) (%)	Antibióticos (AB) Antifúngicos (AF) (días)	Días de Ingreso	Muerte por Infección (%)	SG (meses)
CALGB ³⁵	386	>60 (69)	GM E.Coli Placebo	8	52 54	15* 17	63% vs 64%	30	28 54	51 10	8
ECOG ³⁶	118	55-70 (64)	GM Yeast Placebo	11**	60 44	11* 14	52% vs 74%*	38	36 23,4	5,8* 4,8*	10,7
GOELAM ³⁷ #	244	55-70 (67)	GM E.Coli Placebo	1	62 61	22* 27			15	18	
EORTC-GIMEMA ³⁸ #	102	15-60 (44)	GM E.Coli Placebo	8	48* 77						
			GM E.Coli- 1 hasta +8	1 hasta +8	72	Sin diferencias	Sin diferencias				Tendencia a peor SG si GM postQT
			GM E.Coli -1	-1	46						
Buchner ³⁹ #	63	16-75 (51)	GM Control	-1	74 82	Se redujo GM-CSF*					
			GM E.Coli Control	8-9	77 76	2 años menos con GM*					
HOVON / SAKK ⁴⁰ #	253	<60 (42)	GM E.Coli -1 hasta +8	-1 hasta +8	84		25% vs 40%* con GM como priming	Sin diferencias	Similar		
			GM E.Coli -1	-1	75						
EORTC / HOVON ⁴¹ #	326	>60	GM E.Coli Control	-1	56 57	Menos con GM*					Sin diferencias
GOELAM ⁵⁰ #	290	55-75 (66)	GM Placebo	1	63 60,5	24* 29	8 vs 10 días 67% vs 72%	AB: 23 vs 25* AF: 11 vs 12		Similar	A 2 años 39 vs 27%. En < 65 mejor*

* p<0,05

** Se efectuó médula ósea de control antes del inicio de GM-CSF

@ Se observaron más casos de LANL Resistente en el grupo que recibió GM tras la inducción.

Estudios que evaluaron también el efecto de "priming".

GM-CSF E.Coli, no glicosilado, es Molgramostim (Leucomax^R), GM-CSF Yeast, glicosilado, es Sargramostim. Las dosis de GM-CSF fueron en todos los casos equivalentes, 5 microgramos/kg/día o 250 microgramos/m²/día.

Tabla 13. Uso de G-CSF en el Tratamiento de Inducción de LANL.

Autor	Pacientes	Edad (mediana)	Brazos	Día de Inicio	RC (%)	Granulocitos <500/mm ³ (días)	Infección % Fiebre (días)	Antibióticos (AB) Antifúngicos (AF) (días)	Días de Ingreso	Muerte por Infección (%)	Supervivencia Global
SWOG42	211	>55 (66)	Filgrastim Placebo	11 ##	41 50	24* 27	8 días 10 días	AB:22 vs 26 AF: similar	29 29	19 14	6 meses 9 meses
AML SG43	173	>65 (71)	Lenogastim Placebo	8	70* 47@	21* 27\$	Ambos	similar		19 20	A1 año 45% vs 40%
Amgen ^{44,45}	521	16-89 (54)	Filgrastim Placebo	8	69 68	20* 25	37% vs 36% 7 vs 8,5 días*	AB:15 vs 18 días* AF: 34% vs 43%*	20 25*	3,5 7	A 3 Años 21% vs 19%
Link ⁴⁶	187	16-76 (52)	Lenogastim Placebo	1	60* 43,6	12,6* 18,2	62,4% vs 57,4%				
MRC-AML 11-1247	803	>15	G-CSF Placebo	8	72 75	14* 17	Similar	Similar	31 33	13 12	A 2 años 44% vs 47%**
JALSG48#	98	13-69	G-CSF Placebo	24 horas tras aplasia medular##	56 36	20* 28	Menos infecciones con G-CSF*				SLE similar
JALSG49#	58	16-66	Filgrastim Placebo	-2	50 37	24* 29	50% vs 43% 11,3 vs 9,6 días				SLE similar

* p<0,05

** Las recidivas fueron 44% en el grupo tratado con G-CSF vs 40% en el grupo placebo (p<0,05).

@ Se observó un descenso de LANL Resistente 13% vs 28% (p<0,05), en el grupo tratado con Lenogastim, así como mayor RC en los pacientes con blastos en día +8.

\$ Se consideraron granulocitos>1.000/mm³.

G-CSF glicosilado es Lenogastim (Granocite^R). G-CSF Yeast, no glicosilado, es Filgrastim (Neupogen^R)

Todos los pacientes padecían Leuonemias Agudas Refractarias o Secundarias. La referencia 49 sólo incluye LANL, y en la referencia 48 se incluye tanto LAL como LANL.

Se efectuó control medular antes del inicio de G-CSF.

Dosis de G-CSF:

- Referencias 43, 44, 45, 46 y 47: 5 microgramos/kg/día.
- Referencias 48 y 49: 200 microgramos/m²/día.
- Referencias 42: 400 microgramos/m²/día.

TRATAMIENTO POST-REMISIÓN

- Consolidación de la remisión completa con HDARA-C
- Tratamiento postremisión con dosis altas de quimioterapia y soporte con progenitores hematopéyicos
- Estudios comparativos randomizados del tratamiento postremisión en LANL
- Tratamiento Postremisión. Propuesta terapéutica

CONSOLIDACIÓN DE LA REMISIÓN COMPLETA CON HDARA-C

Actualmente, con un tratamiento de inducción 3+7 como inducción en LANL, se consigue un alto porcentaje de RC Morfológica, que cuando evaluamos enfermos menores de 60 años, puede llegar a ser del 70-80%^{11,12,13}. No obstante, estas respuestas no se mantienen, recayendo un gran número de enfermos, lo que justifica algún tipo de tratamiento tras conseguir RC. En enfermos menores de 60 años y sin contraindicaciones médicas, es posible aplicar una terapia intensiva postremisión para evitar dichas recaídas. Las posibilidades contemplan un Tratamiento Mieloablatoivo y rescate con Progenitores Hematopoyéticos (TPH) bien autólogos o bien alogénicos, o un tratamiento Quimioterápico Intensivo no mieloablatoivo (QTI). En la tabla 15 se exponen los diferentes trabajos en los que se ha utilizado como quimioterapia intensiva dosis elevadas de ARA-C (HDARA-C).

Si bien antes del trabajo de Mayer²⁹ la utilización de HDARA-C como tratamiento de consolidación en la LANL ya había sido objeto de varios trabajos, de aquel se extrajeron conclusiones importantes que modificaron el tratamiento postremisión. En este trabajo, se trata un grupo considerable de enfermos (1098), afectos de LANL con un esquema 3+7 clásico (el antracíclico fue DNR), con edades comprendidas entre 16 y 86 años, obteniéndose un 65% de RC. Posteriormente, se asignaron los enfermos a recibir cuatro ciclos de tres diferentes modalidades de Intensificación con ARA-C, dos esquemas de infusión continua a dosis diaria de 100 y 400 mg/m² durante 5 días, y un tercero con dosis elevadas de ARA-C (3g/m²/12horas en 3 horas por vía endovenosa, 6 dosis). En la tabla 14 se exponen los resultados de este trabajo.

Tabla 14. Resultados de HDARA-C en la consolidación de LANL según Mayer et al²⁹.

Dosis de ARA-C	SLE a 4 años <60años**	SG a 4 años <60 años	Cumplimiento #	Muerte Tóxica	Ingreso por neutropenia febril
100/m ²	24%	35%	76%	1%	16%
400/m ²	29%	40%	74%	6%	59%
3g/m ²	44%*	52%*	56%	5%	71%

* p<0,05.

** En enfermos mayores de 60 años la SLE fué inferior al 16% en todos los grupos

Porcentaje de pacientes que recibieron el protocolo asignado. La edad influyo en el cumplimiento en el grupo que recibió 3g/m², asi si <60 años lo completan el 62% y si >60 años el 29%.

Estos resultados apoyan el concepto de la existencia de una relación entre la dosis de ARA-C en el tratamiento postremisión y la respuesta en enfermos menores de 60 años afectados de LANL, no siendo eficaces dosis bajas. Un análisis posterior de este mismo trabajo³⁴, comprobó que el potencial curativo de HDARA-C está influenciado por la citogenética, y así la Supervivencia Libre de Enfermedad a los 4 años de estos pacientes era de 84% en el grupo con t(8;21) o inv (16), frente a un 37% para los pacientes con t (15;17) o cariotipo normal, y 24% para el grupo con otras alteraciones citogenéticas.

Es conocido el potencial tóxico de HDARA-C, particularmente a nivel cerebeloso. En este trabajo se observaron como predictores de toxicidad neurológica por HDARA-C la edad superior a 40 años, la creatinemia superior a 1'2 mg/dL y una elevación al triple de la normalidad de la Fosfatasa Alcalina. El riesgo de neurotoxocidad era menor de 1% si no estaba presente ninguno de estos factores o sólo uno, pero aumentaba al 37% si lo estaban dos o más. En edades superiores la toxicidad de HDARA-C es alta sin ningún efecto beneficioso, por lo que su uso no se aconseja.

Como conclusión a los diferentes trabajos que utilizan HDARA-C, podemos decir que las dosis altas de ARA-C son eficaces en pacientes menores de 60 años con buen pronóstico citogenético, disminuyendo cuando la citogenética corresponde a un grupo intermedio³⁴.

