Recomendaciones para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes (LMA) en situación de primera recaída/refractariedad (RR).

Protocolo LMA-RR-On

Coordinación

Pau Montesinos
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España
Tel : +34 96 124 49 25
montesinos_pau@gva.es

David Martínez Cuadrón
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España
Tel : +34 96 124 40 00 Ext 411966
david_martinez@iislafe.es

Comité de Laboratorio

Eva Barragán
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avenida Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España
Tel : +34 96 124 45 89
barragan_eva@gva.es

Rosa Ayala
Hospital 12 de Octubre
I+12; CNIO; Univ. Complutense
Avd de Cordoba s/n. Madrid. 28041.
Tel +34917792877
rayaladiaz@gmail.com

Bruno Paiva
CIMA LAB Diagnostics;
Avda. PIO XII, 55. 31008 Pamplona, España
Tel: +34 948194700 Ext. 1038
Fax: +34 948194714
bpaiva@unav.es

Esta guía terapéutica ha sido acordada y aprobada por el Grupo PETHEMA

Versión 20 de Enero de 2024

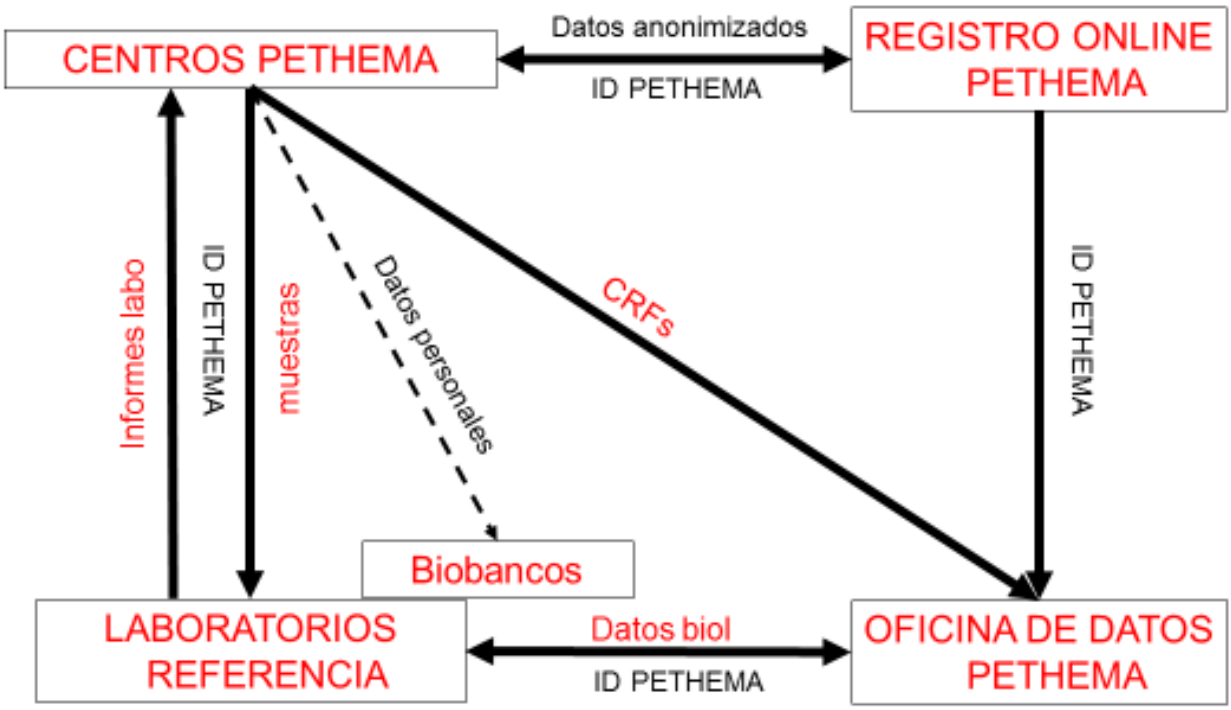
Comité de científico de redacción

- Adolfo de la Fuente Burguera. MD Anderson Cancer Center, Madrid
- Blanca Boluda Pascual. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- Carlos Rodríguez Medina. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín
- Claudia Sossa Melo. FOSCAL, Bucaramanga, Colombia
- Cristina Gil Cortés. Hospital General Universitario de Alicante
- David Martínez Cuadrón. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- Eduardo Rodríguez Arbolí. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
- Joaquín Martínez López. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid
- Joana Brioso Infante. Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal
- Jorge Labrador. Hospital Universitario de Burgos
- Jose Ángel Raposo Puglia. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz
- José Luis López Lorenzo. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid
- Jose Mario Mariz. Instituto Português Oncologia do Porto Francisco Gentil, IPO
- Josefina Serrano. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba
- Juan Bergua. Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres
- Lorenzo Algarra Algarra. Hospital General Universitario de Albacete
- Mónica Romero Riquelme. Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, Chile
- Pau Montesinos. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- Rebeca Rodríguez Veiga Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia
- Teresa Bernal del Castillo. Hospital Universitario Central de Asturias

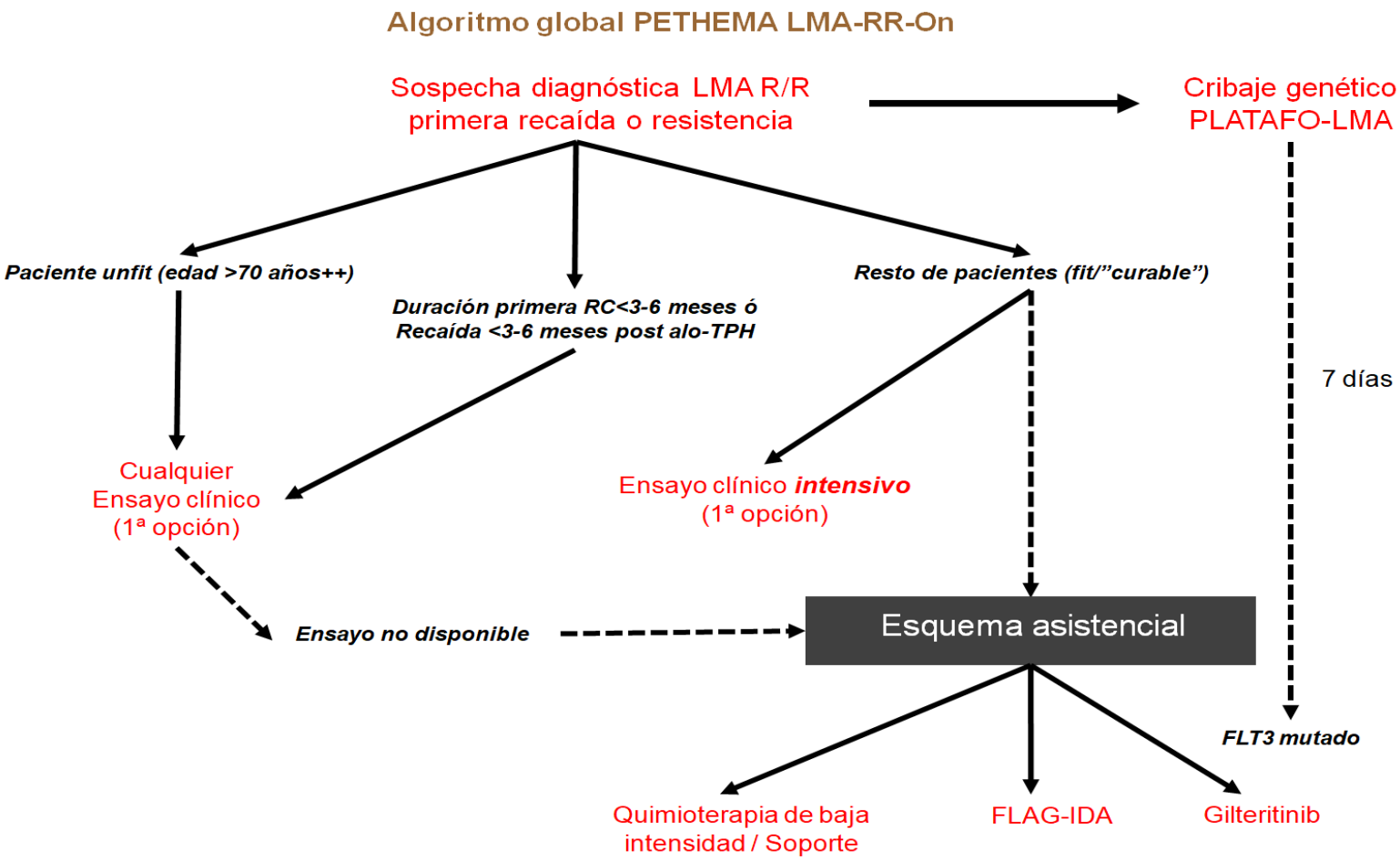
Esta guía terapéutica ha sido acordada y aprobada por el Grupo PETHEMA

Versión 20 de Enero de 2024

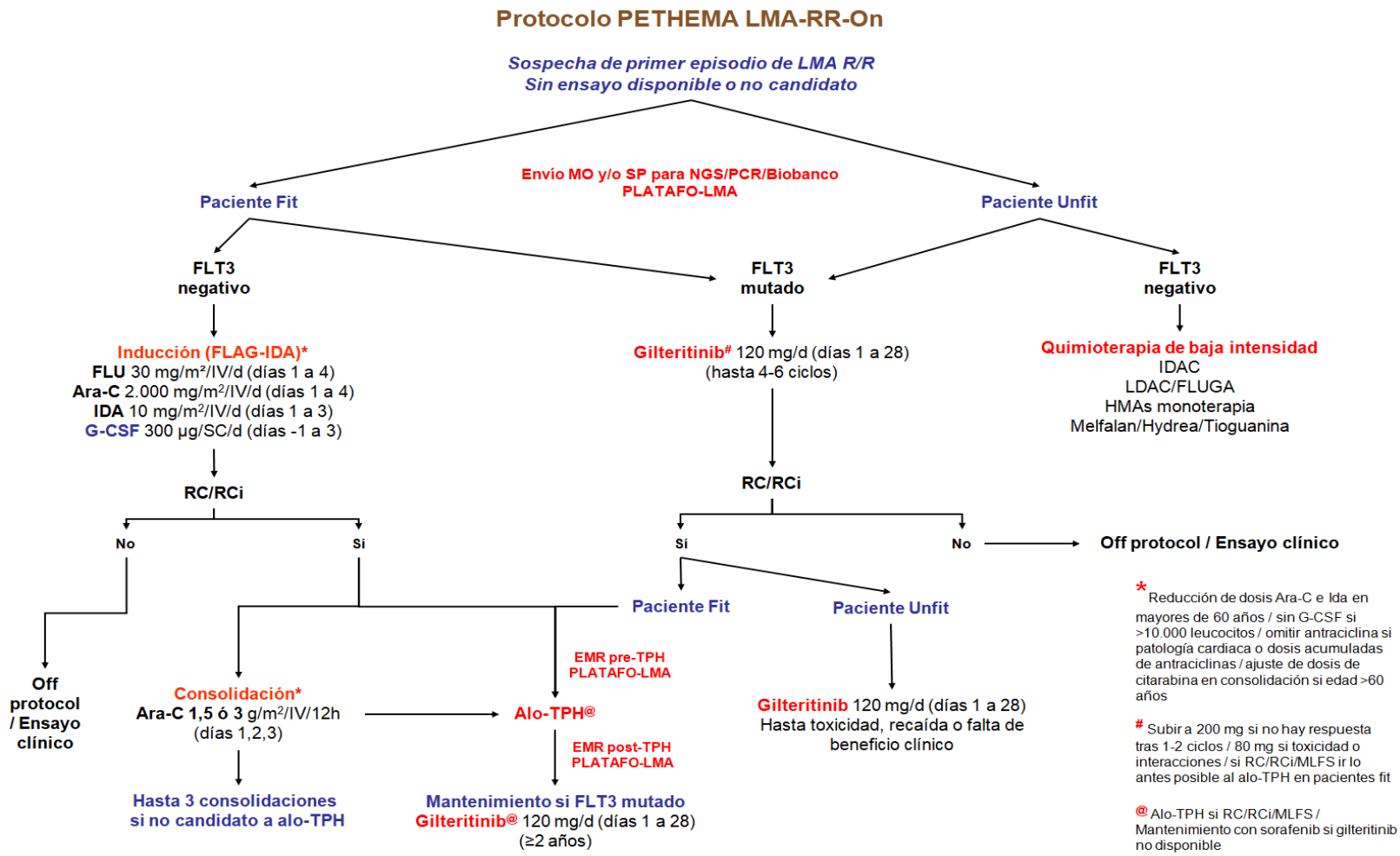
ESQUEMA REGISTRO PLATAFO-LMA



ALGORITMO GLOBAL PETHEMA PARA LMA R/R



ALGORITMO TERAPÉUTICO LMA-RR-On



ÍNDICE

ESQUEMA REGISTRO PLATAFO-LMA 3
ALGORITMO GLOBAL PETHEMA PARA LMA R/R 4
ALGORITMO TERAPÉUTICO LMA-RR-On 5
1 INTRODUCCIÓN 8
1.1 Antecedentes y estado actual de la leucemia mieloide aguda en recaída/refractariedad (LMA R/R) 8
1.2 Papel de la quimioterapia convencional en la LMA R/R 10
1.3 Papel de la terapia dirigida en la LMA R/R 12
1.4 Papel del Alo-TPH en la LMA R/R 14
1.5 Estratificación pronóstica en la LMA R/R 15
1.6 Justificación del nuevo protocolo para el tratamiento de la LMA R/R 17
2 OBJETIVOS 18
3 DURACIÓN DEL PROTOCOLO 18
4 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y LABORATORIOS CENTRALES 18
5 POBLACIÓN A LA QUE VAN DIRIGIDAS LAS RECOMENDACIONES 19
6 DEFINICIÓN DE LMA R/R Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INICIALES 19
6.1 Evaluación inicial del paciente 20
6.2 Almacenamiento de muestras al diagnóstico de la R/R 21
6.3 Caracterización biológica de la enfermedad 21
6.4 Envíos para PCR y NGS centralizada 22
7 ALGORITMO TERAPÉUTICO GLOBAL PARA LA LMA R/R 23
8 DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE PACIENTES 25
8.1 Pacientes unfit 25
8.2 Pacientes fit 25
8.2.1 Pacientes fit con aceptables posibilidades de curación 25
8.2.2 Pacientes fit con menores posibilidades de curación 25
8.2.3 Pacientes fit con altas posibilidades de curación 26
9 ESQUEMA TERAPÉUTICO LMA-RR-ON 26
9.1 Administración de FLAG-IDA 28
9.2 Evaluación de la respuesta tras la inducción con FLAG-IDA 28
9.3 Consolidación (ARA-C-AD) (de 1 a 3 ciclos según indicación) 29
9.4 Administración de gilteritinib en pacientes FLT3+ 29
9.5 Evaluación de la respuesta tras la inducción con gilteritinib 30
9.6 Tratamiento de la recaída extramedular aislada 30
9.7 Visión general del tratamiento post-remisión en pacientes fit 30
9.8 Tratamiento en pacientes unfit con primera LMA R/R sin mutaciones FLT3 31
10 MEDIDAS DE SOPORTE Y AJUSTES DE DOSIS 33
10.1 Inducción con FLAG-IDA 33
10.2 Consolidación con ARA-C-AD 34
10.3 Modificación de dosis de ARA-C AD 35
10.4 Transfusiones 35
10.5 Anticoagulantes 36
10.6 Factores de crecimiento 36
10.7 Infecciones 36
10.8 Medidas de soporte y precauciones con el uso de gilteritinib 36
11 CRITERIOS CLÁSICOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA 38
11.1 Remisión completa 39
11.2 Remisión completa con recuperación incompleta (RCi) 40
11.3 MLFS (morphological leukemia-free state) 40
11.4 Remisión parcial 40
11.5 Resistencia absoluta 41