Tabla 15. Citarabina a dosis altas como tratamiento de consolidación en la LANL en RC

	Pacientes	Edad (mediana)	ARA-C (g) #	Granulocitos		Mortalidad Tóxica (%)	Recidivas (%)	SLE (mediana)	SG (mediana)
				50.000/mm ³ (días)	Plaquetas < 50.000/mm ³ (días)				
Mayer ^{29,34}	187	16-60 (43)	729 62%			5%		44% a 4 años*	52% a 4 años
Wolf ³⁰	61	7-71 (38)	729 1º ciclo: 100% 2º ciclo: 40% 3º ciclo: 1,6%	1º ciclo: 19 2º ciclo: 21	1º ciclo: 20 2º ciclo: 25	5%	57% a los 8 años	49% a 8 años** (47 meses)	
ECOG ³¹	99	15-65 (31)	36g			En <60 años: 13%		27% a 4 años (8 meses) < 41 años: 30% (13 meses)	33% a 4 años (20 meses) < 41 años: 43% (37 meses)
Harrousseau ³²	57	13-65 (44)	24g 74%	1º ciclo: 18 2º ciclo: 14	1º ciclo: 19 2º ciclo: 12	1º ciclo: 5% 2º ciclo: 2%		40% a 5 años	
Schiller ³³	123 (48)	16-84	24-32g 1º ciclo: 88% 2º ciclo: 64% 3º ciclo: 19%			1º ciclo: 8% 2º ciclo: 3% 3º ciclo: 10%	69% a 5 años <45 años: 62% (21,6 meses)	26% a 5 años (12,8 meses) <45 años: 35% (24 meses)	33% a 5 años (24 meses) < 45 años: 49%

* SLE a 4 años (y mediana) según citogenética³⁴: 84% para el grupo con t(8;21) o inv(16), (no alcanzada), 37% para el grupo con t(15;17) o cariotipo normal (19 meses), y 24% para el grupo con otras alteraciones o grupo desfavorable (14 meses).

** SLE a 8 años según la edad: < 25 años 83%, 25-40 años 50%, >45 años 23%. Según se reciban 1 ó 2 ciclos 44% vs 60%.

Se expresa la dosis total teórica de ARA-C según el protocolo preestablecido, así como el porcentaje de pacientes que recibieron todo el tratamiento.

Tratamientos. Dosis en mg/m²/día x n° días, excepto cuando se especifica otra dosis para ARA-C en el texto.

- Referencia 29: 4 ciclos cada 28-35 días de ARA-C 3g/m²/ev/12h en 3 horas los días 1,3,5. Luego 4 ciclos de DNR 45x1 + ARA-C 100x5.

- Referencia 30: 1-3 ciclos de ARA-C 3 g/m²/ev/12h x6 días + DNR 30x3.

- Referencia 31: 1 ciclo de ARA-C 3 g/m²/ev/12h x 4 días + M-AMSA 100x3. 2º ciclo: mini-BEAC.

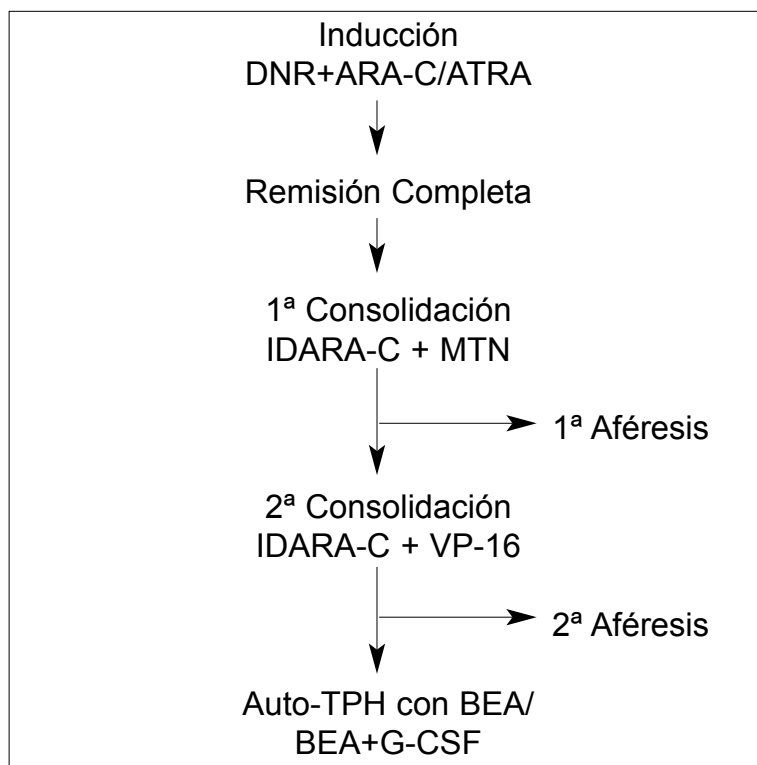
- Referencia 32: 1º ciclo: ARA-C 3 g/m²/ev/12h x 4 días + DNR 45x3 ó ARA-C 2 g/m²/ev/12h x 4 días + MTN 10x3.

- Referencia 33: - 1º ciclo: ARA-C 3 g/m²/ev/12h x 4 días + DNR 45x3 + ARA-C 200x7, ó MTN 10x3 + VP-16 200x5.
- 2º ciclo: DNR 45x3 + ARA-C 200x7, ó MTN 10x3 + VP-16 200x5.
- 3º ciclo: ARA-C 2 g/m²/ev/12 h x 4 días + DNR 45x3.

TRATAMIENTO POSTREMISIÓN CON DOSIS ALTAS DE QUIMIOTERAPIA Y SOPORTE CON PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Gondo et al⁵¹ publicaron los resultados obtenidos sobre 60 pacientes afectos de LANL de novo, de unas edades comprendidas entre 13 y 66 años (mediana de 40.5) con el tratamiento expuesto en la figura 1.

Figura 1. Esquema de Tratamiento según Gondo et al⁵¹.



El tratamiento de inducción se efectuó con un régimen 3+7 clásico, o con Acido All-Trans-Retinoico en la variedad FAB M3. Las dos consolidaciones se efectuaron con ARA-C a una dosis de 500 mg/m² cada 12 horas durante 6 días en cada una, lo que supone una dosis total de 12 gramos de ARA-C, junto con MTN (7 mg/m²/día durante 3 días) en la primera, o VP-16 (100 mg/m²/día durante 5 días) en la segunda. Tras cada consolidación se recogieron progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, durante la recuperación granulocítica, en ocasiones con Filgastrim.

El acondicionamiento se efectuó con el régimen BEA en 13 pacientes, que está compuesto de Busulfan (4mg/kg/po/día entre los días -8 a -5), VP-16 (20 mg/kg/ev/día los días -4 y -3 en infusión continua), y HDARA-C (3g/m²/12horas, los días -3 y -2 en dos horas), y con BEA + G-CSF en 47 pacientes que asociaba a la quimioterapia descrita la citoquina (a dosis de 5 microg/kg entre los días -14 a -8, 10 microg/kg los días -7 y -6, 20 microg/kg los días -5 y -4), y ARA-C (100mg/m² entre los días -12 a -6 en infusión continua).

Los progenitores hematopoyéticos que se utilizaban eran los recogidos tras la 2ª aféresis, y sólo si no había suficientes CFU-GM ($<1 \times 10^5/\text{kg}$) en ella, se utilizaba también la primera. 18 pacientes recibieron G-CSF desde el día 1 hasta la recuperación granulocítica.

No se registraron fallos de prendimiento, y los tiempos para la recuperación hematológica fueron de 15 días para obtener una cifra de granulocitos de $500/\text{mm}^3$, y 24 días hasta unas plaquetas superiores a $20.000/\text{mm}^3$.

Los resultados antitumorales dependieron de la situación de la enfermedad antes del procedimiento, así de los 60 pacientes, 42 estaban en primera RC (RC1), 9 en segunda o tercera, y 9 en recaída. La SLE a 3 y 5 años en los pacientes en RC1 fue 78.6% y 70.7%, contabilizándose 9 recaídas (21%), 8 de ellas en el primer año. La mediana desde la RC1 al TPH fue de 5 meses, y la SLE a 5 años para 20 pacientes trasplantados más de 6 meses tras RC1 fue 90.9%, frente a 43.5% ($p < 0.05$) para 22 trasplantados antes de 6 meses tras RC1. De estos 42 pacientes trasplantados en RC1, 17 tenían citogenética favorable como $t(8;21)$, $inv(16)$ o $t(15;17)$, la SLE a los 5 años para este grupo fue 93.3%, frente a 55.6% ($p = 0.06$) para el grupo con un cariotipo diferente. La SLE a 3 años para pacientes en RC superior a la primera fué de 29.6%, y del 11% para los enfermos en recaída. Fueron variables que afectaron a la SLE la edad, el estado de la enfermedad previo al TPH, y el número de ciclos para alcanzar RC.

Este trabajo presenta como idea la posibilidad de recoger los progenitores hematopoyéticos no tras la inducción, sino habiendo aplicado uno o dos ciclos de quimioterapia de consolidación con DIARA-C, intentando conseguir un efecto de purga in vivo, con buenos resultados y con muy escasa toxicidad.

ESTUDIOS COMPARATIVOS RANDOMIZADOS DEL TRATAMIENTO POSTREMISIÓN EN LANL

Actualmente, con un tratamiento de inducción 3+7 como inducción en LANL, se consigue un alto porcentaje de RC Morfológica, que cuando evaluamos enfermos menores de 60 años, puede llegar a ser del 70-80%^{11,12,13}. No obstante, estas respuestas no se mantienen, recayendo un gran número de enfermos, lo que justifica algún tipo de tratamiento tras conseguir RC. En enfermos menores de 60 años y sin contraindicaciones médicas, es posible aplicar una terapia intensiva postremisión para evitar dichas recaídas. Las posibilidades contemplan un Tratamiento Mieloablatoivo y rescate con Progenitores Hematopoyéticos (TPH) bien autólogos o bien alogénicos, o un tratamiento Quimioterápico Intensivo no mieloablatoivo (QTI). Estas modalidades han sido objeto de 4 trabajos comparativos, que se discuten a continuación y se resumen en las tablas 16 y 17.

Diseño de los estudios randomizados

Dichos trabajos presentan un diseño diferente entre sí, lo que hace interpretar los diferentes resultados con cautela. En primer lugar, en los 4 trabajos, a los pacientes con un donante HLA compatible se les ofrece como primera opción un Alo-TPH (o "randomización genética"), siendo el resto de enfermos distribuidos de modo aleatorio entre QTI o Auto-TPH. Los pacientes que reciben un tratamiento mieloablatoivo, son acondicionados en todos los trabajos con regímenes clásicos que combinaron Ciclofosfamida con Radioterapia Corporal Total^{26,27,28} (CFM+TBI), o con Busulfan^{25,26,27,28} (BUCY-2 o BUCY-4). La edad no fué motivo para contraindicar un Alo-TPH, a pesar de incluir pacientes hasta 50 ó 60 años de edad, a excepción del grupo GOELAM²⁷ que sólo incluyó pacientes hasta 40 años para Alo-TPH.

Antes de la randomización, y tras la RC, todos los pacientes reciben un tratamiento de consolidación (ver tabla 16), a excepción del grupo asignado a Alo-TPH en el grupo GOELAM²⁷. Dicho tratamiento difiere, desde un 2+5 clásico en el trabajo de Cassileth²⁵, ARA-C a dosis que podríamos considerar intermedias en los trabajos MRC-AML10²⁶ y EORTC-GIMEMA²⁸, o altas dosis de ARA-C en el grupo francés GOELAM²⁷ (excepto el grupo asignado a Alo-TPH).

Las dosis altas de ARA-C (HDARA-C) son fundamentales en el tratamiento postremisión de la LANL, y de hecho todos los trabajos las utilizan,

pero a dosis y en momentos diferentes. En los trabajos de Cassileth²⁵ y EORTC-GIMEMA²⁸, HDARA-C constituye uno de los brazos de randomización a dosis de 36 g/m² y 16 g/m² respectivamente, mientras que en los otros grupos todos los pacientes las reciben, 24 g/m² en GOELAM²⁷ (salvo grupo Alo-TPH) y 6 g/m² en el grupo MRC-AML10²⁶ inglés.

Los precursores hematopoyéticos utilizados proceden en todos los casos de médula ósea, no se utilizaron citoquinas para acortar el periodo de aplasia postquimioterapia en ninguno de los grupos, y los precursores autólogos se manipularon con perfosfamida sólo en un trabajo²⁵.

El análisis en todos los trabajos se realizó según el grupo de tratamiento al que fueron asignados los pacientes, independientemente de que lo recibiesen o no en su totalidad ("análisis por intención de tratamiento"). Tres de estos trabajos estudiaron el efecto de una quimioterapia intensiva frente a un tratamiento mieloablativo^{25,27,28}, mientras que en el estudio MRC-AML10²⁶ inglés, todos los enfermos recibieron un tratamiento quimioterápico intensivo y los grupos a comparar fueron mieloablación con soporte frente a abstención terapéutica (intentado demostrar el valor de un Alo o Auto tras recibir 4 ciclos de QTI).

Resultados de los estudios randomizados

Algunas conclusiones fueron idénticas en los 4 trabajos, y así, tras RC, sólo el 50-70% de los pacientes se randomizan. Además, tras randomizarse, no todos los pacientes completaron el tratamiento asignado, siendo el grupo asignado a un Auto-TPH el que tuvo más problemas para completar el tratamiento, salvo en el estudio GOELAM²⁷. En los trabajos que se analizó, el tiempo desde RC hasta el inicio del tratamiento en estudio fué menor cuando se utilizó QTI.

La mortalidad tóxica fué menor en todos los trabajos con QTI, Auto-TPH quedó en una posición intermedia, y en los trabajos que analizan Alo-TPH este provocó la mayor tasa de muertes tóxicas. Este mismo orden se relacionó con un descenso progresivo de las recaídas.

Con un seguimiento entre 3 y 5 años, la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) demostró diferencias entre grupos en dos trabajos. Así, en el trabajo MRC-AML10²⁶ el grupo al que se añadió Auto-TPH presentó mejor SLE que el grupo asignado a abstención tras QTI. Por otra parte, fué mejor un tratamiento mieloablativo que la QTI en el grupo EORTC-GIMEMA²⁸. Cassileth et al.²⁵ y el grupo GOELAM²⁷ no observan diferencias entre QTI o TPH.

También al analizar la Supervivencia Global (SG) encontramos resultados dispares entre los trabajos. Cassileth et al²⁵ observan una SG mayor en el grupo asignado a QTI frente a cualquier modalidad de mieloablación, sin encontrar diferencias entre estas dos últimas opciones. En los otros tres trabajos no hubo diferencias en cuanto a SG entre los diversos grupos, si bien al valorarla tras los 2 primeros años, MRC-AML10²⁶ sí observa un efecto beneficioso del Auto-TPH frente a la abstención terapéutica.

Comentario a los resultados de los estudios randomizados

El análisis por intención de tratamiento de estos trabajos refleja lo que sucede en la práctica diaria. Algunos pacientes no inician el tratamiento postremisión previsto, y cuando lo inician no todos lo finalizan. Esto condiciona una selección no controlada de pacientes. Por otra parte, es frecuente que el tratamiento con TPH se postponga más que una QTI intensiva, lo que podría modificar en alguna medida SG y SLE. Por último, parece clara la asociación entre toxicidad o recaídas y las diferentes modalidades, sin olvidar también las secuelas a largo plazo de un tratamiento mieloablativo, que no se mencionan en los trabajos.

Los trabajos de Cassileth et al²⁵ y del Grupo EORTC-GIMEMA²⁸ son parecidos en cuanto al diseño, y sin embargo las conclusiones son bien diferentes. Los autores han querido explicar estas diferencias en la dosis de ARA-C utilizada, que quizás fuese subóptima en el grupo EORTC-GIMEMA²⁸ (16 g/m² frente a 36 g/m²). La adición de TPH a HDARA-C que utiliza el grupo MRC-AML10²⁶ podría ser el único tratamiento que mejorase la SG, pero no está claro que todos los grupos de edad o de riesgo definido por otros factores como la citogenética se beneficiaran de modo uniforme de esta estrategia; hay que hacer notar además que el 26% de los pacientes en este trabajo son menores de 15 años. El grupo francés GOELAM²⁷ postula una ventaja terapéutica en la administración rutinaria de HDARA-C a todos los pacientes con posterior adición de M-AMSA y VP-16, fármacos con demostrada actividad antitumoral en LANL.

Para concluir, parece claro que un tratamiento mieloablativo tiene un mayor efecto antileucémico que la QTI, a costa de provocar una toxicidad mayor, particularmente cuando aquel es alogénico. Si además se tiene en cuenta que, por diversas razones, los enfermos que recaen tras TPH se rescatan peor, es difícil señalar como mejor para todos los casos de LANL cualquiera de las opciones antes tratadas.

En el futuro próximo, los cambios en el tratamiento de la LANL tras la Remisión Completa vendrán por diversos caminos. Entre estos, podemos mencionar los intentos en aumentar el número de enfermos que acceden a un tratamiento mieloablatoivo, o en mejorar la seguridad de los mismos (con progenitores hematopoyéticos de sangre periférica o citoquinas para acortar la aplasia, o con una mejor profilaxis de la Enfermedad Injerto Contra Huesped en el caso del Alo-TPH). De modo paralelo, se definirán grupos de enfermos que presenten buen pronóstico según parámetros conocidos (edad o alteraciones citogenéticas), y se identificarán otros (como la aplicación de la Enfermedad Mínima Residual en la detección precoz de recidivas), en los que HDARA-C podría ser el tratamiento postremisión de elección, reservando progenitores hematopoyéticos recogidos tras la primera RC para el rescate de las eventuales recaídas.

Tabla 16. Tratamiento postremisión en LANL. Quimioterapia Intensiva vs Mieloablación. Diseño.

Autor	Pacientes	Edad (años)	Inducción*	RC (%)	Consolidación**	Randomización***
Cassileth ²⁵	740	16-55	IDA+ARA-C	70	IDA+ARA-C&	Alo-TPH ARA-C 3g/m ² /ev/12h x 12 dosis Auto-TPH (purga in vitro)
MRC-AML10 ²⁶	1856	0-55	DAT o DAE#	81	MACE MidAC&	Alo-TPH Abstención Terapéutica Auto-TPH
GOELAM ²⁷	508	15-50	IDA o RBZ +ARA-C#	73	M-AMSA + ARA-C& HDARA-C + IDA/RBZ	Alo-TPH (sólo en < 40 años) M-AMSA 150 mg/m ² /día x 5 días VP-16 100 mg/m ² /día x 5 días Auto-TPH
EORTC-GIMEMA ²⁸	941	10-59	DNR+ARA-C	66	DIARA-C + M-AMSA&	Alo-TPH ARA-C 2 g/m ² /ev/12h x 8 dosis DNR 45 mg/m ² /día x 3 días Auto-TPH

No hubo diferencias entre las diversas modalidades del tratamiento de inducción.

& Se destaca el último tratamiento recibido por aquellos pacientes que reciben un Alo-TPH.

* Inducción (mg/m²/día x n°días):

- Referencia 25: IDA 12x3 + ARA-C 100x7, 1 ciclo o 2 si no se consigue RC.
- Referencia 26: DNR 50x3 +ARA-C 100x10 + si DAE: VP-16 100x5, o si DAT: 6-TG 200x10, 1 ciclo. Luego 1 ciclo 3+8+8 ó 3+8+5, manteniendo dosis y randomización.
- Referencia 27: IDA 8x5 o Rubidazona (RBZ) 200x4 + ARA-C 200x7, 1 ciclo. Si no RC, un ciclo 2+3, manteniendo dosis y antracídico previo.
- Referencia 28: DNR 45x3 + ARA-C 200x7, 1 ciclo o dos en caso de no conseguirse RC.

** Consolidación (mg/m²/día x n°días):

- Referencia 25: IDA 12x2 + ARA-C 100x5, 1 sólo ciclo.
- Referencia 26: MACE: M-AMSA 100x5 + ARA-C 200x5 + VP-16 100x5, 1 ciclo. Luego 1 ciclo de MidAC: MTN 10x5 + ARA-C 1g/m²/ev/12h x 6 dosis.
- Referencia 27: M-AMSA 150x1 + ARA-C 100x5 (subcutáneo), 1 ciclo. HDARA-C 3g/m²/ev/12h x 8 dosis + IDA 10x2 ó RBZ 200x2
- Referencia 28: DIARA-C 0.5-1g/m²/ev/12h x 12 dosis + M-AMSA 120x, 1 ciclo.