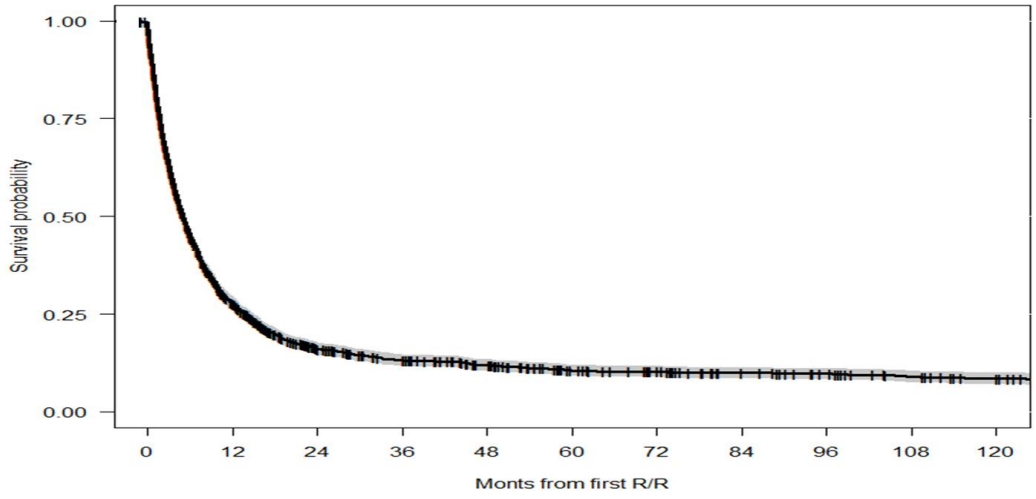


11.6 Muerte durante la inducción 41
11.7 Recurrencia de la enfermedad 41
12 CONTROL CLÍNICO Y ANALÍTICO 41
12.1 Balance inicial de la LMA 41
12.2 Controles analíticos en el seguimiento 43
12.3 Muestras centralizadas en el seguimiento 43
13 CONSIDERACIONES ÉTICAS 43
14 RECOGIDA DE DATOS 44
15 REFERENCIAS 46
16 ANEXO. LABORATORIOS CENTRALES PARA EMR POR CMF 48

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes y estado actual de la leucemia mieloide aguda en recaída/refractariedad (LMA R/R)

Aunque el pronóstico de los pacientes en recaída/refractarios (R/R) es particularmente precario, una proporción considerable puede rescatarse eficazmente mediante terapias basadas en quimioterapia seguidas de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TPH) [1], especialmente en pacientes más jóvenes y en buena forma. Además, muchos pacientes con LMA no se consideran aptos para las estrategias de primera línea o de rescate basadas en quimioterapia intensiva y, por lo tanto, se les deben ofrecer regímenes de baja intensidad. Los pacientes de edad avanzada y unfit que reciben tratamiento no intensivo representan una gran población de LMA en la que hay una falta de información en la fase R/R. Podemos afirmar que, dado el pronóstico sombrío y la ausencia de opciones de tratamiento estándar/satisfactorias, los pacientes con LMA R/R representan una necesidad médica no satisfecha acuciante (SG 4.9 meses en pacientes tras primer episodio de R/R, datos PETHEMA no publicados, N=2702; SG 8 meses en aquellos pacientes que reciben tratamiento de segunda línea).

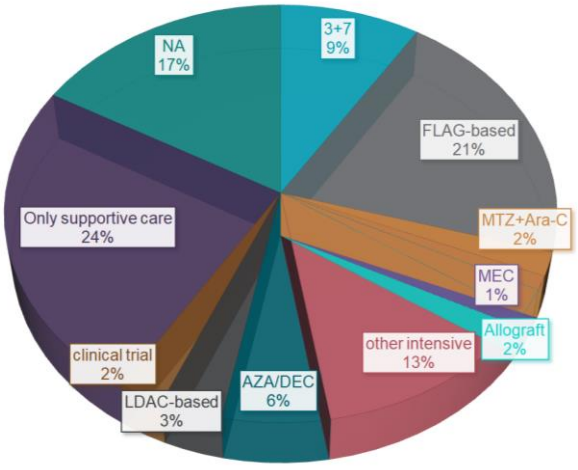


Si bien la RC se logra en aproximadamente el 60-80% de los pacientes más jóvenes recién diagnosticados de LMA tratados con terapia de inducción intensiva (generalmente 7 + 3 Ara-C más antraciclinas) [1], más de la mitad de los pacientes más jóvenes y hasta el 90% de los ancianos experimentarán enfermedad primaria refractaria o recidivante. Los resultados para los pacientes con LMA R/R son precarios, con una mediana de supervivencia general (SG) de solo 3 a 7 meses y una tasa de supervivencia estimada a los 3 años del 10%. Aunque la mayoría de las recaídas ocurren dentro de 1 año después de la remisión, la tasa de recaída permanece constante hasta 3 años después de la fecha de remisión. La tasa de refractariedad a 3+7 oscila

entre el 10% y el 40% dependiendo de la población de pacientes, con un aumento notable del riesgo en pacientes de edad avanzada, así como en aquellos con características de alto riesgo (es decir, LMA secundaria, citogenética adversa y alteraciones moleculares que conllevan un mayor riesgo de quimiorresistencia, como la mutación TP53). Aunque el alo-TPH sigue siendo el abordaje con mayor probabilidad de curación en los pacientes que alcanzan la primera RC, este procedimiento no es factible para una proporción considerable de pacientes (debido a comorbilidades, edad avanzada o falta de donante adecuado). Las tasas de supervivencia después del alo-TPH son de alrededor del 50 % y la recaída después del alo-TPH se ha notificado hasta el 40 % de los pacientes [2]. Dado que el alo-TPH como parte del tratamiento de primera línea se usa ahora con mayor frecuencia, los pacientes que recaen después de un alo-TPH representan un entorno emergente de LMA R/R en el que se podría considerar un tratamiento específico.

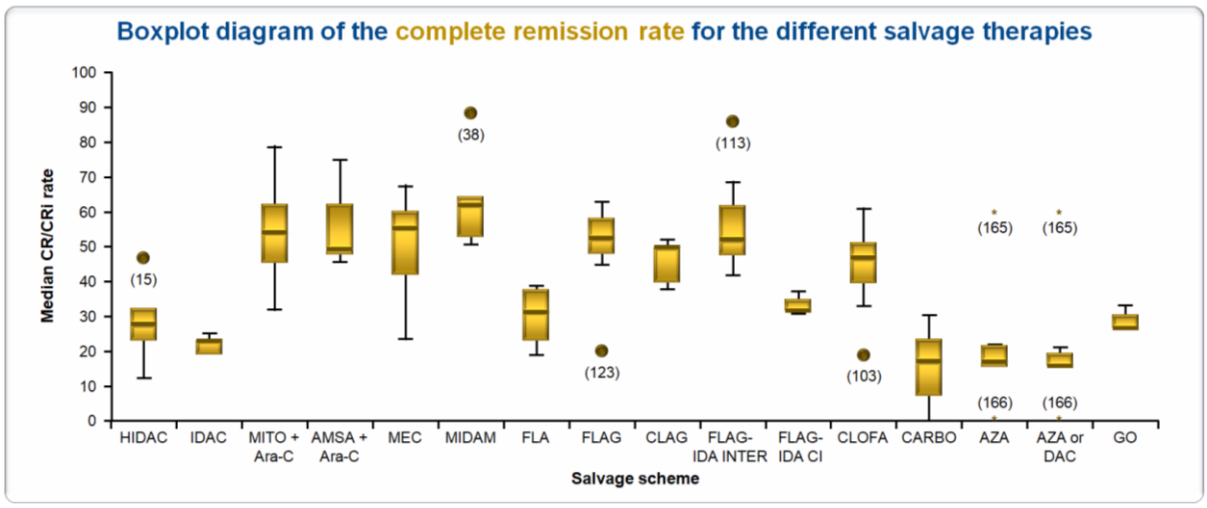
Respecto a los pacientes unfit, la tasa de refractariedad inicial a regímenes con hipometilantes en monoterapia, bajas dosis de citarabina con fludarabina, o hipometilantes con venetoclax, oscila entre el 70%, 60% y el 40%, respectivamente. Cabe destacar que pacientes con mutaciones en NPM1 o IDH2 parecen obtener tasas de RC inicial del 70-80% con azacitidina+venetoclax (AZA+VEN). Sin embargo, los pacientes unfit presentarán generalmente remisiones de corta duración y una SG escasa, siendo casi todos ellos candidatos a algún tratamiento de rescate a lo largo de la evolución de la LMA.

En las últimas décadas no se han elaborado protocolos específicos para el tratamiento de la LMA R/R en el contexto del grupo cooperativo PETHEMA. Sin embargo, el panorama actual de la enfermedad con nuevas opciones terapéuticas y la posibilidad de aplicar una terapia de precisión en esta situación hacen recomendable la elaboración de unas “guidelines” que permitan un tratamiento y un diagnóstico homogéneo para los pacientes en esta fase de su enfermedad..Como vemos en el gráfico de abajo, existe una gran heterogeneidad en el tratamiento de estos pacientes (datos no publicados del grupo PETHEMA, N=2702).



1.2 Papel de la quimioterapia convencional en la LMA R/R

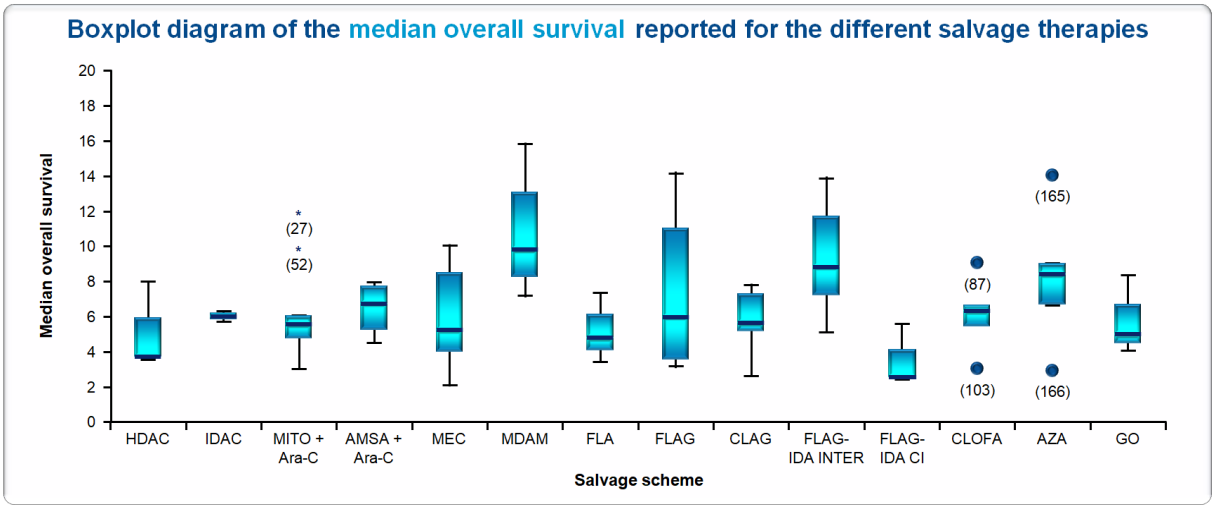
El tratamiento con quimioterapia convencional sigue siendo de elección en pacientes fit, con la excepción de aquellos con mutaciones en FLT3. En el gráfico de abajo se muestran los resultados de una revisión sistemática de los estudios publicados con regímenes de quimioterapia convencional (incluyendo hipometilantes). Se puede observar que regímenes con FLAG-IDA, FLAG, o MEC ofrecen unas tasas de RC en torno al 50%, siendo opciones bien conocidas y establecidas para su uso en pacientes fit con LMA R/R, especialmente cuando se pretende obtener una RC [1].



HIDAC 350; IDAC 686; MITO + Ara-C 801; AMSA + Ara-C 264; MEC 827; MIDAM 326; FLA 206; FLAG 402; CLAG 241; FLAG-IDA intermittent infusion 539; FLAG-IDA CI 135; CLOFA 369; CARBO 143; AZA 537; Hypomethylating agents (AZA or DAC) 868; GO 462. The outliers are identified with the reference and two different markers: small circle for "out" values and asterisk for "far out" or "extreme values" (more than 3 times the height of the boxes).

Megías-Vericat JE, et al. *Ann Hematol* 2018;97:1115–1153.

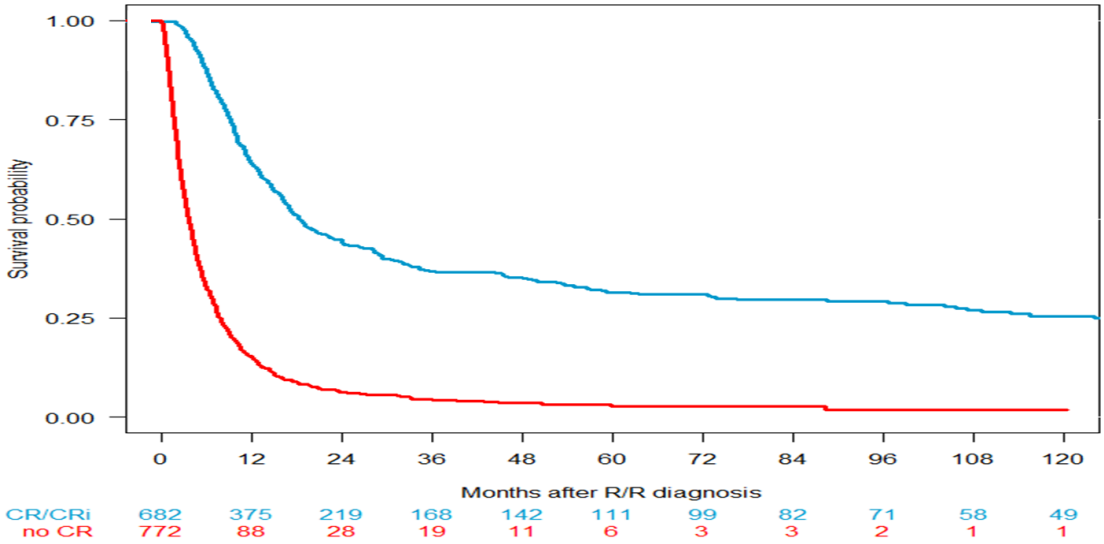
Por otro lado, los regímenes con HMAs ofrecen tasas de RC inferiores al 20% en pacientes con LMA R/R [3], pero como vemos en la figura inferior, no hay grandes diferencias en la SG obtenida con ninguno de los regímenes de inducción a la RC, por lo que podemos afirmar que no existe un claro estándar terapéutico en esta situación.



HIDAC 248; IDAC 599; MITO + Ara-C 578; AMSA + Ara-C 172; MEC 536; MIDAM 188; FLA 147; FLAG 219; CLAG 221; FLAG-IDA intermittent infusion 527; FLAG-IDA CI 135; CLOFA 252; AZA 537; GO 358. The outliers are identified with the reference and two different markers: small circle for "out" values and asterisk for "far out" or "extreme values" (more than 3 times the height of the boxes).

Megías-Vericat JE, et al. *Ann Hematol* 2018;97:1115–1153.

Sin embargo, parece claro el impacto positivo de la obtención de una RC/RCi para mejorar la SG en la LMA R/R. La figura de abajo muestra este impacto en una serie de 1596 pacientes del grupo PETHEMA que reciben tratamiento de segunda línea (datos no publicados, p<0.001).



Por lo tanto, parece razonable administrar un régimen intensivo que proporcione las mejores posibilidades de RC en los pacientes fit con LMA R/R. En el grupo PETHEMA el régimen intensivo más utilizado es FLAG-IDA, estando la experiencia publicada por Bergua J, et al, mostrando una tasa de RC/RCi (sin recuperación completa hemoperiférica) del 53% en 279 pacientes en primer episodio de R/R [4]. Estos resultados son consistentes y se reproducen en vida real (actualmente la tasa de RC/RCi reportada es del 53,7% en 1120 pacientes registrados por PETHEMA, datos no publicados). Hay que tener en cuenta que este régimen produce una importante mielosupresión, con alto riesgo de neumonía, infección fúngica invasora, y una mortalidad tóxica en torno al 8%, por lo que en estas guías se incidirá en las necesidades de soporte para los pacientes que reciban este rescate intensivo.

Cabe destacar que recientemente se ha introducido el uso de AZA+VEN como tratamiento de rescate en la LMA. Sin embargo, no existen estudios bien diseñados ni tampoco una amplia experiencia ni datos a medio plazo que avalen su uso preferente respecto a otras combinaciones citotóxicas. El grupo PETHEMA (Labrador J, et al) [5] publicó recientemente la experiencia en vida real con regímenes basados en venetoclax para la LMA R/R (51 pacientes, mediana de edad de 51 años), mostrando tasas relativamente bajas de RC/RCi (12,4%; siendo 17,9% cuando se usó AZA+VEN) y pobre mediana de SG (104 días, siendo de 120 días con AZA+VEN). Cabe decir que en esa serie 61% de pacientes llevaron 2 o más líneas antes del venetoclax (rango 1-4 ciclos), y que el seguimiento fue corto; y otras series publicadas han mostrado mejores tasas de RC/RCi (en torno al 30%). En cualquier caso, no se puede recomendar esta opción en unas guías terapéuticas que pretendan ofrecer una aproximación

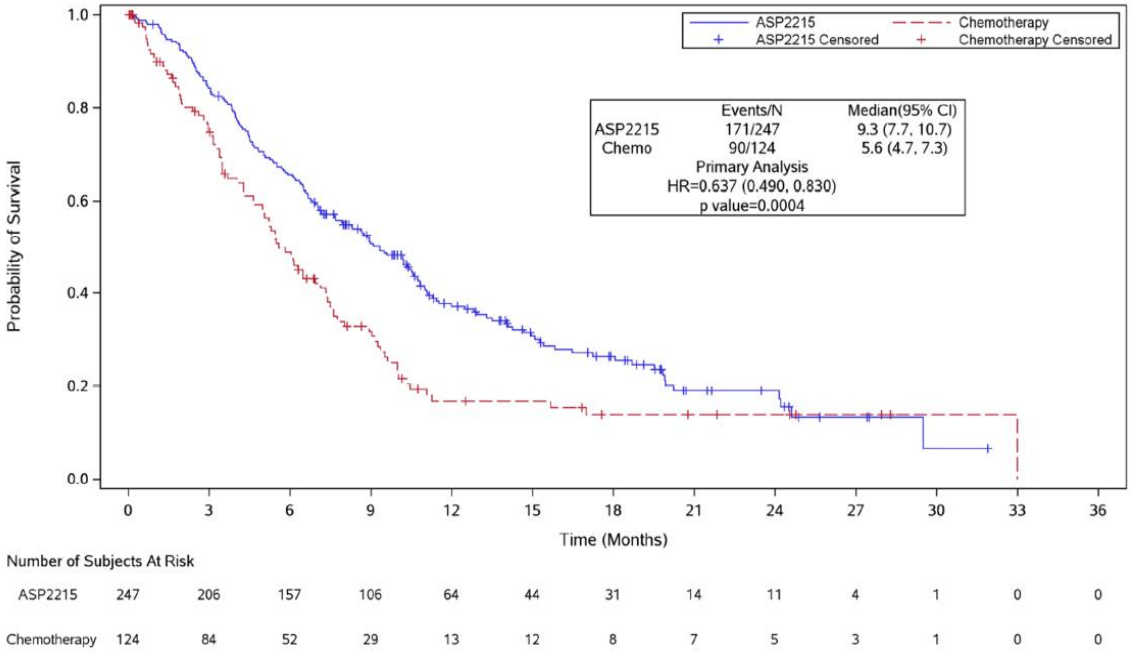
homogénea para los pacientes puesto que esta combinación es aún experimental y consecuentemente no tiene indicación ni financiación por el sistema de salud.

En los pacientes unfit las opciones terapéuticas tras el primer episodio de LMA R/R son escasas, más aún teniendo en cuenta que gran parte de los pacientes habrá recibido previamente un esquema con AZA o AZA+VEN o similar y/o tendrán LMA de muy alto riesgo (pej., LMA secundaria, TP53, cariotipo adverso), pobre reserva medular y regular estado general a la R/R. En estas circunstancias, parece razonable ofrecer esquemas basados en citarabina (si vienen de un HMA) o con HMA (si no han recibido este en primera línea), aunque con un objetivo de controlar la enfermedad preservando la calidad de vida del paciente. Respecto al uso de HMA en recaída existe amplia experiencia publicada en vida real, mostrando una SG en torno a 8 meses [3]. Tanto los HMAs como los regímenes con citarabina, han sido usados con comparador en los ensayos fase 3 para LMA R/R con paciente unfit [6][7]. Resumiendo, en pacientes unfit R/R podrá ser recomendable en la mayoría de los casos administrar simplemente un buen tratamiento de soporte, añadiendo opciones poco tóxicas para el control de la LMA. A este respecto, melfalán a dosis bajas (2gr/día) es un fármaco oral que podría ser útil [8].

1.3 Papel de la terapia dirigida en la LMA R/R

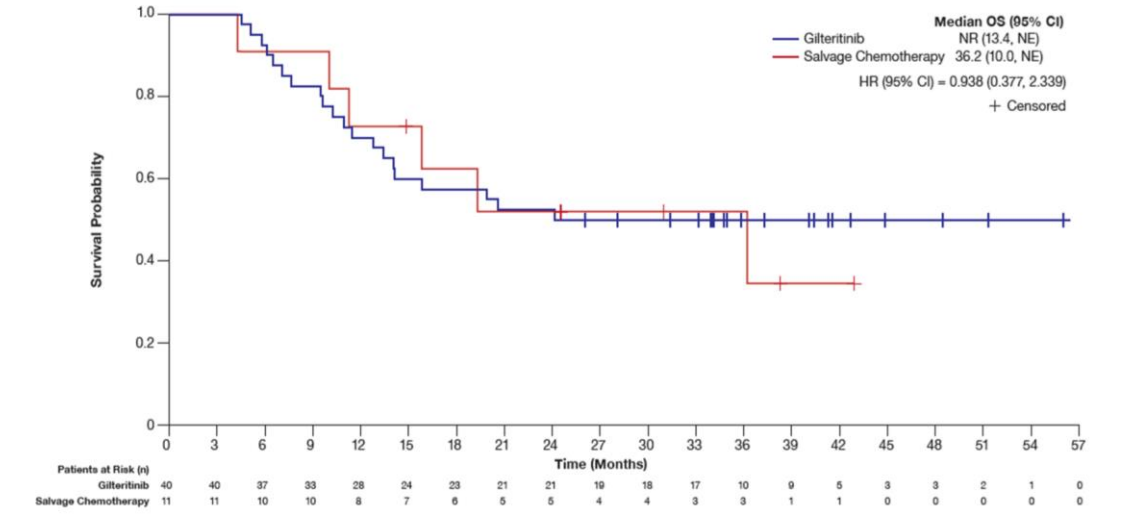
Puesto que el tratamiento con agentes citotóxicos presenta elevada toxicidad y resultados claramente mejorables, la implementación de terapias dirigidas puede representar una mejora para los pacientes con LMA R/R, especialmente aquellos más frágiles puesto se trata, generalmente de pequeñas moléculas inhibidoras orales y con aceptable perfil de seguridad.

A fecha de hoy, tan solo los inhibidores de FLT3 de segunda generación quizartinib y gilteritinib han demostrado superioridad respecto a la quimioterapia convencional (de alta o baja intensidad) en ensayos clínicos fase 3 [6][7]. Sin embargo, tan solo gilteritinib está indicado y financiado en Europa y América para el tratamiento de la LMA R/R con mutaciones FLT3. El ensayo fase 3 Admiral, que condujo a su indicación y financiación por el sistema de salud, incluyó pacientes en primer episodio de LMA R/R, sin restricción de edad ni de duración de la primera RC. Este ensayo demostró una tasa de RC/RCi superior a la rama control, y una mejora significativa de la SG (9.3 meses vs 5.6 meses, respectivamente; HR=0.637; p=0.0007, figura de abajo). La mediana de supervivencia libre de eventos fue de 2.8 meses para los pacientes que recibieron gilteritinib y 0.7 meses para aquellos tratados con quimioterapia de rescate (HR=0.793; p=0.083). Los datos de RC y supervivencia global (OS; tiempo desde aleatorización a muerte por cualquier causa) fueron similares para ITD y TKD.



El análisis post-hoc del ensayo Admiral mostró que los pacientes rescatados con gilteritinib tenían similares resultados post-alo-TPH que aquellos rescatados con quimioterapia intensiva convencional.

Overall Survival in FLT3mut+ R/R AML Patients who underwent allo-hsct



Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; CI, confidence interval; CRc, composite complete remission; *FLT3*$^{mut+}$, *FLT3*-mutation–positive; HR, hazard ratio; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; NE, not evaluable; OS, overall survival; R/R, relapsed or refractory.

Hay que tener en cuenta que la quimioterapia convencional (por ejemplo FLAG-IDA) sigue siendo una opción eficaz para pacientes con LMA FLT3 mutado R/R, pudiéndose alcanzar tasas de RC/RCi cercanas al 50%, es decir, similares a las obtenidas con gilteritinib en monoterapia. Así que en los pacientes fit (potencialmente curables) la ventaja del uso de gilteritinib radica fundamentalmente en su menor toxicidad con similar eficacia antileucémica.

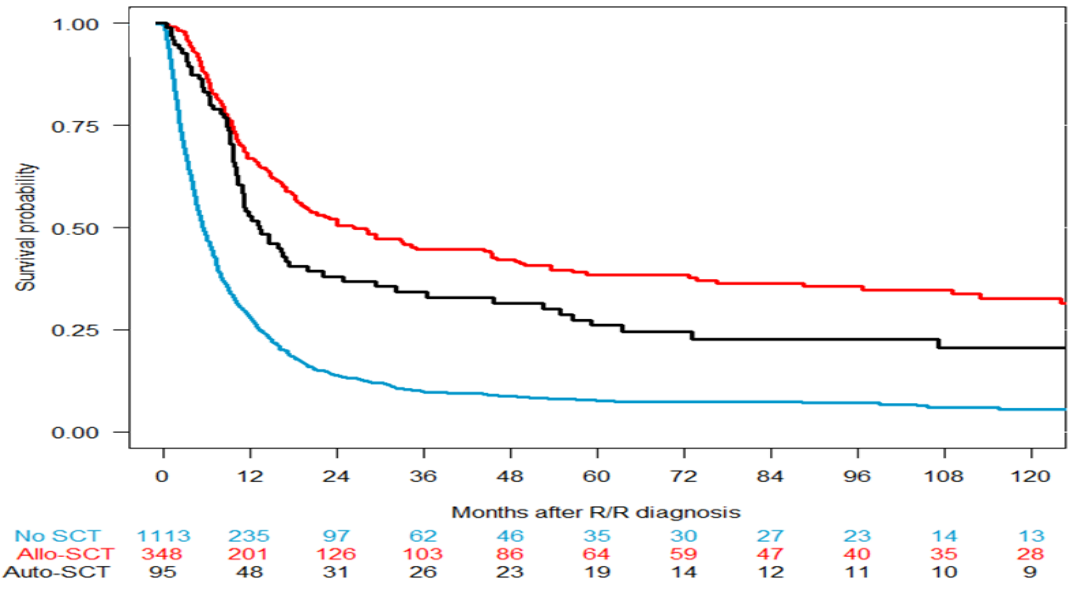
Cabe destacar que la quimioterapia intensiva de rescate suele exigir el ingreso prolongado del paciente, mientras que el uso de un inhibidor orla de FLT3 permite el manejo ambulatorio en muchos casos. Sin embargo, gilteritinib debe ser usado bajo una estricta supervisión y también requiere medidas de soporte para estos pacientes tan difíciles de tratar.

En los pacientes unfit que hayan recaído o sean resistente, gilteritinib en monoterapia puede ofrecer una mejor tasa de RC/RCi y mejor supervivencia, por lo que sería la opción de elección. Cabe destacar que es importante no demorar en exceso el cambio a una segunda línea en pacientes unfit que hayan fallado o no mejoren tras primeras líneas como AZA+VEN ya que si el paciente padece una mielosupresión prolongada tendrá menos opciones de éxito con el rescate. Sin embargo, no debería ofrecerse un rescate con gilteritinib si no hay una recaída hematológica franca, puesto que no está aprobado su uso fuera de esta circunstancia.

Respecto a otras terapias dirigidas para mutaciones, como IDH, NPM1 o MLL, estas están en fase experimental y deben ofrecerse en el contexto de ensayos clínicos. En el futuro, cuando estas opciones demuestren beneficio respecto al estándar y tengan indicación, serán las opciones preferentes y conllevarán una actualización de estas guías.

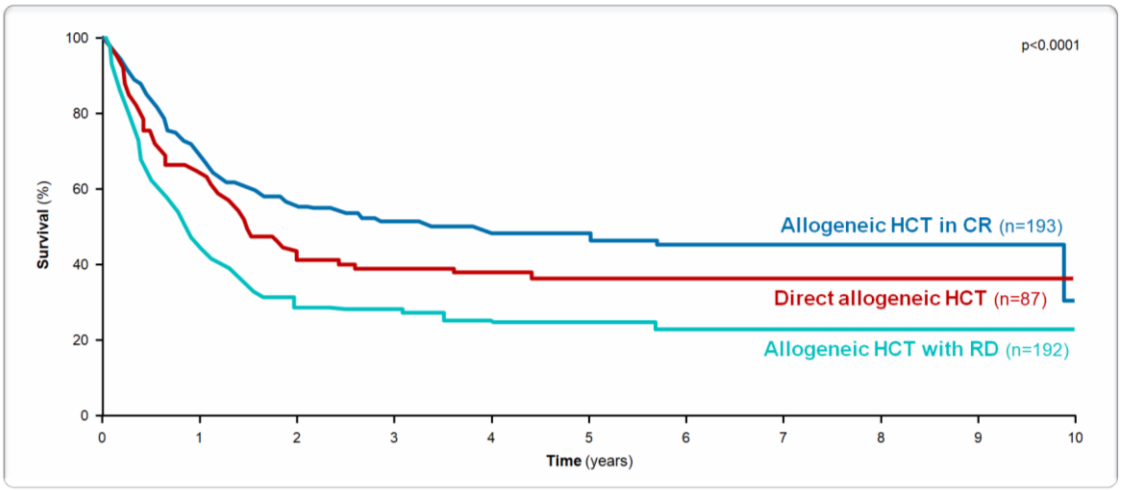
1.4 Papel del Alo-TPH en la LMA R/R

LA realización de un alo-TPH tras obtener la RC/RCi aumenta las posibilidades de curación y de SG a largo plazo. Como muestra el análisis de la serie del registro PETHEMA (datos no publicados) en 1596 pacientes LMA R/R rescatado. Aquellos que alcanzaron una RC/RCi y a continuación pudieron recibir un alo-TPH mostraron una SG aceptable a largo plazo (cerca del 40% a los 5 años).



En un estudio realizado por el grupo alemán (AMLSG) en cerca de 1000 pacientes con resistencia primaria, los mejores resultados terapéuticos se obtuvieron en aquellos pacientes

que alcanzaron un RC/RCi y a continuación recibieron un alo-TPH, siendo esta estrategia mejor que la realización de una alo-TPH directo.



Wattad M, et al. Leukemia 2017;31:1306–1313.