*** Randomización: Se expone el tratamiento de Acondicionamiento previo al TPH. La Quimioterapia intensiva se expone directamente en la tabla.

- Referencia 25: En todos los casos BUCY4: Busulfan 1mg/kg/por6h (días 9 a 6) + Cidofosfárida (CFM) 50 mg/kg/ev/día (días 5 a 2). Los precursores autólogos se purgaron con perfosfárida
- Referencia 26: CFM 120 mg/kg en 2 días, junto a alguna modalidad de Radioterapia Corporal Total (TBI) en adultos, y a Busulfan 16 mg/kg en 4 días en menores de 2 años(BUCY2).
- Referencia 27: No fué homogéneo, y consistió en BUCY-2, BUCY-4 ó CFM+ TBI.
- Referencia 28: CFM 60 mg/kg/día x 2 días en todos los casos asociado a Busulfan 4 mg/kg/día x 4 días o TBI en una o varias fracciones.

Tabla 17. Tratamiento postremisión en LANL. Quimioterapia Intensiva vs Mieloablación. Resultados.

Autor	Pacientes randomizados tras RC (%)	Intensificación	Pacientes que reciben el tratamiento tras randomización (%)	Semanas desde RC a Tratamiento (mediana)	Mortalidad Tóxica (%)	Mediana de seguimiento (años)	Recadas (%)	SLE (%) ^{\$\$}	SG (%) ^{\$\$}
Cassileth ²⁵	66	Alo-TPH ARAC 3g/m ² /ev/12h x 12 dosis Auto-TPH (purga in vitro)	81 91 54	14.1 12.4* 14.6	21 3 14	4 (0.83-7.1)	29 61 48	43 35 35	46 52* 43
MRC-AML10 ²⁶	50	Alo-TPH Abstención Terapéutica Auto-TPH	94 66		4 12		58 37	40 53*	45 57 [§]
GOELAM ²⁷	69	Alo-TPH (sólo en <40 años) M-AMSA 150 mg/m ² /día x 5 días VP-16 100 mg/m ² /día x 5 días Auto-TPH	83 91 87	9.7 13 15.2*	22 3 6.5	5.2 (1.9-8.6)	37 55 45	44 40 44	53 54 50
EORTC-GIMEMA ²⁸	68	Alo-TPH ARA-C 2 g/m ² /ev/12h x 8 dosis DNR 45 mg/m ² /día x 3 días Auto-TPH	86 83 74	15 10 14	17 7.1 9	3.3	24 57 40	55 30* 48	59 46 56

* p < 0.05

SG mejor para QT que para TPH. No diferencias en la SG entre las dos modalidades de TPH.

SLE mejor con Auto-TPH que con QT (p= 0.05), incluso en menores de 45 años (p= 0.04)

\$. Existe una diferencia significativa en la SG si se valora a partir del segundo año de seguimiento (p= 0.006) a favor del grupo Auto-TPH.
[§]: SLE y SG valorada a 4 años en Referencias 25, 27 y 28, y a 7 años en Referencia 26.

TRATAMIENTO POSTREMISIÓN. PROPUESTA TERAPÉUTICA

Como **propuesta terapéutica** se propone basar la decisión de esta fase del tratamiento en los hallazgos citogenéticos estratificándolos según Grinwade⁵, que identifica 3 grupos de riesgo (ver tabla 5), tras una inducción común.

TABLA 5. Grupos de riesgo citogenético⁵.

Grupo de Riesgo	Alteración	Comentario
Favorable	t(8;21) t(15;17) inv(16)	Solas o junto a otras alteraciones cromosómicas.
Intermedio	Normal +8 +21 +22 del(7q) del(9q) Alteración en la banda 11q23 Resto de alteraciones numéricas o estructurales	Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas. Carencia de alteraciones adicionales favorables o adversas.
Adversas	-5 -7 del(5q) Alteración 3q Cariotipo complejo	Sólas o unidas a una alteración de riesgo intermedio o de riesgo alto.

En todos los grupos de riesgo citogenético tras la RC se realizará un **Tipaje HLA precoz** junto a un ciclo de consolidación 2 + 5.

Para aquellos pacientes incluidos en el **Grupo de Pronóstico Favorable**, se propone utilizar un tratamiento de intensificación con 4 ciclos de HDARA-C según el esquema de Mayer²⁹, y además preservar progenitores hematopoyéticos recogidos tras 2 ciclos, para utilizar en una eventual recaída, (ver figura 2). Los pacientes con LANL-M3 no se incluirán en este tratamiento.

Para el resto de pacientes que incluiría a los **Grupos Intermedio y Adverso**, tras la remisión completa se aplicaría el esquema de intensificación propuesto por Gondo⁵¹ a todos los pacientes, a excepción de aquellos menores de 40 años y con donante HLA compatible, a los que tras la primera intensificación de este grupo, se les incluiría en un programa de Alo-TPH, (ver figura 3).

Estas propuestas se resumen en las figuras 2 y 3 de la página siguiente.

Figura 2. Tratamiento de la LANL de pronóstico citogenético favorable según Grinwade (Ref 5)

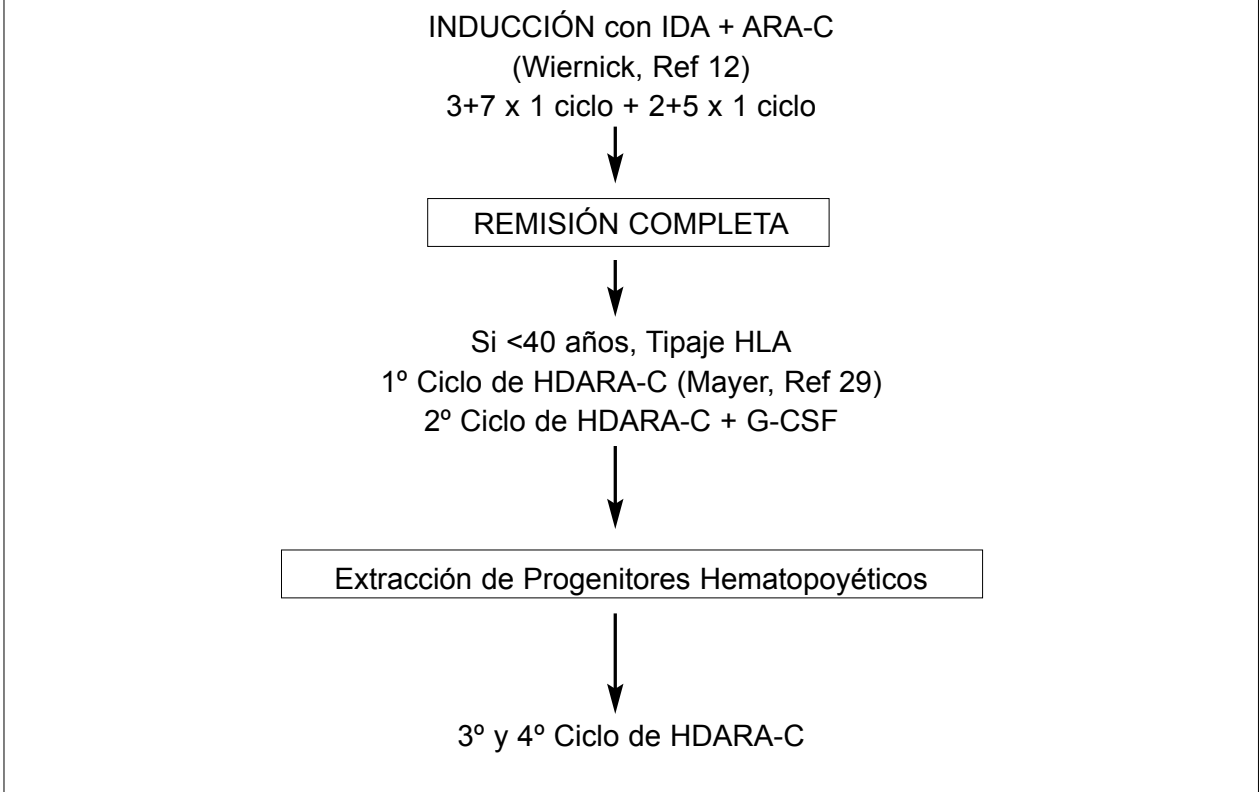
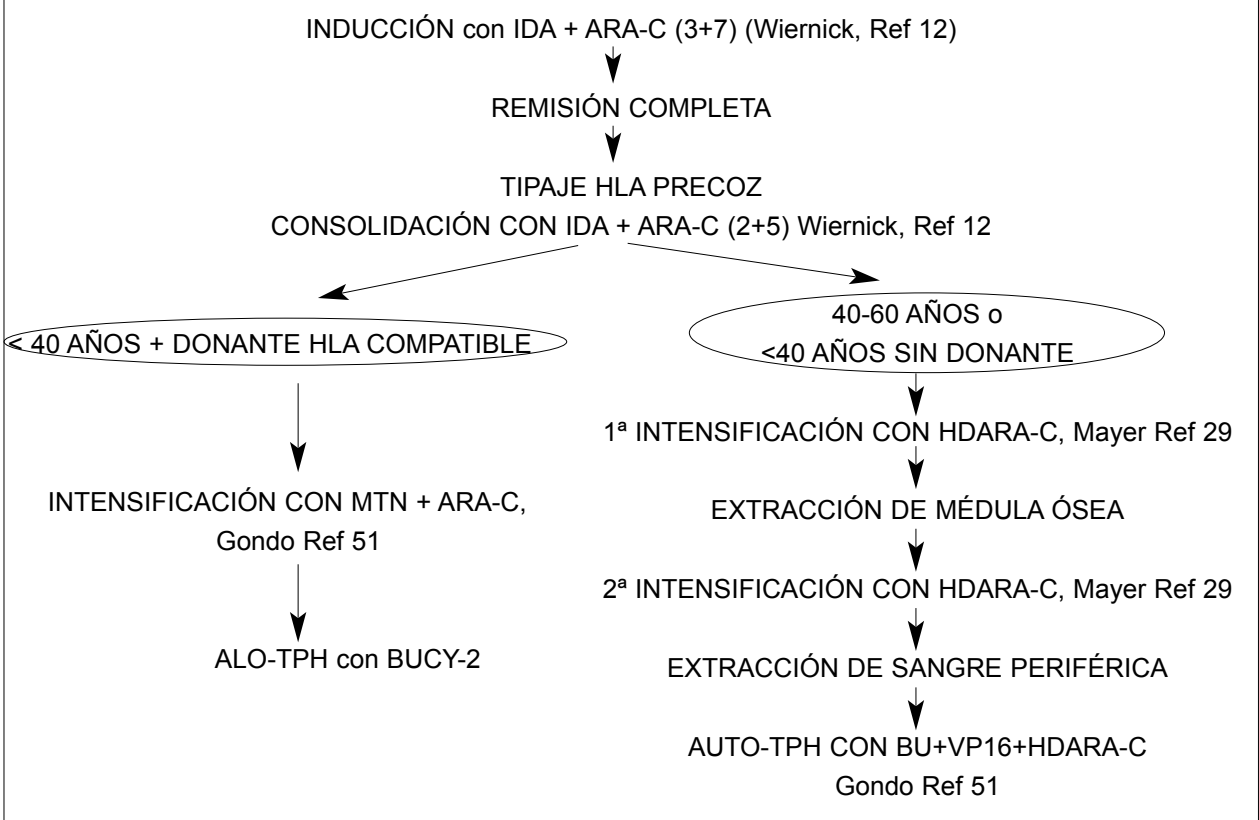