Podemos concluir que recibir un rescate para controlar la LMA y a continuación realizar un alo-TPH debe ser la estrategia de elección para el primer episodio de LMA R/R. Otras estrategias dependientes del alo-TPH, como por ejemplo realizar el trasplante con enfermedad activa (por ejemplo, trasplante secuencial), deben ser consideradas en un contexto de investigación, en estadios más avanzados de la enfermedad, y solamente en centros con buenos resultados previos y contrastados con este procedimiento.

1.5 Estratificación pronóstica en la LMA R/R

De acuerdo con las guías del ELN 2017 y el puntaje de European Prognostic Index (EPI) aplicable a los adultos con LMA R/R de 15 a 60 años, los parámetros clínicamente relevantes asociados con peores resultados son: intervalo libre de recaída (ILR) más corto después de la primera RC, mayor edad en el momento de la recaída, cariotipo desfavorable en el diagnóstico inicial y alo-TPH antes de la primera recaída. En general, se acepta que los pacientes que recaen después de 12 o 18 meses después de la primera RC tienen mejores resultados que la recaída anterior, pero este buen pronóstico de recaída tardía puede ser cuestionado en pacientes con recaída después de 5 años asociados a la evolución clonal, en los que los resultados podrían ser peores. Recientemente, se ha analizado el impacto de las mutaciones en FLT3-ITD en la LMA R/R, revelando una correlación entre la presencia de un fenotipo mutado y una menor supervivencia de los pacientes, probablemente como resultado de la menor probabilidad de lograr una segunda RC después de la quimioterapia intensiva (ver Tabla). Además de la edad más baja y la ausencia de TPH previos, los factores pronósticos favorables en la LMA R/R se correlacionan con la presencia de LMA CBF en el momento del diagnóstico, ILR > 18 meses y mutaciones bialélicas en CEBPA. Aunque el estudio del grupo PETHEMA (Bergua J, et al, BJH 2016) mostró datos contradictorios sobre el impacto pronóstico

de t(8;21) y alo-TPH (posiblemente porque el estudio de PETHEMA fue realizado solo en pacientes rescatados con FLAGIDA, y la tasa de RC con FLAG-IDA en recaídas post-alo-TPH fue del 70%, quizá por un efecto injerto contra leucemia asociado en este régimen para esta población). En la Tabla de abajo se muestra una recopilación de los factores pronósticos más relevantes que se han identificado en los sistemas de puntuación disponibles para la LMA R/R.

	HOVON-SAKK score N = 667 (15-60 years)		**GOELAMS score** N = 133 (19-70 years)		**PETHEMA score** N = 190 (16-76 years)		**AMLSG score** N = 907 (18-80 years)	
Factor	Measure	Pnts	Measure	Pnts	Measure	Pnts	Measure	Pnts
RFI (months)	>18 7-18 ≤6	0 3 5	≤12	1	<12 >12 Refractory	4 0 2	>18	+0.5
Cytogenetics at diagnosis	inv(16) t(8;21) Other ¥	0 3 5	High risk cytogenetics*	1	Favorable** Intermediate** Adverse**	0 2 4	CBF-AML Adverse risk cytogenetics	1 -1
Age at relapse (years)	<36 36-45 >45	0 1 2	-	-	-	-	-	-
Prior stem cell transplant	Autologous Allogeneic No	2 2 0	-	-	Autologous Allogeneic No	1 0 1	-	-
***FLT3*-ITD**	-	-	Yes	1	Yes No	2 0	Yes	-1
Biallelic *CEBPA* mutation	-	-	-		-	-	Yes	1
Definition of risk categories according to calculated score (N, %)	Favorable risk: 0-6 (57, 9%) Intermediate risk: 7-9 (165, 25%) High risk: 10-14 (445, 66%)		Favorable risk: 0 (36, 27%) Intermediate risk: 1 (54, 41%) High risk: 2 or 3 (43, 32%)		Good prognosis: 1-4 (48, 25%) Intermediate prognosis: 5-6 (57, 30%) Poor prognosis: 7-11 (85, 45%)		Low CR/CRi probability: <0 (281, 31%) Intermediate CR/CRi probability: 0 (369, 41%) High CR/CRi probability = >0 (257, 28%)	

*according to MRC, Grimwade 2010. ** modified MRC cytogenetics: low risk karyotype (inv.16), intermediate, high risk + *t*(8;21). ¥ Normal, intermediate, unfavourable and unknown cytogenetics. HOVON, Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. SAKK, Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group. GOELAMS, Groupe Ouest Est des Leucemies et des Autres Maladies du Sang. PETHEMA, Programa Español de tratamientos en hematología. AMLSG, German-Australian AML study group. RFI: relapse-free interval

Cabe destacar que estos scores pronósticos solo son aplicables a pacientes tratados con quimioterapia intensiva de rescate, siendo especialmente valioso el del grupo PETHEMA puesto que se aplica a un régimen concreto, FLAG-IDA, que es el más usado en nuestro entorno. Sin embargo, no está claro como incorporar estos scores para la toma de decisiones individualizadas puesto que no existen mejores opciones de rescate que las anteriormente

descritas, con independencia del riesgo a la recaída. Tan solo cabría mencionar una excepción al respecto, como la de pacientes con recaídas muy tardías (probablemente >4-5 años), que mantengan un genotipo de riesgo favorable/quimiosensible (pej, CEBPa o inv(16)) y que por criterio de edad o por haber ya recibido un alo-TPH previo, puedan ser candidatos a un rescate basado exclusivamente con quimioterapia de inducción y consolidaciones.

1.6 Justificación del nuevo protocolo para el tratamiento de la LMA R/R

Este protocolo surge ante la necesidad de ofrecer unos estándares de tratamiento y manejo homogéneo para estos pacientes. **Consideramos importante evitar el uso de medicamentos fuera de indicación, puesto que se trata de medicamentos sin evidencia firme** y sin financiación por parte del sistema de salud.

El protocolo asistencial se centra en el abordaje del primer episodio de R/R. Hay que tener en cuenta que **no es posible ofrecer una terapia de rescate basada en la evidencia para aquellos pacientes con fases más avanzadas LMA R/R (segundo o tercer o cuarto episodio de R/R)**, siendo en estos casos el manejo completamente indivdualizado y dependiente de las capacidades de los equipos médicos, del hospital/sistema de salud, líneas previas, disponibilidad de ensayos clínicos, y de los deseos del paciente bien informado (puesto que los resultados en estas fases ya son desoladores). Con la excepción de la indicación de terapia dirigida con gilteritinib en pacientes unfit con mutación en FLT3, es difícil realizar recomendaciones que ofrezcan una ventaja en el manejo de la LMA R/R del paciente unfit, generalmente tratado en primera línea con HMAs o AZA+VEN. En esta población el tratamiento de elección siempre será la inclusión en un ensayo clínico.

Este nuevo protocolo asistencial contempla el uso de la **PLATAFO-LMA diagnóstica del grupo PETHEMA** (8 laboratorios centrales, incluyendo uno en Portugal) para cualquier episodio de LMA R/R; siendo imprescindible, en caso de no haberlo ya hecho al diagnóstico inicial, el registro del paciente previa firma de consentimiento del protocolo PLATAFO-LMA. Esto posibilita el diagnóstico rápido y exhaustivo de las mutaciones que definen tanto el riesgo como la terapéutica, por PCR y NGS, con unos procedimientos estandarizados y reproducibles. También se usará la PLATAFO-LMA para el biobanco de muestras a la R/R. En este protocolo también se incluye una evaluación centralizada de EMR por citometría de flujo (CMF), aunque sus resultados deben ser considerados puramente informativos y para mejorar el conocimiento, sin que se deban tomar decisiones clínicas basados en la persistencia o no de EMR.

En este protocolo, **se recomienda que los pacientes sean preferiblemente incluidos en ensayos clínicos** a la recaída/refractariedad o en el seguimiento (por ejemplo, mantenimiento), reservándose generalmente el mismo ante la ausencia de tales ensayos.

2 OBJETIVOS

Se pretende incentivar y facilitar el tratamiento homogéneo y las decisiones terapéuticas en pacientes con LMA R/R (primer episodio) en el contexto de un grupo cooperativo. Se ofrece una estrategia terapéutica consistente en quimioterapia intensiva con agentes citostáticos o terapia dirigida no experimentales, comercializados, y de fácil acceso.

Se revisarán los datos retrospectivamente (en el contexto del registro epidemiológico), con la intención de analizar:

1- tasa de RC y RCi morfológica.

2- tasa de recaída hematológica.

3- OS, DFS, RFS, CIR a los 1 y 3 años.

4- tasa de alo-TPH en RC/RCi.

5- tasa de mortalidad en inducción y en RC.

6- comparar los resultados de este protocolo asistencial con los obtenidos en la serie histórica del registro epidemiológico de PETHEMA.

Este protocolo se acompañará de **estudios moleculares centralizados en cada episodio de R/R** (PCR y NGS), y de una **EMR por CMF centralizada pre- y post-alo-TPH (en el primer episodio** de R/R) dentro de la Plataforma diagnóstica y terapéutica del grupo PETHEMA (PLATAFO-LMA) (ver Anexo).

3 DURACIÓN DEL PROTOCOLO

Se prevé que este protocolo cooperativo en el seno del grupo PETHEMA, pueda durar aproximadamente 5 años desde su inicio o hasta que se produzcan cambios significativos en el tratamiento de la LMA.

4 PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y LABORATORIOS CENTRALES

En este protocolo está previsto el envío de muestras centralizado dentro de la red diagnóstica asistencial del grupo PETHEMA (PLATAFO-LMA; Hopital Dr. Negrín Las Palmas, Hospital Universitario de Salamanca, Hospital 12 de Octubre Madrid, Hospital CUN de Pamplona, Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital Virgen del Rocío Sevilla y Hospital La Fe de Valencia en España, Hospital de Coimbra en Portugal). Previo consentimiento informado y registro online (si no se hubiera hecho ya al diagnóstico inicial de la LMA), se remitirán muestras al diagnóstico según el protocolo PLATAFO-LMA (protocolo en www.pethema.es, protocolo y registro en www.platafolma.org). También se remitirá una muestra de MO al

laboratorio central de CMF correspondiente (ver Anexo) antes del alo-TPH y a los 30-60 días del mismo, (no se deberán tomar decisiones que afecten a la indicación del alo-TPH según la EMR pre-TPH).

Al tratarse de unas recomendaciones terapéuticas, este protocolo no contempla procedimientos adicionales a los que se indiquen por la práctica asistencial de cada institución.

5 POBLACIÓN A LA QUE VAN DIRIGIDAS LAS RECOMENDACIONES

1. Diagnóstico LMA en **primera recaída o refractariedad** (ver sección 6).
2. Se incluyen todos los pacientes con diagnóstico primario de LMA según la WHO2008, WHO2016 o WHO2022.
3. Edad ≥ 18 años al diagnóstico de primer episodio de R/R (sin límite de edad superior).
4. Firma del consentimiento informado PLATAFO-LMA al diagnóstico de la R/R si no se hubiera obtenido al diagnóstico primario (www.pethema.es o www.platafolma.org).

6 DEFINICIÓN DE LMA R/R Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS INICIALES

Se definen como pacientes con **primer episodio de LMA R/R aquellos que cumplan cualquiera de estas circunstancias**, con independencia del tratamiento previo y del tiempo al diagnóstico inicial:

1-Resistencia primaria tras un ciclo de inducción intensiva (3+7 habitualmente): reducción de blastos medulares <50% respecto al basal y/o cifra de blastos medulares >25% tras el primer ciclo (aspirado medular generalmente realizado tras 28-35 días de finalizar el 3+7).

2-Persistencia de células leucémicas (≥5% en médula) o de enfermedad extramedular documentada tras dos ciclos de inducción intensiva (generalmente 3+7).

3-Ausencia de RC/RCi tras varios ciclos de HMAs (4-6 ciclos) o HMA+VEN (2-4 ciclos), junto a una ausencia de beneficio clínico evidente.

4-Progresión franca de la enfermedad en el curso de cualquier tratamiento activo.

5-Recaída hematológica franca (≥5% de blastos en médula o en sangre periférica, o enfermedad extramedular documentada) tras haber alcanzado una RC/RCi previamente con cualquier tratamiento.

Nota: los pacientes en los que se diagnostique una **LMA R/R tardía y evolución clonal** que cuadre con el diagnóstico de LMA secundaria podrán ser también tratados de acuerdo a este protocolo.

6.1 Evaluación inicial del paciente

Los pacientes con sospecha de LMA R/R requieren de una evaluación exhaustiva para lograr una caracterización biológica completa de la enfermedad y determinar su estado físico basal de cara al tratamiento con quimioterapia intensiva.

La caracterización biológica de la enfermedad es fundamental a la hora de realizar una estimación pronóstico que permita adaptar el tratamiento en función del riesgo de recidiva que presente el paciente. Las exploraciones y pruebas mínimas para la evaluación del paciente y caracterización de la enfermedad se describen a continuación. Atendiendo a las características clínicas del paciente, características especiales de la enfermedad o protocolos de actuación de cada centro, estas pruebas podrán ser ampliadas a criterio del médico responsable del paciente. En cualquier caso, todas estas pruebas forman parte de la práctica clínica habitual, no realizándose ninguna intervención más allá de lo que constituye dicha práctica clínica.

Balance inicial

1. Constantes vitales.
2. Exploración física completa
3. Peso, altura y superficie corporal.
4. Historia clínica completa incluyendo posibles antecedentes de neoplasias o enfermedades hematológicas previas, sus tratamientos y la posible exposición a tóxicos o radiaciones.
5. Determinación del estado funcional ECOG.
6. Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.
7. Hematología: hemograma completo con recuento diferencial y recuento plaquetario y hemostasia.
8. Bioquímica sérica que incluya electrolitos (sodio, potasio, cloro y bicarbonato), nitrógeno ureico en sangre (BUN), creatinina, glucosa, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, LDH, magnesio, fosfato, calcio, ácido úrico, albúmina, proteínas totales, amilasa y lipasa.
9. Análisis de orina (sedimento y anormales).
10. Radiografía de tórax postero-anterior
11. Aspirado de médula ósea o biopsia si el primero no fuese posible, incluyendo muestra para estudios citogenéticos, moleculares e immunofenotípicos (ver secciones 6.2 y 6.3).
12. Muestras SP y MO para envío a laboratorio central y biobanco, previa obtención del consentimiento informado si este no hubiera ya sido obtenido al diagnóstico inicial (secciones secciones 6.2 y 6.3).

13. Solo se recomienda la punción lumbar con recuento celular en LCR y citología *(citospin)* si hay evidencia clínica que sugiera afectación del SNC con leucemia, y siempre que no haya contraindicación para la realización de la misma.

    Nota de tratamiento (1): si se realiza punción lumbar por sospecha de infiltración, administrar profilaxis intratecal con citarabina, metotrexato y esteroides en el momento de la punción lumbar, a discreción del centro.

    Nota de tratamiento (2): se recomienda esperar a que haya citorreducción antes de realizar la punción lumbar.

14. Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
15. Tipado HLA del paciente por alta resolución del paciente y de familiares de primer grado por baja resolución si este no se hubiera realizado previamente, para pacientes fit.
16. Solo se recomienda la realización de ecocardiografía o de pruebas de función respiratoria basales ante la presencia de antecedentes cardiológicos o respiratorios relevantes, o bien si hubiera dosis acumuladas importantes de antraciclinas previas (>350-400 mg/m^2 equivalentes de daunorubicina).
17. Fondo de ojo (opcional, sobre todo si sospecha o riesgo de recaída en SNC).
18. TAC cuello/tórax/abdomen/pelvis opcional (obligado si afectación extramedular al diagnóstico inicial o en el episodio actual. Si afectación neurológica o sospecha de ella ampliar a TAC cerebral).

6.2 Almacenamiento de muestras al diagnóstico de la R/R

Se remitirán las muestras al diagnóstico al laboratorio central correspondiente (ver Protocolo PLATAFO-LMA) y se almacenarán en su correspondiente red de biobancos.

6.3 Caracterización biológica de la enfermedad

La correcta caracterización de la LMA al diagnóstico requiere, como mínimo, de las siguientes determinaciones y estudios.

1. **Obligado: Estudio morfológico** mediante técnicas estándar según preferencias del centro (laboratorio local).
2. **Obligado: Estudios moleculares centralizados** para detectar la presencia de:

    - Mutaciones frecuentes con impacto pronóstico y terapéutico: FLT3-ITD y D835, NPM1, IDH (todas estas se realizarán por NGS centralizada aunque ese resultado tardará en torno a 2-3 semanas). No será imprescindible realizar las mutaciones de FLT3 en el laboratorio local siempre y cuando se obtenga un informe del laboratorio central en menos de 7 días. Está disponible la PLATAFO-LMA para el diagnóstico rápido de las mutaciones, tanto IDH, NPM1

como FLT3 por PCR rápida, siendo el objetivo diagnosticar las mutaciones en FLT3-ITD o en FLT3-TKD (D835) en 7 días desde el envío de la muestra. Dentro de esta guía terapeutica se recomienda el tratamiento con gilteritinib en aquellos pacientes con FLT3+, definiéndose como una ratio ≥0.03 para la FLT3-ITD (por PCR/electroforesis capilar), y la detección de FLT3-TKD (D835) por PCR convencional. En aquellos casos en los que se detecte una mutación FLT3-TKD diferente (generalmente por NGS) se recomienda el tratamiento con gilteritinib siempre que se confirme el valor patogénico de la mutación con el labortorio central.

- Otras mutaciones relevantes como reordenamientos en MLL o P53 serán realizadas por NGS en el laboratorio central al diagnóstico para los pacientes participantes en PLATAFO-LMA.
- Detección de otras mutaciones mediante panel de secuenciación masiva *(NGS)* en el laboratorio central correspondiente. Estos resultados se informarán sistemáticamente pero solo tendrán una finalidad investigacional, a no ser que puedan ser útiles para la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos.

3. **Opcional: Estudio citogenético local** de las células leucémicas, preferiblemente en MO aunque se considera válido en SP en el caso de aspirados con obtención de escaso material y blastosis en sangre. Se llevarán a cabo estudios de cariotipo convencional con bandas G usando métodos convencionales y se recomienda que el análisis del cariotipo se haga tras 24h y 48h de cultivo. El estudio citogenético es opcional, pero muy recomendable sobre todo ante sospecha de evolución clonal secundaria (por ejemplo, recaídas tardías).

4. **Opcional: Caracterización inmunofenotípica** de la LMA R/R:

El estudio inmunofenotípico de la LMA se realizará a nivel local, siendo opcional como prueba complementaria. Tiene dos objetivos principales:

- Contribuir al diagnóstico de la enfermedad (**diagnóstico por citometría local**).
- Permitir la inclusión de pacientes en ensayos clínicos con inmunoterapia en los que la diana es un antígeno de superficie.

6.4 Envíos para PCR y NGS centralizada

- Se describen en el protocolo PLATAFO-LMA https://www.fundacionpethema.es
- Se programará el envío a través de la página web **www.platafolma.org.**

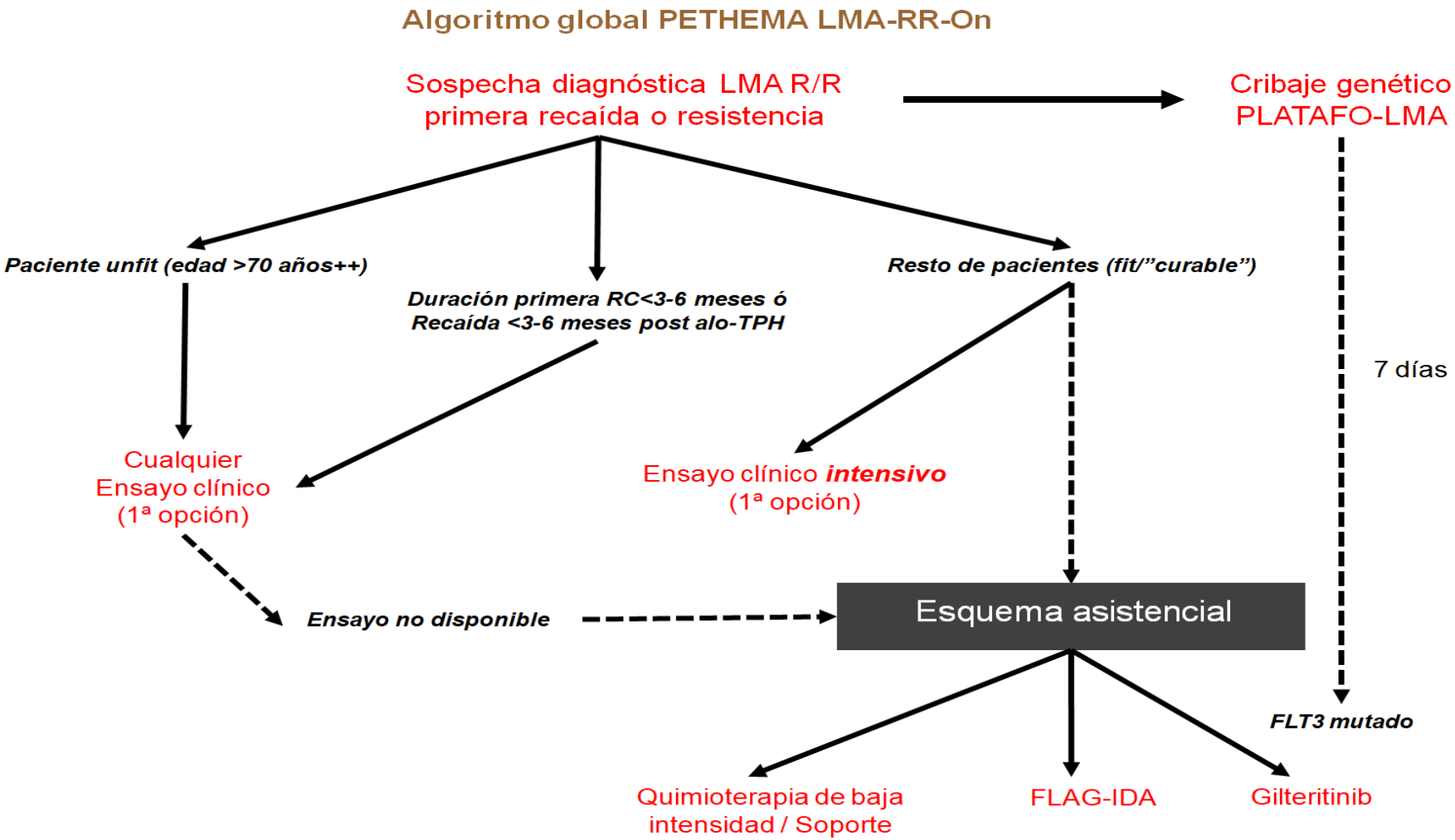
7 ALGORITMO TERAPÉUTICO GLOBAL PARA LA LMA R/R

La decisión de prescribir el protocolo se realizará según la práctica clínica habitual. Los pacientes serán evaluables siempre que cumplan los criterios de elegibilidad, con independencia del tratamiento recibido por el paciente.

Este protocolo se sitúa en el contexto de un algoritmo de aproximación común para todas las LMA R/R bajo el amparo de una plataforma diagnóstica centralizada. Esta debe permitir el cribado rápido de los pacientes con un informe de las mutaciones más relevantes de la LMA de cada paciente, facilitando la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos dirigidos a dianas moleculares (siendo una prioridad por encima del protocolo asistencial, salvo excepciones descritas en la sección 8 y en el algoritmo global al final de esta sección).

Bajo estas nuevas circunstancias, la práctica habitual en el enfoque inicial de la LMA R/R puede variar, siempre teniendo en cuenta el beneficio riesgo de cualquier modificación. Así, puesto que el **cribado genético centralizado para la LMA R/R tardará unos 7 días**, puede ser en ocasiones conveniente demorar el inicio del tratamiento para descartar la presencia de mutaciones en FLT3 y/o para planear la inclusión en un ensayo clínico disponible con nuevos fármacos dirigidos a alguna de las dianas moleculares cribadas. Sin embargo, aun disponiendo de un posible fármaco dirigido a una diana molecular, si el paciente presenta una LMA con hiperleucocitosis y/o alta proliferación, puede ser preferible no demorar el inicio del tratamiento. Deberá valorarse individualmente los pros y contras de estas demoras en el inicio del tratamiento. Puede ser recomendable, siempre que se pueda, la evaluación inicial de los pacientes de forma ambulatoria para no prolongar ingresos iniciales de forma innecesaria.

Figura. Algoritmo global diagnóstico/terapéutico para las LMA R/R en pacientes *fit y unfit*.



8 DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE PACIENTES

8.1 Pacientes unfit

Pacientes generalmente de edad >70 años en el momento de la primera recaída/refractariedad y/o con comorbilidades que impidieran administrar una terapia inicial intensiva (3+7 o similares). En este grupo se incluirán los pacientes con LMA R/R tras terapia con AZA+VEN. Se ha descrito un muy mal pronóstico en estos pacientes a la recaída/refractariedad, sin embargo deben realizarse los esfuerzos necesarios para que puedan optar a un tratamiento de segunda línea o bien aun soporte activo preservando la calidad de vida (en ambos casos).
Todos estos pacientes tendrán siempre como opción preferente un **ensayo clínico**, de cualquier tipo. **En caso de no estar disponible un ensayo clínico, se recomienda seguir el esquema asistencial con gilteritinib (si FLT3 mutado en LMA R/R) o con tratamiento activo de baja intensidad o soporte (ver sección 9).**

8.2 Pacientes fit

8.2.1 Pacientes fit con aceptables posibilidades de curación

Se incluiría en este grupo a:

1) todos los pacientes con refractariedad primaria (tras 1 o 2 ciclos intensivos) y que mantengan un buen estado general y sean candidatos a realizarse un alo-TPH en caso de alcanzar una RC/RCi

2) todos los pacientes con recaídas más allá de los 3-6 meses desde la obtención de la primera RC/RCi (con excepción de los que tengan recaída precoz tras el alo-TPH, ver sección 8.2.3).

En estos pacientes la primera opción sería administrar una terapia con quimioterapia intensiva (tipo FLAG-IDA o MEC o similar) en el contexto de un **ensayo clínico**, o bien administrar **FLAG-IDA (si FLT3 negativo) o gilteritinib (si FLT3 positivo) en el contexto del protocolo asistencial (ver sección 9)**. Si se obtiene RC/RCi se recomienda realizar el alo-TPH lo antes posible.

Los pacientes de este grupo que tuvieran alguna mutación susceptible de terapia dirigida en ensayo clínico, también debería ser considerado a tales efectos.

8.2.2 Pacientes fit con menores posibilidades de curación

Se incluiría en este grupo a:

1) pacientes con recaída muy precoz (intra-consolidaciones) es decir, en los primeros 3-6 meses desde la obtención de la RC/RCi, especialmente si tienen cariotipo o genética de muy alto riesgo (por ejemplo TP53, con cariotipo complejo, reordenamiento MECOM o /inv3).



En estos pacientes la primera opción sería la inclusión en un **ensayo clínico**, y si este no estuviera disponible se recomienda administrar rescate con FLAG-IDA (si FLT3 negativo) o gilteritinib (si FLT3 positivo) en el contexto del protocolo asistencial (ver sección 9). Si se obtiene RC/RCi se recomienda realizar el alo-TPH lo antes posible.

2) todos los pacientes con recaídas muy precoces (3-6 meses) desde la realización de un primer alo-TPH en primera RC/RCi.

En estos pacientes la primera opción sería la inclusión en un **ensayo clínico**, y si este no estuviera disponible se recomienda administrar rescate con FLAG-IDA (si FLT3 negativo) o gilteritinib (si FLT3 positivo) en el contexto del protocolo asistencial (ver sección 9), o incluso tratamiento de baja intensidad o soporte, como en los pacientes unfit. Si se obtiene RC/RCi se puede contemplar la realización de infusión de linfocitos de donante.

8.2.3 Pacientes fit con altas posibilidades de curación

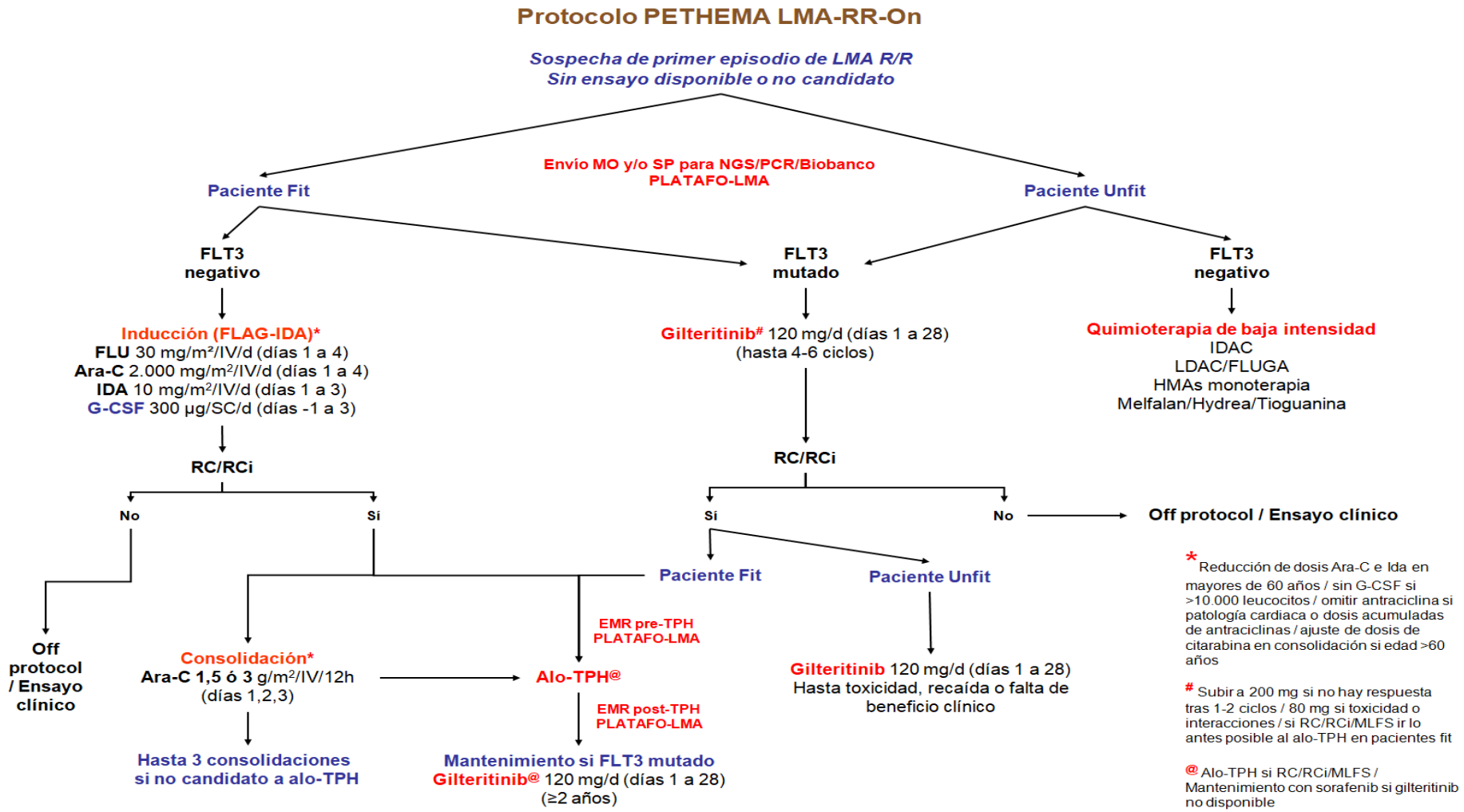
Se incluiría en este grupo a los pacientes con recaída tardía (4-5 años desde la primera RC), especialmente con genética favorable a la recaída (CEBPa b-zip o doble mutado, NPM1 con cariotipo normal, CBF especialmente inv(16)).