Figura 3. Tratamiento de la LANL de pronóstico citogenético intermedio o adverso según Grinwade (Ref 5)



TRATAMIENTO DE OTRAS SITUACIONES ESPECIALES

- Tratamiento de la LANL del anciano
- Tratamiento de la LANL secundaria
- Tratamiento de la LANL refractaria o en recaída

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA DEL ANCIANO^{56,57}

La LANL es una enfermedad propia del anciano y más de la mitad de los enfermos se diagnostican por encima de los 60 años. La edad es uno de los factores pronósticos adversos más importantes, y el tratamiento en el anciano no está establecido. Existen indicios de que la LANL en el anciano podría ser una enfermedad diferente, pero no existe una clara barrera para definir a un enfermo como anciano, más bien se observa en edades superiores a los 50 años un descenso progresivo y lineal de la consecución de RC. Hasta 60 años se consigue RC en el 70% de los casos, mientras que en edades superiores estas cifras disminuyen progresivamente al 52% entre 60-69 años, 39% entre 70-75 años, y 22% en edades superiores a 75 años. Tratamientos intensivos como la intensificación con soporte de progenitores hematopoyéticos, o las dosis altas de ARA-C se han limitado a los enfermos menores de 60 años, por lo que se podría considerar esta edad como límite para definir una LANL del anciano.

En la LANL del anciano se acumulan factores desfavorables relacionados con el huesped (enfermedades asociadas, y mayor incidencia de toxicidad hematológica y extrahematológica con la QT), y con aspectos biológicos propios de la clona leucémica (aumento de cariotipos desfavorables, mielodisplasia asociada o resistencia a multidroga), lo que explica el aumento de toxicidad y de resistencias. Por ello, se debe sopesar el beneficio del tratamiento y su toxicidad, y este debe ser siempre individualizado.

Los trabajos aleatorizados en pacientes ancianos se exponen en la tabla 18. En este grupo de pacientes, estos trabajos son escasos, ya que con frecuencia se produce una exclusión de casos debido a preferencias del médico responsable, o al estado general del paciente. Según un estudio de la EORTC⁷⁰, un tratamiento conservador con soporte y quimioterapia citorreductora sintomática consigue malos resultados, con un tiempo de ingreso similar a un tratamiento más agresivo, y con una menor supervivencia. Con un régimen 3 + 7 clásico, se obtiene un 40-50% de RC en mayores de 60 años, con un 30% de muertes durante la inducción. Este tipo de inducción podría ser de elección en menores de 70-75 años con buen estado general y sin enfermedades asociadas, particularmente en caso de una citogenética favorable y en ausencia de mielodisplasia asociada. Los pacientes con mal estado general o con citogenética desfavorable deberían considerarse para un tratamiento menos agresivo, con el objeto de mejorar las citopenias en vez de conseguir la RC. Es importante identificar los pacientes con LANL Smoldering, que deberán recibir tratamiento de soporte exclusivamente. El uso de citoquinas y la comprensión de los mecanismos de resistencia a multidroga podrían ser los próximos puntos para mejorar el pronóstico en este grupo de LANL.

Algunos pacientes mayores presentan escasos síntomas y una supervivencia prolongada, lo que se denomina **LANL Smoldering**. La incidencia de esta forma puede ser escasa, quizás menor al 5%, y se caracteriza por presentar un estado general conservado al diagnóstico, sin leucocitosis y escasa blastosis en sangre periférica, plaquetas mantenidas, baja infiltración blástica en médula, y sobre todo, una menor incidencia de cariotipos anormales y un crecimiento in vitro lento. Este término se ha asociado al de **LANL Hipoplástica**, definida por una celularidad en la biopsia medular inferior al 30%, que cumple el resto de criterios de LANL en el mielograma, y que se presenta en edades avanzadas con citopenias y escasos blastos en sangre periférica, que aumentan de forma lenta.

Como **propuesta terapéutica**, para este grupo de enfermos con LANL y más de 60 años de edad se plantea un tratamiento individualizado a cada caso, y en caso de iniciar tratamiento, aplicar los protocolos de inducción descritos para los adultos (3 + 7 con IDA+ARA-C¹²), y como intensificación aplicar el esquema de Mayer²⁹ con HDARA-C, o modificarlo aplicando 4 ciclos de ARA-C a dosis de 1,5g/m²/12horas en 3 horas por vía endovenosa³⁶, en los días 1º, 3º y 5º, repitiendo los ciclos cada 35 días, y cuando por las características del paciente, se decida un tratamiento más intensivo, aplicar el esquema de Gondo⁵¹ que se exponen en la figura 1 de la página 21, o modificar el acondicionamiento para el TPH de este grupo y utilizar BAVC⁷⁵.

Tabla 18. LANL en el anciano. Tratamiento de inducción. Estudios randomizados

Autor	Pacientes	Edad (mediana)	Brazos**	RC (%)	Resistencia (%)	Muerte aplasia(%)	SLE (%) mediana	SG (%) mediana
Löwenberg ⁷⁰	60	65	QT inducción ^{&} "Wait and See"	58 0				A2,5a: 13% vs 0%* 21 vs 11 sem*
Buchner ⁵²	340	60-83 (66)	DNR 30mg/m ² DNR 60 mg/m ²	52 vs 45* >65a: 52 vs 32*		20 31*	22% 17%	25% 24%
Lowenberg ⁵³	489	61-88 (68)	DNR MTN	38 46	47 32*	15 21	a 5 años: 8% vs 8%	a 5 años 6% vs 9%
Feldman ⁵⁴	54	60-83 (70)	MTN 3 + 5 MTN 1 + 5	42 57	23 34	30 11	5 meses 7 meses	
Reiffers ⁵⁵	241	55-75	IDA DNR	68 vs 61 <65a: 83 vs 58*	11,5 24*		Similar >65a: 64% vs 28% días*	328 días 273 días
ECOG ³⁶	118	55-70 (64)	GM Yeast Placebo	61 44		5,8* 23,4#	a 1 año: 42% a 2 años: 25%	10,7* 4,8

* p < 0,05

** Tratamientos:

Referencia 70: QT inducción: 1 ó 2 ciclos de DNR+VCR+ARA-C para conseguir RC, y luego 1 ciclo adicional. "Wait and See": Soporte hemoterápico, y HDX o ARA-C como tratamiento sintomático en caso de clínica por progresión leucémica.

Referencia 52: Inducción y consolidación con TAD, con dos dosis diferentes de DNR. Luego Mantenimiento durante 3 años.

Referencia 53: Inducción 3 + 7 con ARA-C 100 mg/m²/d x 7d, junto con DNR 30 mg/m²/d vs MTN 8 mg/m²/d, ambos 3 días. Tras RC nuevo ciclo, y nueva Randomización entre 8 ciclos de ARA-C 10 mg/m²/sc/12h x 12 d cada 6 sem vs Abstinencia Terapéutica##.

Referencia 54: Inducción con HDARA-C (3g/m²/d x 5d) junto a MTN 12 mg/m²/d x 3 d o MTN 80 mg/m²/d x 1 d, sin tratamiento posterior.
Referencia 55: Inducción 3 + 7 con ARA-C 100 mg/m²/d x 7 d, junto a IDA 8 mg/m²/d x 5d o DNR 50 mg/m²/d x 3d. Luego Consolidación con ARA-C 50 mg/m²/sc/12h x 5 d, junto a MTN 8 mg/m²/d x 3 d o DNR a 30 mg/m²/d x 3 d, según la randomización inicial. Mantenimiento durante 2 años.
Referencia 36: Inducción con DNR 60 mg/m²/d x 3d y ARA-C 100 mg/m²/d x 7d, 1 ó 2 ciclos. Luego HDARA-C 1,5 g/m²/12h x 6 d. Ambas fases de tratamiento tenían dos grupos objeto de estudio comparativo con o sin GM-CSF.

Muertes debidas a infección.

De los pacientes que entraron en RC, 74 fueron tratados con ARA-C a dosis bajas, con una SLE a 5 años de 13% vs 7% en 73 pacientes no tratados (p=0,006). La SG a 5 años fue similar. 18% vs 15%, (p=0,29).

& El porcentaje mediana de días que los pacientes estuvieron ingresados fue 55% vs 50% en el grupo QT y "Wait and See" respectivamente.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA SECUNDARIA

Es conocido que varios agentes pueden inducir una LANL, denominadas LANL Secundarias (LANL2^a). En la tabla 19 se exponen aquellos agentes conocidos como inductores de esta enfermedad, y las características clínicas y citogenéticas.

Tabla 19. Características de las LANL secundaria

	Citogenética	SMD	FAB	Latencia	Respuesta a la inducción	Supervivencia a largo plazo	Fármacos
Alquilantes	del(5q), -5 del(7q), -7	Si	Clasificación difícil	5-7 años	mala	mala	Melfalan, mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, carmustina, lomustina, semustina, procarbazona, dacarbazina, mitolactol
Inhibidores de topoisomerasa II	11q23 21q22	no	M4 o M5 A veces M1, M2 o LAL-L1	0,5-5 años	buena	mala	Etoposido, teniposido, actinomicina D, doxorubicina, 4 epidoxorrubicina, mitoxantrone
Miscelanea	t(15;17) inv(16)	no	M3 M4Eo	2-3 años <3 años	buena	buena	Bimolane

SMD: Síndrome mielodisplásico. FAB: Clasificación Franco-Americano-Británica.

La filosofía del tratamiento de los SMD de alto riesgo es similar al de una LANL. **De Witte**⁵⁸ trató con un esquema 3 + 7 con IDA + ARA-C a 51 pacientes con LANL 2^a o SMD, obteniendo un 52% de RC (63% si LANL2^a), con un 8% de muertes tóxicas y un 38% de resistencias. Posteriormente se aplicó un ciclo 1 + 7 y un mantenimiento con ARA-C subcutánea, excepto en 7 pacientes sometidos a TPH. La SG mediana fue 14 meses y la SLE 11 meses, mejores para aquellos pacientes con cariotipo normal frente a alteraciones cromosómicas (33% vs 8% a 2 años, p=0.002). En este mismo sentido, el **EBMT** ha utilizado en 197 pacientes con SMD o LANL2^a un esquema en el que se combinan IDA, ARA-C Y VP-16 (**ICE**) en la inducción, con una consolidación posterior con DIARA-C y MTN. Los pacientes en RC eran luego asignados a Alo-TPH si tenían donantes disponibles, o Auto-TPH. Se consiguieron un 54% de RC, un 14% de muertes tóxicas y un 21% de formas resistentes⁵⁹. En el grupo Auto se observó una mayor rapidez en el prendimiento cuando se utilizaban progenitores de sangre periférica⁶¹ (mediana de días para granulocitos >500/mm³ 25 días vs 52 días). Si bien todos los grupos citogenéticos obtuvie-

ron similares cifras de RC, los grupos favorable e intermedio obtuvieron cifras de SG, SLE y Recaídas mejores que el grupo de citogenética adversa⁶⁰, por lo que el factor pronóstico del cariotipo se mantiene a pesar de procedimientos intensivos como TPH, en la totalidad del grupo la SG a 3 años fue 37% (cariotipo no adverso 52% vs 28% si cariotipo adverso), y la SLE 32% (52% vs 22%), y Recaídas (28% vs 76%).

Varios grupos han reportado trabajos en LANL Secundaria (LANL2^a) y SMD que han sido sometidos a un TPH, que se presentan en la Tabla 20. Los grupos utilizan esquemas que asocian la ciclofosfamida con busulfan o Radioterapia corporal total. La **situación previa al TPH** influyó en el pronóstico de las LANL2^{a62,65}, por lo que se recomienda conseguir la mejor de las respuestas en estos pacientes previamente al procedimiento, pero no parece que un tratamiento previo al TPH en los SMD mejore los resultados⁶², por lo que estos pueden ser sometidos a intensificación directamente. Otra variable importante que influye en el pronóstico es la **clasificación FAB**, y así parece que los SMD con exceso de blastos o LANL2^{a62,63,67} conllevan un pronóstico peor que infiltraciones menores. La **edad** también se ha revelado como un factor de relevancia pronóstica^{63,68}.

Los resultados del TPH con progenitores de **donante no relacionado** ha dado excelentes resultados en el grupo de Seattle, y se puede considerar como otra opción terapéutica en estos pacientes. El EBMT⁶⁸ ha utilizado el **Auto-TPH** en pacientes con LANL2^a o SMD en RC1 con escasa toxicidad, y con unos resultados expuestos en la tabla 20, que hacen contemplar al Auto-TPH como una opción de tratamiento en estos enfermos. Este grupo obtuvo mejores resultados en enfermos menores de 40 años y en los grupos sin exceso de blastos. Este mismo grupo comparó los enfermos con LANL2^a frente a otro grupo de similares características diagnosticados de una LANL de Novo, comprobándose que el primero grupo presenta un peor pronóstico.

Como **propuesta terapéutica** para este grupo de LANL2^a, en aquellos pacientes candidatos a tratamiento se propone utilizar regímenes similares a los descritos en la LANL de Novo o con el esquema de la EORTC-ICE e intentar un tratamiento de intensificación posterior con progenitores hematopoyéticos. Sería conveniente vigilar los resultados del estudio de la EORTC en el que se comparan para este tipo de enfermos una intensificación con HDARA-C, Auto o Alo-TPH.

Tabla 20. LANL o SMD sometido a TPH.

Autor	TPH	Pacientes	Diagnóstico	Edad	SLE a 2 años [#]	Recaidas [#]	RIP tóxica
De Witte ⁶²	ALO	78	LANL2 ^a /SMD	<52	45%*	23%	32%
Anderson ⁶³	ALO	93	SMD		41%**	28%	43%
O'Donnell ⁶⁴	ALO	38	SMD		35%	24%	45%
Longmore ⁶⁵	ALO	33	LANL2 ^a /SMD ^{&}	<42	43% ^{##}	17%	39%
Sutton ⁶⁶	ALO	86	LANL2 ^a /SMD		38%	23%	38%
Anderson ⁶⁷	NR	52	LANL2 ^a /SMD	<53	38%	28%	48%
De Witte ⁶⁸	AUTO	79	LANL2 ^a /SMD	<63	34% ^{&&}	64% [@]	7%

Abreviaturas: NR: No relacionado. RIP: Muerte

* SLE a 2 años según:

- Status de la Enfermedad: 60% en RC, 20% en RP, y 0% en progresión.
- LANL2^a en RC 60% vs SMD sin tratamiento previo 55%.
- FAB: AR 58%, AREB 74%, AREBt 50%, LANL2^a 18%

** SLE a 4 años en <40 años y sin exceso de blastos 62%.

Todos los trabajos la valoraron a los 2 años, excepto en la cita 63 en la que se valoró a los 4 años.

SLE a 2 años según diagnóstico: SMD 50% vs LANL2^a 27%.

& Sólo 1 paciente estaba en RC.

&& SLE a 2 años según:

- Edad: <40 años 39% vs 25% en >40 años (p=0,04)
- LANL de Novo 51% vs 28% si LANL2^a (p=0,025)

@ Recaidas según:

- LANL 2^a/SMD 69% vs 40% si LANL de novo (p= 0,007)
- Edad: < 40 años 59% vs 72% si > 40 años (p=0,04)

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA REFRACTARIA O EN RECAÍDA

La LANL refractaria o en recaída ofrece pocas posibilidades terapéuticas, con respuestas de corta duración. Algunos esquemas se exponen en la tabla 21. Para este grupo de enfermos no se propone ningún esquema específico como parte del protocolo, sino que se individualizará según el enfermo.

Tabla 21. Tratamiento de la LANL en recaída o refractaria

Autor	Pacientes	Edad (mediana)	Status	RC (%)**	RIP tóxica	Resistencias	Granulocitos <500/mm ³	SG (mediana)	Duración RC (mediana)
Amadori ⁷¹	32	24 (5-56)	Refractarios 1 ^a Recaída precoz o post-TPH	66%	6%	28%	25 días	9 meses	4 meses
Ho ⁷²	61	47 (15-75)	Refractario 1 ^a Recaída precoz >1 ^a Recaída LANL2 ^a	42,6%	3,3%		Severa y duradera	8 meses	4,7 meses
Archimbaud ⁷³	133	15-70 Si >60 años, se seleccionan	Refractario 1 ^o Recaída LANL2 ^a	61%	11%	29%	1 ^o ciclo: 31 días 2 ^o ciclo: 34 días	7 meses SGa5años11%	SLE a 5 años 20%
Kern ⁷⁴	22	37 (17-66)	Refractario 1 ^o Recaída	64%	23%	14%	33,5 días	4,5 meses	4 meses
Byrne ⁶⁹	22	32 (15-55)	LANL2 ^a Refractario 1 ^a Recaída LAL Recaída	77%	4,5%	18%			

* p<0,05

** RC (%) según grupos:

- Referencia 71: < 50 años 76% vs 29% si >50 años*.

- Referencia 72: Además 11,5% de RP.

- Referencia 73: > 60 años 46 %. Recaída tardía 76% vs 41%, 45% ó 46% (p<0,05) en Refractario 1^o, Recaída posterior a la primera o Recaída precoz.

TRATAMIENTOS (dosis en mg/m²/ev/día, excepto cuando se especifique lo contrario en el texto)

- Referencia 71: MEC que combina los días 1 a 6:VP-16 80 + MTN 6 + ARA-C 1gramo/m²/ev/día. Si RC MEC de 4 días. Luego tratamiento variado.

- Referencia 72: MTN 10 + VP16 100 , durante 5 días x 1 ó 2 ciclos. Si RC MTN 8 + VP16 75 + ARA-C 75/12 horas/sc, durante 5 días.

- Referencia 73: EMA que combina MTN 12 + ARA-C 500 los días 1-3 y 8-10, junto a VP16 200 días 8-10 x 1-2 ciclos. Luego según protocolo del cada hospital.