En estos pacientes la primera opción sería administrar una terapia con quimioterapia intensiva (tipo FLAG-IDA o MEC o similar) en el contexto de un ensayo clínico, o bien **administrar FLAG-IDA (si FLT3 negativo) o gilteritinib (si FLT3 positivo) en el contexto del protocolo asistencial (ver sección 9).** Si se obtiene RC/RCi se puede valorar continuar con 2-3 ciclos de consolidación o bien realizar un alo-TPH lo antes posible (en función de las comorbilidades, edad, y deseos del paciente).

9 ESQUEMA TERAPÉUTICO LMA-RR-ON

A continuación se describe el algoritmo global de actuación según como se ha considerado al paciente (fit o unfit), la presencia de mutaciones en FLT3, y la respuesta al tratamiento de rescate. En las secciones 9.1 a 9.8 se describen las pautas de quimioterapia y la actitud respecto a un eventual alo-TPH.

Figura. Algoritmo terapéutico LMA-RR-ON.



9.1 Administración de FLAG-IDA

La inducción consiste en el esquema clásico FLAG-IDA, que se administrará tal y como se describe a continuación:

Fludarabina: dosis 30 mg/m^2/día IV los días 1 a 4, preparación en 100 mL de cloruro sódico al 0,9% y administración vía IV en bolo de 30 minutos.

Idarrubicina: dosis 10 mg/m^2/día IV los días 1 a 3, preparación en 50 mL de cloruro sódico al 0,9% y administración vía IV en bolo de 15 minutos. En pacientes de edad ≥ 60 años y/o con comorbilidades significativas, la dosis de Idarruvbidina se reducirá a 8 m^2/día. En pacientes con una FEVI anormal (<45%), y/o con insuficiencia cardiaca moderada/severa, y/o con dosis previas de antraciclinas >360 mg/m^2 equivalentes de daunorrubicina, omitir la administración de idarrubicina.

Citarabina: dosis 2 g/m^2/día IV los días 1 a 4, preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%, administración IV en infusión de 4 horas (la infusión deberá comenzar justo a las 4 horas después de finalizar la infusión de fludarabina). Administrar 1 g/m^2/día si edad ≥ 60 años y/o comorbilidades significativas.

G-CSF 5 mg/kg/día SC los días -1 a 3 (omitir G-CSF en -1 si leucocitos basales >10.000/microlitro). Después, 1 vial/día SC desde 7 días después de finalizar la quimioterapia y hasta PMN >1x10^9/L.

Se administrará este ciclo en régimen de hospitalización.

Ver apartado 10, medidas de soporte.

Nota: en pacientes con LMA phi+ se recomienda la adición de ponatinib 30 mg/día hasta la realización del alo-TPH. Estos pacientes son extremadamente raros pero se recomienda la adición de imatinib en primera línea (guías PETHEMA LMA-FLOW).

9.2 Evaluación de la respuesta tras la inducción con FLAG-IDA

No se recomienda una evaluación medular precoz en fase de aplasia. Se realizará un **examen de MO y SP** para evaluar la respuesta solo **a partir del Día 28** desde el inicio de la quimioterapia de inducción, si se ha producido la recuperación hematopoyética, y no más tarde del Día 35, con independencia de dicha recuperación. Los días se contarán desde el primer día de administración del primer fármaco del ciclo. Hay que tener en cuenta que la mediana de duración de la aplasia tras FLAG-IDA está en torno a 30-35 días. Es posible que el primer examen medular no sea evaluable y se requieran otros exámenes adicionales de MO tras este ciclo, como se indica más abajo. Antes de iniciar un ciclo de consolidación es recomendable objetivar una recuperación del recuento de SP, definido aquí como un recuento absoluto de

neutrófilos [RAN] ≥1,0 x10^9/L y de plaquetas ≥50 x 10^9/L sin necesidad de transfusión. Los pacientes etiquetados como RCi o RCp podrán ser recalificados como RC si en el tiempo desde la evaluación de la respuesta hasta la administración del primer ciclo de terapia post-remisión recuperan de forma espontánea la cifra de plaquetas y/o neutrófilos.

Si el paciente no ha alcanzado RC/RCi o MLFS saldrán del protocolo. **Si el paciente alcanza RC/RCi o MLFS se podrá proceder al alo-TPH lo antes posible**. Si por cuestiones logísticas es necesario, se podrá administrar consolidación con ARA-C-AD.

Nota: Una EMR positiva previa al alo-TPH (por CMF o PCR centralizada en PLATAFO-LMA, o local) no condiciona la realización del alo-TPH, que debe programarse lo antes posible (no se ha demostrado que estrategias para reducir la EMR pre-trasplante mejoren los resultados terapéuticos globales).

9.3 Consolidación (ARA-C-AD) (de 1 a 3 ciclos según indicación)

- Citarabina a dosis 1,5 ó 3 g/m^2/12 horas IV los días 1, 2 y 3 (consultar profilaxis de la conjuntivitis por Ara-C) (1,5 g/m^2/12 horas sobre todo si edad ≥ 60 años y/o comorbilidades significativas). Preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%. Administración vía IV en perfusión de 3 horas.

Se puede realizar la **consolidación semi-ambulatoria**, eso es, administrar la quimioterapia IV en hospital y dar el alta para seguimiento (mínimo 1 o 2 veces por semana) de la fase de aplasia por hospital de día/consultas externas.

9.4 Administración de gilteritinib en pacientes FLT3+

En pacientes con mutaciones de FLT3 objetivados en el primer episodio de LMA R/R la terapia de rescate consistirá en gilteritinib oral, tal y como se describe a continuación, en ciclos de 28 días:

Gilteritinib: dosis 120 mg/m^2/día VO los días 1 a 28, Si no hay RC/RCi al cabo de 1-2 ciclos, se puede aumentar la dosis a 200 mg/día. Administrar hasta un máximo de 4-6 ciclos (puede haber respuestas tardías).

En pacientes fit que alcancen RC/RCi o MLFS se recomienda realizar un alo-TPH tras 2 ciclos de gilteritinib o lo antes posible.

Nota: Una EMR positiva previa al alo-TPH (por CMF o PCR centralizada en PLATAFO-LMA, o local) no condiciona la realización del alo-TPH, que debe programarse lo antes posible (no se ha demostrado que estrategias para reducir la EMR pre-trasplante mejoren los resultados terapéuticos globales).

Tras la realización del alo-TPH se podrá administrar **mantenimiento con gilteritinib** a la dosis habitual y con los ajustes pertinentes, iniciando lo más precozmente posible (entre el día +30 y +60, y no más allá del día +120-180). El mantenimiento post-trasplante durará al menos 2 años, pudiéndose mantener más allá según tolerancia y a juicio médico.

En pacientes unfit que alcancen RC/RCi o MLFS se seguirá con gilteritinib hasta recaída o progresión. En pacientes unfit que no alcancen RC/RCi, se puede valorar administrar más de 6 ciclos si existe beneficio clínico (pej, RP y/o pocos requerimientos transfusionales).

Se administrarán los ciclos de forma ambulatoria, a no ser que exista un motivo que aconseje la hospitalización (por ejemplo hiperleucocitosis o afectación del estado general o infección activa.

Ver apartado 10, medidas de soporte.

9.5 Evaluación de la respuesta tras la inducción con gilteritinib

No se recomienda una evaluación medular precoz en fase de aplasia. Se realizará un **examen de MO y SP** para evaluar la respuesta solo **el día 28** (fin de primer ciclo), y el **día 56** (fin del segundo ciclo), tras el ciclo 4 y tras el ciclo 6. En pacientes que hayan alcanzado RC/RCi se realizarán controles medulares cada 3 meses/ciclos el primer año y a continuación según recuentos hemoperiféricos/indicación clínica.

9.6 Tratamiento de la recaída extramedular aislada

Se trata de una situación poco frecuente, aunque no rara especialmente tras la realización de un primer alo-TPH.

Se recomienda tratamiento sistémico con FLAG-IDA (o gilteritinib si FLT3 mutado), asociando triple intratecal (en caso de afectación meníngea) o radioterapia local (si localización única). Tras obtener la RC actuar según el apartado 9.7.

9.7 Visión general del tratamiento post-remisión en pacientes fit

a) pacientes fit sin alo-TPH previo: en los pacientes que obtengan RC o RCi (o MLFS) tras la inducción con FLAG-IDA o gilteritinib se procederá al alo-TPH lo antes posible. Por cuestiones logísticas pueden recibir consolidaciones con ARA-C-AD o seguir con gilteritinib hasta poder realizarse el alo-TPH. Los pacientes FLT3+ recibirán gilteritinib post-trasplante (o sorafenib si este no está disponible).

b) pacientes fit con alo-TPH previo: en estos pacientes se puede valorar la realización de un segundo alo-TPH, especialmente en aquellos en que la recaída tras el primer alo-TPH fuera tardía (> 12 meses desde la infusión). En los pacientes con recaídas post-trasplante precoces,

especialmente < 6-12 meses desde la infusión, puede ser más razonable ofrecer una estrategia de mantenimiento con infusión de linfocitos de donante (más gilteritinib si son FLT3+). Los pacientes FLT3+ recibirán gilteritinib post-trasplante (o sorafenib si este no está disponible).

c) pacientes fit con recaídas tardías (>4-5 años) NPM1 o CBF o CEBPA (bzip o doble mutados): se puede realizar un alo-TPH lo antes posible o bien considerar consolidaciones ARA-C AD sin necesidad de alo-TPH, especialmente en pacientes de edad >60 años y/o no claro candidato a alo-TPH por criterios de fragilidad.

d) pacientes fit con recaída extramedular aislada post-alo-TPH: se puede valorar la realización de un segundo alogénico o ILD, pero también se pueden administrar 1-3 ciclos de consolidación con ARA-C AD y/o radioterapia local, sin necesidad de alo-TPH o ILD.

9.8 Tratamiento en pacientes unfit con primera LMA R/R sin mutaciones FLT3

Estas pautas terapéuticas tienen como objetivo el control de la enfermedad, retrasando la progresión y preservar la calidad de vida. No se espera que puedan alcanzarse remisiones frecuentes (<10-20%) con estas pautas. Todos estos tratamientos deben ser administrados de **forma ambulatoria preferentemente**, a no ser que la condición clínica del paciente requiera hospitalización.

a) Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con azacitidina: considerar en estos casos tratamiento de rescate con bajas dosis de citarabina (ciclos continuos) o FLUGA (3-6 ciclos) o IDAC (dosis intermedias de citarabina).

IDAC (citarabina a dosis intermedias)

Citarabina a dosis 0,5-1 g/m^2/24 horas IV los días 1-5. Preparación en 500 mL de cloruro sódico al 0,9%. Administración vía IV en perfusión de 2 horas.

Se puede realizar el tratamiento ambulatorio integral o semi-ambulatorio, eso es, administrar la quimioterapia IV en hospital y dar el alta para seguimiento (mínimo 1 o 2 veces por semana) de la fase de aplasia por hospital de día/consultas externas.

FLUGA

Fármaco	Dosis (mg/m^2)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Fludarabina*	40	–	–	v.o.	2-6
	25	SF (100 ml)	30 min	i.v.	
ARA-C*	75	5 ml	--	s.c.	2-5
	75	SF (500 ml)	6 horas	i.v.	

Elegir la vía de administración según las circunstancias (ingresado, ambulatorio, hospital de día). Administrar primero la fludarabina. A las 4 horas de finalizar la fludarabina, administrar el ARA-C. La dosis de fludarabina debe ser modificada de acuerdo con el aclaramiento estimado de creatinina, siguiendo la fórmula de Cockcroft-Gault. En caso de insuficiencia renal grave o diálisis, la administración será necesariamente por vía oral. En caso de diálisis, administrar la fludarabina tras la realización de esta. Es de elección el tratamiento ambulatorio si las condiciones clínicas del paciente lo permiten. Si se administra ingresado o en un hospital de día, se puede optar por vía i.v. El día 6 de fludarabina se suspende en pacientes ≥ 75 años de edad. Priming con G-CSF 5 mg/kg/día s.c. días 1 a 3; solo día 1 si leucocitos > 10 × 109/l; no dar si > 25 × 109/l.

ARA-C a dosis bajas

Fármaco	Dosis (mg/m^2)	Vía	Días
ARA-C	20-40	s.c.	1-10

Pauta de 20-40 mg/m^2 cada 12 o 24 h, seguidos, en ciclos mensuales.

b) Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento con bajas dosis de citarabina: considerar en estos casos tratamiento de rescate con HMAs (ciclos continuos)

Decitabina

Fármaco	Dosis (mg/m^2)	Vía	Días
Decitabina	20	i.v	1-5

Azacitidina

Fármaco	Dosis (mg/m^2)	Vía	Días
Azacitidina	75	s.c	5-0-2

Pueden complementarse con infusión de linfocitos del donante en recaída post alo-TPH considerada unfit. Ciclos mensuales. No administrar más de 4-6 ciclos si no se observa respuesta.

c) Opciones menos tóxicas: considerar en todos los pacientes que prefieran evitar los tratamientos parenterales.

Melfalán a dosis bajas

Melfalán 2 gr/día VO de forma continuada durante 4-12 semanas, interrumpiendo y ajustando cadencia según mielotoxicidad.

Hidroxiurea (sobre todo para control de leucocitosis)

Hidroxiurea 0,5 a 6 gr/día VO de forma continuada interrumpiendo y ajustando dosis y cadencia según mielotoxicidad y eventos adversos extrahematológicos (mucositis++).

10 MEDIDAS DE SOPORTE Y AJUSTES DE DOSIS

El manejo de la fiebre neutropénica, la profilaxis del síndrome de lisis tumoral, y el uso de factores de crecimiento quedan a criterio de cada centro según la política interna vigente.

Es importante que se preste especial atención a estas medidas puesto que de ellas depende en gran parte el éxito del esquema terapéutico. A continuación, se exponen unas recomendaciones generales sobre algunos aspectos que deben ser considerados cruciales.

10.1 Inducción con FLAG-IDA

Medidas de soporte recomendadas:

• Hidratación vigorosa con suero glucosalino o fisiológico (si es posible al menos 2 L/m^2/día). Durante la fase de citorreducción y administración de quimioterapia, se debe tener una especial precaución con los balances hídricos e incluso pautar una hidratación no excesiva (entre 1 y 2 L/m^2/día) en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica y/o escasa diuresis basal y/o insuficiencia cardiaca previa. Si es preciso, asegurar el balance hídrico equilibrado con diuréticos (por ejemplo, furosemida 20 mg/8h a criterio médico).

• Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (SLT) adaptada al riesgo según la puntuación (*score*) previa a recibir la quimioterapia:

<u>*Score* de SLT (sumar los puntos obtenidos antes de iniciar la quimioterapia, máximo 6 puntos) (6).</u>

- 1 punto: leucocitos entre 25-75 x10^9/L
- 1 punto: LDH entre 1-4 x límite superior de normalidad (LSN)
- 2 puntos: leucocitos > 75 x10^9/L
- 2 puntos: LDH > 4 x LSN
- 2 puntos: ácido úrico 7,5 mg/dl (o superior a LSN)

<u>Recomendaciones de profilaxis y tratamiento según *Score* basal de SLT:</u>

0-1 ptos	Hidratación>2L/m^2/día VO o IV + alopurinol 300mg/12-24h VO +/- HCO_3 1/6 M/12 h
2-3 ptos	Hidratación>2L/m^2/día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg (dosis única 4h antes de la quimioterapia)
4-6 ptos	Hidratación>2L/m^2/día IV + rasburicasa 0,2 mg/Kg 2-4 días (1ª dosis 4h pre-

	quimioterapia)
Tratamiento con rasburicasa en pacientes con SLT clínica hasta la resolución de los signos y síntomas	

Valorar la profilaxis con rasburicasa si la hiperhidratación no es posible, aún sin factores de riesgo de SLT.