- Referencia 74: S-HAM que combina ARA-C 1-3 g/m²/ev/12horas en 3 horas, los días 1,2,8 y 9 junto a MTN 10 los días 3,4,10 y 11.

- Referencia 69:FLAG que combina Fludarabina 30 junto a ARA-C 2g/m² x 5 días, y G-CSF 300 microg el día -1hasta +5, y luego el día +13. A veces FLAG-IDA, que añade a lo anterior IDA 8 los días 1 a 3. Luego en ocasiones un segundo ciclo y TPH según grupo.

ANEXOS

- I.- Pruebas complementarias al diagnóstico
- II.- Protocolo terapéutico de LANL primaria
- III.- Protocolo terapéutico de LANL secundaria

Anexo I. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL DIAGNÓSTICO

- 1.- Hemograma. Morfología de sangre periférica. Estudio de Coagulación.
- 2.- Función renal. Electrolitos. Calcio.
- 3.- Enzimograma hepático. Bilirrubina.
- 4.- Proteinograma. Dosificación de inmunoglobulinas.
- 5.- Lisozima sérica y urinaria.
- 6.- Serologías para VHA, VHB, VHC, VIH, VHS, VVZ, CMV, VEB, TX.
- 7.- Radiografía de Torax PA y L.
- 8.- Electrocardiograma.
- 9.- Punción medular con muestras para:
 - Mielograma y clasificación según criterios FAB¹ e ICSH², tablas 1 y 2.
 - Cariotipo (tubo con heparina) y adjudicación de riesgo citogenético según Grinwade⁵, tabla 5. Se recomienda confirmar llegada de muestras para citogenética, y confirmar crecimiento de metafases.
 - Estudio inmunológico (tubo con EDTA), según recomendaciones del grupo EGIL^{3,4}, tablas 3 y 4.
 - Opcionales: Estudio molecular (en tubo con EDTA) y Biopsia medular (si se sospecha LANL Hipoplástica).
- 10.- Otras alternativas según indicación clínica: Pruebas de Función Respiratoria, Ecografía abdominal, Ecocardiograma, Punción Lumbar ...

Anexo II. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA PRIMARIA

Edad (años)	Cariotipo según Grinwade ⁵	Inducción	Consolidación	Edad (años)	1ª Intensificación	2ª Intensificación	3ª Intensificación	4ª Intensificación
< 60	Favorable	IDA+ARA-C 3+7 1-2 ciclos ¹²	IDA+ARA-C 2+5 1 ciclo ¹²	< 40 años+ Donante	HDARA-C ²⁹	HDARA-C ²⁹ + Extracción de PH	HDARA-C ²⁹	HDARA-C ²⁹
	Desfavorable o Intermedio (Tipaje HLA tras RC)				MTN+DIARAC ⁵¹	Alo-TPH con BUCY-2		
>60	No Smoldering			No Donante > 40 años	HDARA-C ²⁹ Extracción MO	HDARA-C ²⁹ Aferesis SP	Auto-TPH con BEA ⁵¹	
	Smoldering				3 Posibilidades: a) HDARA-C ²⁹ , 4 ciclos b) HDARA-C ³⁶ , 4 ciclos c) 2 Ciclos con DIARA-C junto a MTN y VP-16 ⁵¹ con recogida de PH tras cada una, ,y luego Auto-TPH con BEA ⁵¹ o BAVC ⁷⁵			
ABSTENCIÓN TERAPÉUTICA Y VIGILANCIA								

Tratamientos: Se expresa la dosis en mg/m²/día x n° de días, excepto si se especifica.

- **Referencia 12:** IDA 13x3 + ARA-C 100x7. Luego 2 ciclos 2+5.
- **Referencia 29:** 4 ciclos cada 28-35 días de ARA-C 3g/m²/ev/12h en 3 horas los días 1,3,5. Luego 4 ciclos de DNR 45x1 +ARA-C 100x5.
- **Referencia 36:** Como en referencia 29, excepto que la dosis de ARA-C es 1.5 g/m².
- **Referencia 51:**
 - MTN + DIARA-C: ARA-C 500 mg/m²/12 h x 6 días, junto con MTN 7x3. Recogida de PHSP.
 - VP-16 + DIARA-C: ARA-C 500 mg/m²/12 h x 6 días, junto con VP-16 100x5. Recogida de PHSP.
 - BEA: Busulfan (4mg/kg/po/día entre los días -8 a -5), VP-16 (20 mg/kg/ev/día los días -4 y -3), y HDARA-C (3g/m²/12horas, los días -3 y -2). Soporte con PHSP recogidos tras la 2ª aferesis, y si CFU-GM <1x10⁵/kg, se utilizaba también la primera.
- **Referencia 75:** - BAVC: BCNU 800 el día -6, M-AMSA 150 los días -5 a -3, VP-16 150 los días -5 a -3, ARA-C 300 en infusión continua, los días -5 a -3.

Abreviaturas. PH: Progenitores hematopoyéticos. MO: Médula ósea. SP Sangre periférica. El resto especificadas en el texto.

Anexo III. PROTOCOLO TERAPÉUTICO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLÁSTICA SECUNDARIA

Edad (años)	Cariotipo según Grimwades ⁵	Inducción	Consolidación	Edad (años)	Intensificación 1ª	Intensificación 2ª	Intensificación 3ª	Intensificación 4ª
< 60		IDA+ARA-C 3+7 1-2 ciclos ¹²	IDA+ARA-C 2+5 1 ciclo ¹²	< 40 años+ Donante	MTN+DIARA-C ⁵¹	HDARA-C ²⁹ Aferesis SP	Auto-TPH con BEA ⁵¹	
				No Donante ó > 40 años	HDARA-C ²⁹ Extracción MO			
>60	Favorable o Intermedio							
ABSTENCIÓN TERAPÉUTICA Y VIGILANCIA								

Tratamientos: Se expresa la dosis en mg/m²/día x n° de días, excepto si se especifica.

- **Referencia 12:** IDA 13x3días + ARA-C 100x7. Luego 2 ciclos 2+5.
- **Referencia 29:** 4 ciclos cada 28-35 días de ARA-C 3g/m²/ev/12h en 3 horas los días 1,3,5. Luego 4 ciclos de DNR 45x1 +ARA-C 100x5.
- **Referencia 36:** Como en referencia 29, excepto que la dosis de ARA-C es 1.5 g/m².
- **Referencia 51:**
 - MTN + DIARA-C: ARA-C 500 mg/m²/12 h x 6 días, junto con MTN 7x3. Recogida de PHSP.
 - VP-16 + DIARA-C: ARA-C 500 mg/m²/12 h x 6 días, junto con VP-16 100x5. Recogida de PHSP.
 - BEA: Busulfan (4mg/kg/po/día entre los días -8 a -5), VP-16 (20 mg/kg/ev/día los días -4 y -3), y HDARA-C (3g/m²/12horas, los días -3 y -2). Soporte con PHSP recogidos tras la 2ª aféresis, y si CFU-GM <1x10⁵/kg, se utilizaba también la primera.
- **Referencia 75:** - BAVC: BCNU 800 el día -6, M-AMSA 150 los días -5 a -3, VP-16 150 los días -5 a -3, ARA-C 300 en infusión continua, los días -5 a -3.

Abreviaturas. PH: Progenitores hematopoyéticos. MO: Médula ósea. SP Sangre periférica. El resto especificadas en el texto.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. A Report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:620-9.
- 2.- Jiménez MC. Clasificación y Diagnóstico de las Leucemias Agudas. *Haematológica* 1998;83(Supl 1):18-30.
- 3.- Bene MC, Castoldi G, Knopp W et al. Proposals for the Immunological Classification of Acute Leukemias. EGIL Group. *Leukemia* 1995;9:1783-6.
- 4.- Rothe G., Schmitz G. Consensus Protocol for the Flow Cytometric Immunophenotyping of Hematopoietic Malignancies. *Leukemia* 1996;10:877-95.
- 5.- Grinwade D., Walker H., Oliver F et al. The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1612 Patients Entered into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998;92:2322-2333
- 6.- Kersey JH. Fifty Years of Studies of the Biology and Therapy of Childhood Leukemia. *Blood* 1997;90:4243-51.
- 7.- Jennings CD., Foon KA. Recent Advances in Flow Cytometry: Application to the Diagnosis of Hematologic Malignancy. *Blood* 1997;90:2863-92
- 8.- Rai KR, Holand JF, Glidewell OJ et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: A study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1981;50:1203-1212.
- 9.- Yates J, Glidewell O, Wiernick P et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982;60:454-462.
- 10.- Preisler H, Davis RB, Kishner J et al. for the Cancer and Leukemia Group B. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: A Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 1987;69:1441-1449.
- 11.- Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991;77:1666-74.
- 12.- Wiernick PH, Banks PLC, Case DC et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:313-9.
- 13.- Vogler WR, Vélez-García E, Weiner RS et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1992;10:1103-11.

- 14.- Mandelli F, Petti MC, Ardia A et al. A randomized clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute nonlymphoid leukemia. A multicentric study from the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Eur J Cancer* 1991;27:750
- 15.- Arlin ZA, Case DC Jr, Moore J et al. Randomised multicentre trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute non-lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1990;4:177-190.
- 16.- Handen OP, Pedersen-Bjergaard J, Ellegaard J et al. Aclarubicin plus cytosine arabinoside versus daunorubicin plus cytosine arabinoside in previously untreated patients with acute myeloid leukemia: A Danish national phase III trial. *Leukemia* 1991;5:510-6.
- 17.- Berman E, Arlin ZA, Gaynor J et al. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: Results of the L-16M protocol. *Leukemia* 1989;3:115-121.
- 18.- Pignon B, Witx F, Desablens B et al. Treatment of acute myelogenous leukaemia in patients aged 50-65: idarubicin is more effective than zorubicin for remission induction and prolonged disease-free survival can be obtained using a unique consolidation course. *Br J Haematol* 1996;94:333.
- 19.- Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua Det al. Etoposide in acute non-lymphocytic leukemia. *Blood* 1990;75:1-6
- 20.- Dilman RO, Davis RB, Green MR 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
- 21.- Schiller G, Gajewski J, Niner S et al. A randomized study of intermediate versus conventional-dose cytarabine as intensive induction for acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1992;81:170
- 22.- Weick JK, Kopecky TJ, Appelbaum FR et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996;88:2841-51.
- 23.- Bishop JS, Matthews JT, Young G et al. A randomized trial of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1710-7.
- 24.- Hann AM, Stevens R, Goldstone AH et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML Trial (MRC-AML10). *Blood* 1997;89:2311-8.
- 25.- Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum et al. Chemotherapy compared with Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation in the Management of Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 1998;339:1649-56.

- 26.- Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML10 Trial. *Lancet* 1998;351:700-8.
- 27.- Harrousseau JL, Cahun JY, Pignon B et al. Comparison of Autologous Bone Marrow Transplantation and Intensive Chemotherapy as Postremission Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia. GOELAM. *Blood* 1997;90:2978-86.
- 28.- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation compared with Intensive Chemotherapy in Acute Myelogenous Leukemia. EORTC-GIMEMA. *N Eng J Med* 1995;332:217-23.
- 29.- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994;331:896-903.
- 30.- Wolf SN, Herzig RH, Fay JW et al. High dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first remission: long term follow-up and results. *J Clin Oncol* 1989;7:1260-7.
- 31.- Cassilte PA, Lynch E, Haines JD et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:1924-30.
- 32.- Harrousseau JL, Milpied N, Briere J et al. Double intensive consolidation chemotherapy in adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:1432
- 33.- Schiller G, Gajewski J, Territo M et al. Long term outcome of high dose cytarabine based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukaemia. *Blood* 1992;80:2977-82
- 34.- Bloomfield CD, Lawrence D, Arthur DC, Berg DT., Schiffer CA., Mayer RJ. Curative impact of intensification with high -dose cytarabine (HiDAC) in acute myeloid leukemia (AML) varies by cytogenetic group. *Blood* 1994;84:111a
- 35.- Stone R., Berg., George S. et al. GM-CSF v placebo during remission induction for patients >60 years old with de novo acute myeloid leukemia: CALGB study 9823. *N Engl J Med* 1995;332:1671.
- 36.- Rowe JM., Andersen J., Mazza JJ et al. A randomized placebo-controlled phase III study on granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in adult patients (55-70 years) with acute myelogenous leukemia (AML). A study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood* 1995;86:457-62.
- 37.- Witz F, Harrousseau JL., Sadoun a. et al. GM-CSF during and after remission induction treatment for elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;86:512a.
- 38.- Zittoun R., Suci S., Mandelli F. et al.. Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor Associated with Induction Treatment of Acute Myelogenous Leukemia: A randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2150-9.

- 39.- Buchner T., Hiddeman W., Wörman B et al. GM-CSF multiple course priming and long-term administration in newly diagnosed AML. Hematologic and therapeutic effects. *Blood* 1994;84:27a.
- 40.- Lowenberg B., Boogaerts MA.; Vellenga E et al. Various modalities of use of GM-CSF in the treatment of acute myelogenous leukemia (AML). A HOVON-SAKK randomized study (Hovon-4A). *Blood* 1995;86:512.
- 41.- Lowenberg B., Suciú S., Zittoun R et al. GM-CSF during as well as after induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. The EORTC-HOVON phase III trial (AML 11). *Blood* 1995;86:433a.
- 42.- Godwin JE., Kopecky KJ., Head DR. et al. A double blind placebo controlled trial of G-CSF in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia. A Southwest Oncology Group Study (9031). *Blood* 1998;91:3607-15.
- 43.- Dombret H., Yver A., Chastang C. et al. Increased frequency of complete remission by lenograstim recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) administration after intensive induction chemotherapy in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia (AML): Final results of a randomized multicenter double-blind controlled study. *N Engl J Med* 1995;332:1678.
- 44.- Heil G., Hoelzer D., Sanz MA et al. Results of a randomized double-blind placebo controlled phase III study of filgrastim in remission induction and early consolidation therapy for adults with de-novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1995;86:267a.
- 45.- Heil G., Hoelzer D., Sanz MA. Et al. A Randomized, double blind, placebo controlled, phase III study of filgrastim in Remission Induction and Consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid Leukemia. *Blood* 1997;90:4710-8
- 46.- Link H., Wandt H., Schönrock-Nabulsi P. et al. G-CSF (Lenogastim) after chemotherapy for acute myeloid leukemia: A placebo controlled trial. *Blood* 1996;88:666a.
- 47.- Goldstone AH., Burnett AK., Milligan DW. et al. Lack of benefit of G-CSF on Complete Remission and possible increase relapse risk in AML: An MRC study of 800 patients. *Blood* 1997;90:583a
- 48.- Ohno R., Tomonaga M., Kobayashi T et al. Effect of Granulocyte Colony-Stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory Acute Leukemia. *N Engl J Med* 1990;323:871-7
- 49.- Ohno R., Naoe T., Kanamaru A. et al. A double blind controlled study of Granulocyte-colony stimulating factor started two days before induction chemotherapy in refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 1994;83:2086-92
- 50.- Witz F., Sadoun A., Perrin MC et al. A placebo controlled study of recombinant Human-granulocyte-macrophage Colony-Stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo Acute Myelogenous Leukemia in elderly patients *Blood* 1998;91:2722-30

- 51.- Gondo H., Harada M., Miyamoto et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:821.
- 52.- Büchner T., Hiddemann B., Wörmann H et al. Daunorubicin 60 instead 30 mg/sqm improves response and survival in elderly patients with AML. *Blood* 1997;90:583(a)
- 53.- Löwenberg B., Suciú s., Archimbaud E. et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-Consolidation Chemotherapy. The value of Low Dose Cytarabine for maintenance or remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: Final report of the leukemia Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group Randomized Pyase III Study AML-9. *J Clin Oncol* 1998;16:872-81.
- 54.- Feldman EJ., Seiter K., Damon L. et al. A randomized trial of high vs standard-dose mitoxantrone with cytarabine in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1997;11:485-89.
- 55.- Reiffers J., Huguet F., Stoppa AM. et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia* 1996;10:389-95.
- 56.- Harrousseau JL. Acute myeloid leukemia in the elderly. *Blood Rev* 1998;12:145-153.
- 57.- Baudard m., Zittoun R. Treatment of acute myeloid leukaemia in elderly patients. *Recent Advances in Haematology* 1996;8:119-36.
- 58.- De Witte T., Suciú S., Peetermans M et al. Intensive Chemotherapy for poor prognosis myelodysplasia (MDS) and secondary acute myeloid leukemia (sAML) following MDS of more than 6 months duration. A pilot study by the Leukemia Cooperative Group of the European Organization for Re-search and Treatment in Cancer (EORTC-LCG). *Leukemia* 1995;9:1805-11
- 59.- De Witte, Suciú S., Boogaerts et al. Intensive remission-induction chemotherapy followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation (SCT) for high risk MDS and AML secondary to MDS (SAML) in patients <60 years. A joint study of the EORTC, LCG and The EBMT. *Blood* 1995;86:618(a)
- 60.- De Witte T., Suciú S., Boogaerts G. et al. The influence of cytogenetic abnormalities on treatment outcome after intensive antileukemic therapy for patients with high risk MDS and AML following MDS. *Blood* 1996;88:454(a)
- 61.- De Witte T., Suciú S., Verhoef G. et al. Autologous stem cell transplantation for patients with poor risk MDS and secondary AML (sAML). A joint study of the EORTC, EBMT, SAKK and GIMEMA leukemia groups.. *Blood* 1997;90:583(a)

- 62.- De Witte T., Zwaan F., Hermans J. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Br J Hem* 1990;74:151-5.
- 63.- Anderson J.E., Appelbaum F.R., Fisher L.D. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 1993;82:677-81
- 64.- O'Donnell M.R., Long G.D., Parker P.M. et al.. Busulfan / Cyclophosphamide as conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplasia. *J Clin Oncol* 1995;13:2973-9.
- 65.- Longmore G., Guinan E.C., Weinstein H.j. et al. Bone marrow transplantation for myelodysplasia and secondary acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:1707-14.
- 66.- Sutton L., Leblond V., Le Maignan C. et al. Bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome and secondary leukemia: outcome of 86 patients. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:Suppl 2:39
- 67.- Anderson JE., AnasettiC., Appelbaum FR et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia (MDS) and MDS-related acute myeloid leukaemia. *Br J Hemat* 1996;93:59-67.
- 68.- De Witte T., Van Biezen A. Hermans J. et al. Autologous Bone Marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or Acute Myeloid Leukemia following MDS. *Blood* 1997;90:3853-7.
- 69.- Byrne JL., Dasgupta E., Pallis M. et al. Early allogeneic transplantation for refractory or relapsed acute leukaemia following remission induction with FLAG. *Leukemia* 1999;13:786-91.
- 70.- Löwenberg B., Zittoun R., Kerkhofs H et al. On the value of intensive remission induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia. A randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol* 1989;7:1268-74.
- 71.- Amadori S., Arcese W., Isacchi G. et al. Mitoxantrone, Etoposide and Intermediate Dose Cytarabine: An effective and tolerable regimen for the treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 1991;9:1210-4
- 72.- Ho AD., Lipp T., Ehninger G et al. Combination of Mitoxantrone and Etoposide in Refractory Acute Myelogenous Leukemia. An active and well tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1988;6:213-7.
- 73.- Archimbaud E., Thomas S., Leblond V et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: Long term follow-up of the etoposide, mitoxantrone and cytarabine-86 trial. *J Clin Oncol* 1995;13:11-8.

- 74.- Kern W., Schleyer E., Unterhanlt M. et al. High antileukemic activity of sequential high dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in patients with refractory acute leukemias. *Cancer* 1997;79:59-68.
- 75.- Meloni G., Vignetti M., Avvisati G et al. BAVC regimen and autofraft for acute myeogenous leukemia in second complete remission. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:693-8