• Antieméticos: granisetrón 3 mg u ondansetrón 8 mg IV cada 6-12 horas.

• Protección gástrica: omeprazol 20-40 mg (o pantoprazol 40 mg IV o VO) o bien ranitidina 300 mg/día VO (50 mg/8 h IV).

• Profilaxis universal con antifúngico con acción frente a *Aspergillus* (por ejemplo, voriconazol 200 mg/12 horas o posaconazol 300 mg/24 horas IV o cápsulas VO), desde el ingreso hasta PMN>500 $x10^9$/L.

• Descontaminación intestinal selectiva (levofloxacino 500 mg/24horas o ciprofloxacino 500 mg/12 VO).

• Medidas especiales con la administración de citarabina: colirio de dexametasona, 2 gotas cada 8 horas en ambos ojos y antes de cada dosis de Ara-C

• Aciclovir 800 mg/12 h en pacientes seropositivos para HVS-1 y/o VVZ, especialmente si tienen antecedentes clínicos recientes.

• Profilaxis de la neumonía por Pneumocystis carinii asociada a fludarabina con cotrimoxazol. La profilaxis deberá suspenderse una vez transcurridos 3-4 meses desde la última dosis de fludarabina.

10.2 Consolidación con ARA-C-AD

Medidas de soporte recomendadas:

• Hidratación vigorosa con suero glucosalino o fisiológico (si es posible al menos 2 L/m^2/día) durante la fase de administración de quimioterapia se debe tener una especial precaución con los balances hídricos.

• Antieméticos: granisetrón 3 mg u ondansetrón 8 mg IV cada 6-12 horas (durante los primeros 3-4 días).

• Protección gástrica: omeprazol 20 mg (o pantoprazol 40 mg, igual dosis IV o VO) o bien ranitidina 300 mg/día VO (50 mg/8 h IV).

• Profilaxis universal con antifúngico con acción frente a *Aspergillus* (por ejemplo, voriconazol 200 mg/12 horas o posaconazol 300 mg/24 horas IV o VO), desde el ingreso hasta PMN> 0,5 $x10^9$/L.

• Descontaminación intestinal selectiva (levofloxacino 500 mg/24 o ciprofloxacino 500 mg/12 VO), desde el ingreso hasta PMN> 0,5 x10^9/L.

• Medidas especiales con la administración de citarabina: colirio de dexametasona, 2 gotas cada 8 horas en ambos ojos y antes de cada dosis de Ara-C.

10.3 Modificación de dosis de ARA-C AD

Se reducirá un día de Ara-C de los ciclos 2, 3 y/o 4 de consolidación si:

- La recuperación hematopoyética en el ciclo anterior ha sido mayor a 42 días.
- Antecedente en los ciclos anteriores de erupción maculopapular confluente o descamación inducida por citarabina de grado >2.
- Fotofobia o conjuntivitis por Ara-C que no se resuelva en 24 horas con corticoides y de grado >2.
- Bilirrubina total mayor de 3 mg/dL en alguno de los ciclos atribuida a la citarabina y que no haya revertido completamente.

Se suspenderá definitivamente el Ara-C a altas dosis siempre que haya existido ataxia cerebelosa grave, confusión u otra sintomatología del sistema nervioso central (grado >2) que no tenga otra explicación clara.

10.4 Transfusiones

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la política transfusional de hemoderivados en pacientes con leucemia aguda y TPH. Se recomienda emplear hemoderivados irradiados y filtrados. Se recomienda la transfusión de concentrados de plaquetas para mantener recuentos por encima de 10 x10^9/L y concentrados de hematíes para mantener cifras de hemoglobina superiores a 8-9 g/dL (5-5,5 µmol/l). En los pacientes con sospecha de coagulopatía, se recomienda transfundir plaquetas para mantener una cifra superior a 50 x10^9/L, corregir las alteraciones hemostáticas mediante la transfusión de fibrinógeno o crioprecipitado (mantener fibrinógeno sérico > 150 mg/dL) y/o plasma (mantener índice de Quick > 60%). Solo si existen problemas de sobrecarga hídrica, en pacientes con hemorragia amenazante para la vida y sin fenómenos trombóticos amenazantes, se puede valorar la administración de concentrado de complejo protrombínico para corregir la coagulopatía.

En pacientes unfit se puede asumir una política transfusional más laxa con el fin de rebajar la carga de atención al paciente. Sin embargo, no se debe dejar de transfundir profilácticamente plaquetas ni otros hemoderivados a los pacientes mientras estén con tratamiento activo.

10.5 Anticoagulantes

No se recomienda el uso de heparina ni antifibrinolíticos como profilaxis. En caso de trombosis arterial o venosa graves, habrá que tratar al paciente con heparina y/o fibrinolíticos pero habrá que tener en cuenta el alto riesgo hemorrágico de los pacientes si estos presentan coagulopatía y/o recuentos plaquetares < 50 $x10^9$/L. En caso de accidente cerebrovascular trombótico o isquémico, en el que la transformación hemorrágica sería amenazante para la vida, la anticoagulación deberá intentar posponerse hasta la resolución de la coagulopatía.

10.6 Factores de crecimiento

Estarán indicados en inducción desde el día +7 de FLAG-IDA (a discreción del centro).

Si se dan en consolidación y en caso de indicarlo “profilácticamente” para acelerar la recuperación de la cifra de granulocitos, administrar G-CSF 5 microgr/kg/día SC desde el día 14 tras finalizar la quimioterapia.

10.7 Infecciones

Los centros participantes seguirán los protocolos institucionales que tengan establecidos para la prevención y tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos. **Se recomienda en todos los pacientes tratados con quimioterapia intensiva en fase de aplasia**:

- Profilaxis de infección fúngica con antifúngicos sistémicos durante la fase de neutropenia profunda (<0,5 $x10^9$/L) post-quimioterapia (preferentemente que cubran mohos).
- Profilaxis antibacteriana con antibióticos del grupo de las quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacino o levofloxacino).
- Monitorización de *Aspergillus* o beta-glucano a discreción del centro.
- Tratamiento de la fiebre neutropénica y/o de la IFI si esta se produce, con agentes indicados de elección (voriconazol, isavuconazol, ambisome, preferentemente IV inicialmente, en monoterapia, y en biterapia si el cuadro es severo, pudiéndose usar las equinocandinas para biterapia). La elección del antifúngico dependerá de la pauta profiláctica previa y de la política del centro.

10.8 Medidas de soporte y precauciones con el uso de gilteritinib

- Profilaxis antimicrobiana según la profundidad y duración de la neutropenia. Se recomienda si la cifra de neutrófilos es <500 por microlitro de forma sostenida (o si esta se prevé), y/o si se trata de una recaída post-alo-TPH especialmente si tiene inmunosupresión asociada.
- Cuando esté indicado administrar antifúngicos, tener en cuenta que los inhibidores CYP3A incrementan la concentración plasmática de gilteritinib. En caso de utilizar un inhibidor CYP3A fuerte, cómo voriconazol o posaconazol, considerar reducir la dosis de

gilteritinib a 80 mg al día, especialmente si se produce cualquier toxicidad relevante (pej, elevación de transaminasas grado 2 o superior).

- Bajo riesgo de SLT, pero asegurar correcta hidratación ± alopurinol según los factores de riesgo.
- Se recomienda realizar un ECG (con medición del QTcF) antes del inicio de gilteritinib, el día 8 y 15 del primer ciclo, y antes de iniciar cada ciclo. No administrar gilteritinib si QTcF >500 mseg. También se recomienda realizar un nuevo ECG con QTcF al añadir fármacos que alarguen el QTcF. Se deben controlar los electrolitos (calcio, magnesio, potasio) si hay prolongación del QTcF. Suspender gilteritinib si QTcF>500 ms. Se podrá reintroducir cuando el QTcF se recupere valorando una reducción de dosis (ver tabla).
- Riesgo bajo de síndrome de diferenciación, se recomienda vigilancia estrecha. Ante la sospecha firme iniciar corticoterapia y si es grave suspender gilteritinib hasta mejoría clínica reintroduciéndolo a continuación.
- Se debe evitar el uso concomitante de gilteritinib con inductores potentes de CYP3A/gp-P (p. ej., fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan), ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de gilteritinib.

Recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis de gilteritinib

Criterios	**Dosificación de gilteritinib**
Síndrome de diferenciación (complicación rara <3%)	• En caso de sospecha de síndrome de diferenciación, administrar corticosteroides (dexametasona 10 mg/12h IV). • Interrumpir gilteritinib si los signos y/o síntomas graves persisten durante más de 48 horas después del inicio de los corticosteroides. • Reanudar el tratamiento con la misma dosis de gilteritinib cuando los signos y síntomas mejoren hasta el Grado 2 o inferior (CTCAE).
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	• Suspender la administración de gilteritinib.
Intervalo QTcF >500 mseg	• Interrumpir la administración de gilteritinib. • Reanudar gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg[a]) cuando el intervalo QTcF vuelva a estar dentro de los 30 mseg del nivel basal o ≤480 mseg.
Aumento del intervalo QTcF >30 mseg en el ECG del día 8 del ciclo 1	• Confirmar mediante ECG el día 9. • Si se confirma, considerar una reducción de la dosis a 80 mg.
Pancreatitis	• Interrumpir gilteritinib hasta la resolución de la pancreatitis. • Reanudar el tratamiento con gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg[a]).

Otra toxicidad de Grado 3[a] o superior que se considere relacionada con el tratamiento.	• Interrumpir gilteritinib hasta que la toxicidad se resuelva o mejore a Grado 1. • Reanudar el tratamiento con gilteritinib con una dosis menor (80 mg o 120 mg[a]).
Alo-TPH programado	• Interrumpir el tratamiento con gilteritinib una semana antes de la administración del régimen de acondicionamiento. • El tratamiento se puede reanudar 30 días después del alo-TPH si el injerto tiene éxito, el paciente no presenta enfermedad injerto contra huésped aguda de grado ≥2 y presenta RC.

a. La dosis diaria se puede reducir de 120 mg a 80 mg o de 200 mg a 120 mg.

11 CRITERIOS CLÁSICOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

La evaluación de la respuesta al tratamiento de una leucemia aguda requiere un examen físico, un hemograma completo con recuento leucocitario diferencial, así como un aspirado (+/- biopsia) de MO. Los lugares de afectación extramedular al diagnóstico (por ejemplo, adenopatías mediastínicas o infiltración en líquido cefalorraquídeo) deben reexaminarse para comprobar la ausencia de infiltración leucémica. Para la **evaluación de la respuesta en localizaciones extramedulares** debe usarse preferentemente el mismo método que inicialmente estableció la afectación extramedular a la R/R.

Los análisis inmunofenotípicos, citoquímicos y citogenéticos pueden servir de apoyo, pero no se requieren para la correcta evaluación de la respuesta. Los investigadores han de saber que la citología de MO y el recuento diferencial de leucocitos en SP en los pacientes que están recuperándose de la quimioterapia o que han recibido factores de crecimiento hematopoyético pueden presentar una mayor proporción de células inmaduras, reflejando una regeneración hematopoyética; esto no debe ser mal interpretado como LMA resistente o recurrente, siendo en no pocos casos necesarias sucesivas evaluaciones medulares y en SP hasta tener bien establecida la respuesta.

Las definiciones de respuesta para RC, RCi, RP, fracaso terapéutico y recurrencia de la enfermedad para este estudio se derivan de las recomendaciones revisadas del Grupo de Trabajo Internacional para Criterios de Respuesta (IWG 2006).

La siguiente tabla resume los criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción.

Criterios de respuesta a la quimioterapia de inducción			
Tipo de respuesta	**Aspirado de médula ósea**	**Recuentos en sangre periférica**	**Otros criterios**
Remisión completa (RC)	Valorable, < 5% blastos	PMN ≥ 1 x 10^9/L Plaquetas ≥100 x 10^9/L Ausencia de blastos leucémicos	--
RC sin recuperación (RCi)	Valorable, < 5% blastos	PMN < 1 x 10^9/L y/o Plaquetas < 100 x 10^9/L Ausencia de blastos leucémicos	--
MLFS (morphological leukemia free state)	No valorable, < 5% blastos	PMN < 1 x 10^9/L y/o Plaquetas < 100 x 10^9/L Ausencia de blastos leucémicos	Médula muy hipocelular/aplásica
Remisión parcial (RP)	Valorable, entre 5 y 25% blastos, con disminución > 50% respecto al diagnóstico	Ausencia de blastos leucémicos (*)	--
Resistencia absoluta	Valorable, > 25% blastos y/o reducción de blastos < 50% respecto al diagnóstico	--	--
Muerte en inducción	--	--	Muerte sin objetivarse previamente RP o resistencia

(*) En general se requiere recuperación hemoperiférica (PMN ≥1 x10^9/L y Plaquetas ≥100 x10^9/L), pero se acepta clasificar la respuesta como RP sin objetivarse recuperación de recuentos en SP.

11.1 Remisión completa

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes:

- Biopsia o aspirado de médula ósea evaluable con <5% blastos, con evidencia de hematopoyesis normal.
- Ausencia de bastones de Auer en los blastos presentes.
- Ausencia de infiltración extramedular (se requiere prueba de imagen sólo si se obtuvo antes del tratamiento para localizaciones conocidas de la enfermedad).

- No debe haber blastos circulantes. En el caso de apreciarse blastos circulantes escasos deberán obtenerse evidencias que apoyen el diagnóstico de MO en regeneración (como puedan ser estudios de inmunofenotipado o PCR).

- Recuperación del recuento periférico (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/L y RAN $\geq 1 \times 10^9$/L) sin necesidad de transfusión.

11.2 Remisión completa con recuperación incompleta (RCi)

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta de la siguiente manera:

- Se cumplen todos los criterios de RC excepto citopenias residuales (neutrófilos $< 1 \times 10^9$/L y/o recuento plaquetario $< 100 \times 10^9$/L).

11.3 MLFS (morphological leukemia-free state)

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta de la siguiente manera:

- Citopenias residuales (neutrófilos $< 1 \times 10^9$/L y/o recuento plaquetario $< 100 \times 10^9$/L).

- AMO muy hipoplásico/aplásico, con <5% blastos

- No blastos leucémicos en SP

11.4 Remisión parcial

Definición basada en criterios morfológicos en una única valoración de la respuesta que incluye todos los criterios siguientes:

- Recuperación del recuento periférico (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/L y RAN $\geq 1{,}0 \times 10^9$/L)

- Bien una disminución de al menos el 50% en el porcentaje de blastos leucémicos al 5%-25% en la biopsia o aspirado de MO, o una biopsia o aspirado de MO con <5% de blastos leucémicos con bastones de Auer.

- **No se requiere** la recuperación total del recuento periférico (neutrófilos $\geq 1{,}0 \times 10^9$/L y/o plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/L) pero el aspirado de MO no debe mostrar hipoplasia significativa.

11.5 Resistencia absoluta

- Médula ósea realizada tras el inicio de la recuperación de la aplasia con más de 25% de blastos, o con una disminución inferior al 50% respecto al porcentaje basal en médula ósea.
- Aumento del porcentaje de blastos o de la infiltración extramedular a pesar del tratamiento con quimioterapia.

11.6 Muerte durante la inducción

Muerte entre el día en que se inicia el tratamiento de inducción y antes de que se documente una RP o una resistencia absoluta.

11.7 Recurrencia de la enfermedad

La recurrencia de la enfermedad después de RC, RCi o RCp se define como la primera fecha de aparición de, como mínimo, uno de los siguientes:

- Reaparición de blastos leucémicos en sangre periférica, confirmado por un recuento de ≥5% de blastos en MO, no atribuible a ninguna otra causa (por ejemplo, regeneración de MO tras tratamiento de consolidación). La fecha de la recurrencia se define como la fecha del primer análisis de MO después de RC, RCi o RCp consistente con recurrencia de la enfermedad. En el marco de un tratamiento reciente, si la MO contiene entre un 5% al 20% de blastos, habrá que repetir el aspirado de MO al menos una semana más tarde para distinguir la recurrencia de la regeneración medular; en dichos casos, la fecha de recurrencia se definirá como la primera fecha en la que se observa > 5% de blastos en MO una vez excluida la regeneración medular como causa posible.
- Reaparición o desarrollo de enfermedad extramedular demostrada citológicamente.

12 CONTROL CLÍNICO Y ANALÍTICO

Todas estas pruebas forman parte de la práctica clínica habitual

12.1 Balance inicial de la LMA

Ver también sección 6.1 y 6.2

Anamnesis:

- Reacciones adversas medicamentosas
- Hábitos tóxicos
- Comorbilidades previas

- Antecedentes de neoplasia sólida y/o enfermedad pre-leucémica
- Antecedentes familiares de neoplasia
- Anamnesis completa por aparatos, incluyendo síntomas de diátesis hemorrágica y de infecciones
- Apoyo familiar/social
- Tratamientos actuales que toma el paciente

Exploración física:

- Descartar, entre otras cosas, la presencia de enfermedad extramedular, signos de coagulopatía o infecciones.

Rutinarias:

- Hemograma
- Bioquímica básica con determinación de iones, calcio, fósforo, ácido úrico, urea, creatinina, LDH, perfil hepático
- Hemostasia incluyendo fibrinógeno y D-dímeros o productos de degradación del fibrinógeno
- Sedimento y anormales de orina
- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma basal
- Aspirado de MO y/o biopsia de cresta ilíaca
- Muestra de MO o en su defecto de SP para estudio citogenético
- Muestra de MO y de SP para estudio molecular
- Muestra de MO o en su defecto de SP para estudio inmunofenotípico
- Muestras de MO y de SP para congelación de ADN, ARN y células

No rutinarias:

- Ecocardiografía o ventriculografía isotópica o resonancia cardiaca (indicado especialmente en pacientes con antecedentes cardiológicos)
- Pruebas funcionales respiratorias (indicado en pacientes con antecedentes de neumopatía o criterios clínicos de OCFA)
- Ecografía abdominal (indicado si sospecha de organomegalias)
- Punción lumbar (solo realizar si clara sospecha de infiltración meníngea, ya que esta es excepcional). La evaluación será por *citospin* (morfología), no aconsejándose la interpretación de los resultados por citometría o qRT-PCR en LCR.

12.2 Controles analíticos en el seguimiento

Durante el tratamiento con quimioterapia y en los periodos comprendidos entre cada ciclo los pacientes deben llevar un control analítico adecuado, según el criterio o protocolo de cada centro. Este control debe incluir como mínimo tres determinaciones analíticas a la semana con hemograma y bioquímica que incluya, además de la determinación básica con iones, función hepática y renal durante el periodo comprendido entre el inicio de la quimioterapia y la recuperación hematopoyética. Además, se realizará como mínimo un control de hemostasia semanal. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

En los periodos comprendidos entre la recuperación hematopoyética y el siguiente ciclo de quimioterapia, se realizará control analítico con hemograma y bioquímica que incluya, además de la determinación básica con iones, función hepática y renal, coincidiendo con cada visita a consultas. Estas determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

En pacientes manejados de forma semi-ambulatoria en consolidación, se recomienda un control semanal al menos durante la fase de aplasia, siendo recomendables 2 visitas semanales para valorar toxicidad y transfusiones. Solo se recomendará la consolidación semi-ambulatoria en pacientes que hayan tolerado aceptablemente bien ciclos previos, que comprendan perfectamente que ante fiebre o hemorragia deben acudir l hospital, que tomen bien la medicación prescrita, que estén informados y de acuerdo con la estrategia semi-ambulatoria, y que se encuentren a una distancia razonable del hospital (<1.5 horas).

En el caso de trasplante alogénico se seguirán los procedimientos de evaluación inicial y seguimiento post-trasplante propios de cada centro.

Durante el seguimiento, las determinaciones mínimas se adaptarán a la situación clínica del paciente.

12.3 Muestras centralizadas en el seguimiento

Se enviará una muestra de MO para EMR por CMF (3 ml EDTA) centralizada (ver anexo centralización de CMF) antes del alo-TPH y a los 30-60 días del mismo (www.platafolma.org).

Tras cada episodio sucesivo de LMA R/R se remitirá una muestra de MO para PCR/NGS (3-6 ml EDTA) y biobanco (usar SP si aspirado seco o no realizado) a los laboratorios centrales PLATAFO-LMA (www.platafolma.org).

13 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este documento pretende ser una guía consensuada por el Grupo Cooperativo PETHEMA para el tratamiento de la LMA R/R. Ninguno de los fármacos administrados se puede considerar experimental. La eficacia, seguridad y manejo de todos los fármacos aquí recomendados, así

como su combinación, vienen avalados por la amplia experiencia adquirida a lo largo de décadas mediante la práctica clínica habitual. Cualquier hematólogo es conocedor de los efectos secundarios de estos agentes terapéuticos.

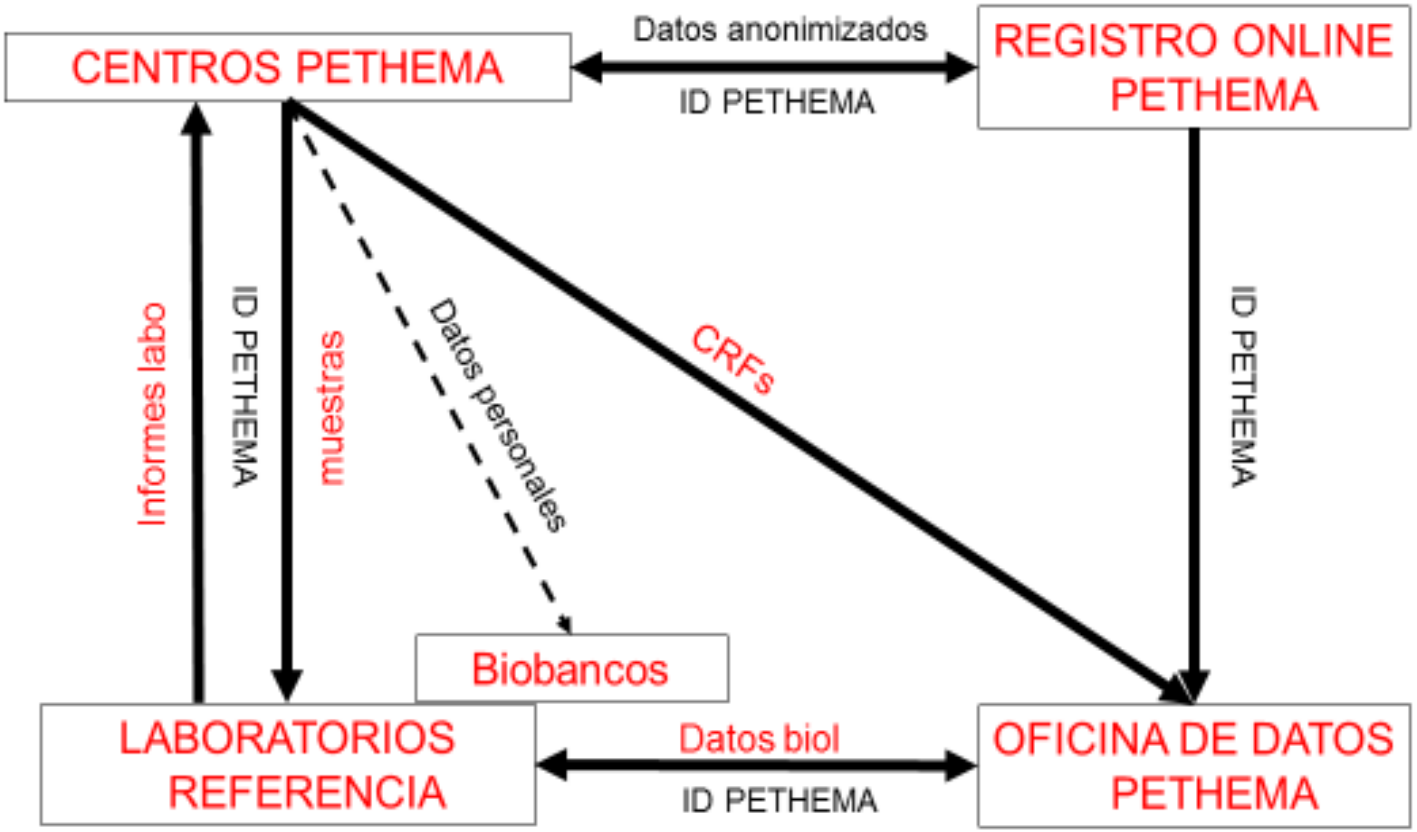
Cada institución es libre de aplicar esta guía terapéutica y convertirla en su práctica clínica habitual. Los centros y clínicos que decidan incorporar a su práctica clínica habitual esta guía terapéutica tendrán que informar debidamente a sus pacientes sobre el tratamiento que se les va a administrar, así como de las alternativas terapéuticas. Además de reflejar en la historia clínica que se ha informado al paciente, deberán utilizar los consentimientos para administración de quimioterapia que habitualmente utilicen en su centro. No es necesario proveer un documento de consentimiento informado específico para administrar el tratamiento propuesto, puesto que los pacientes no van a formar parte de un estudio prospectivo observacional.

Se podrá obtener información retrospectiva del tratamiento de los pacientes en el contexto de la práctica clínica habitual establecida. No se considera necesario que se envíe esta guía asistencial a comités éticos. Sí sería necesario enviar un protocolo de estudio retrospectivo en el momento que se deseara realizar algún análisis. En todos los casos, se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes para la obtención de muestras biológicas y estudios traslacionales (PLATAFO-LMA, ver hojas de consentimiento), si no se hubiera obtenido previamente.

14 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos de los tratamientos se hará de forma retrospectiva al ser incluidos los pacientes en el registro epidemiológico de LMA de PETHEMA o bien de forma prospectiva al ser incluidos en el protocolo traslacional PLATAFO-LMA. En cualquier supuesto, el registro de los pacientes en la base de datos se hará de forma anonimizada de acuerdo a la información basal proporcionada en los registros de las muestras biológicas para estudios traslacionales (ver protocolo PLATAFO-LMA). A estos efectos, se dispondrá de una base de datos online con datos básicos de registro que facilitarán la comunicación entre los laboratorios de referencia, los centros tratantes y la Oficina de datos de PETHEMA. Deben comunicarse todos los enfermos consecutivos que se incluyan en los estudios biológicos mediante un formulario de registro (www.platafolma.org), con independencia de si reciben o no el protocolo terapéutico propuesto (ver protocolo de Plataforma diagnóstica de LMA). El resto de información se solicitará periódicamente de forma retrospectiva o prospectiva. Alternativamente al registro online, se podrá hacer llegar la información anonimizada por *e-mail* a: Dr. Pau Montesinos, Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia. montesinos_pau@gva.es.

Figura. Flujo de información en PLATAFO-LMA



15 REFERENCIAS

1. Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz MÁ, Montesinos P. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. Ann Hematol. 2018 Jul;97(7):1115-1153. doi: 10.1007/s00277-018-3304-y. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29680875.

2. Montesinos P, Bergua J, Infante J, Esteve J, Guimaraes JE, Sierra J, Sanz MÁ. Update on management and progress of novel therapeutics for R/R AML: an Iberian expert panel consensus. Ann Hematol. 2019 Nov;98(11):2467-2483. doi: 10.1007/s00277-019-03820-w. Epub 2019 Oct 30. Erratum in: Ann Hematol. 2020 Mar;99(3):675. PMID: 31667544.

3. Stahl M, DeVeaux M, Montesinos P, Itzykson R, Ritchie EK, Sekeres MA, Barnard JD, Podoltsev NA, Brunner AM, Komrokji RS, Bhatt VR, Al-Kali A, Cluzeau T, Santini V, Fathi AT, Roboz GJ, Fenaux P, Litzow MR, Perreault S, Kim TK, Prebet T, Vey N, Verma V, Germing U, Bergua JM, Serrano J, Gore SD, Zeidan AM. Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort. Blood Adv. 2018 Apr 24;2(8):923-932. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016121. PMID: 29685952; PMCID: PMC5916007.

4. Bergua JM, Montesinos P, Martinez-Cuadrón D, Fernández-Abellán P, Serrano J, Sayas MJ, Prieto-Fernandez J, García R, García-Huerta AJ, Barrios M, Benavente C, Pérez-Encinas M, Simiele A, Rodríguez-Macias G, Herrera-Puente P, Rodríguez-Veiga R, Martínez-Sánchez MP, Amador-Barciela ML, Riaza-Grau R, Sanz MA; PETHEMA group. A prognostic model for survival after salvage treatment with FLAG-Ida +/- gemtuzumab-ozogamicine in adult patients with refractory/relapsed acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 2016 Sep;174(5):700-10. doi: 10.1111/bjh.14107. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27118319..

5. Labrador J, Saiz-Rodríguez M, de Miguel D, de Laiglesia A, Rodríguez-Medina C, Vidriales MB, Pérez-Encinas M, Sánchez-Sánchez MJ, Cuello R, Roldán-Pérez A, Vives S, Benzo-Callejo G, Colorado M, García-Fortes M, Sayas MJ, Olivier C, Recio I, Conde-Royo D, Bienert-García Á, Vahi M, Muñoz-García C, Seri-Merino C, Tormo M, Vall-Llovera F, Foncillas MÁ, Martínez-Cuadrón D, Sanz MÁ, Montesinos P. Use of Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia: The PETHEMA Registry Experience. Cancers (Basel). 2022 Mar 29;14(7):1734. doi: 10.3390/cancers14071734. PMID: 35406512; PMCID: PMC8997036.

6. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ. Gilteritinib or

Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML. N Engl J Med. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. Erratum in: N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1868. PMID: 31665578.

7. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, Krämer A, Dombret H, Hogge D, Jonas BA, Leung AY, Mehta P, Montesinos P, Radsak M, Sica S, Arunachalam M, Holmes M, Kobayashi K, Namuyinga R, Ge N, Yver A, Zhang Y, Levis MJ. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):984-997. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30150-0. Epub 2019 Jun 4. Erratum in: Lancet Oncol. 2019 Jul;20(7):e346. PMID: 31175001.

8. Stratmann J, van Kann E, Rummelt C, Koschade S, Röllig C, Lübbert M, Schaich M, Parmentier S, Sebastian M, Chromik J, Becker von Rose A, Ballo O, Steffen B, Serve H, Brandts C, Shaid S. Low-dose melphalan in elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A well-tolerated and effective treatment after hypomethylating-agent failure. Leuk Res. 2019 Oct;85:106192. doi: 10.1016/j.leukres.2019. PMID: 106192.

16 ANEXO. LABORATORIOS CENTRALES PARA EMR POR CMF

Los contactos en los laboratorios centrales de CMF se detallan en el protocolo PLATAFO-LMA.

Laboratorio de referencia	***Hospitales/provincias que refieren muestras CMF***
CIMA Pamplona	***Hospitales PETHEMA no indicados abajo***
Virgen del Rocío	Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital Juan Ramón Jimenez (Huelva)
Virgen del Rocío	Hospital de la Merced (Sevilla)
Virgen del Rocío	Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla)
Salamanca	Valladolid
Salamanca	Ávila
Salamanca	Burgos
Salamanca	León
Salamanca	Palencia
Salamanca	Segovia
Salamanca	Soria
Salamanca	Zamora
Salamanca	H Miguel Servet (Zaragoza)
H 12 octubre	H 12 de octubre
H 12 octubre	H Fuenlabrada
H 12 octubre	H Central de Defensa
Córdoba	Málaga
Córdoba	Jaén
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario de Canarias
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria
Dr. Negrín	Complejo Hospitalario Universitario de Gran Canaria Dr Negrín
Dr. Negrín	Hospital Dr José Molina Orosa de la isla de Lanzarote