

Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

Actualización en el tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda

David Martínez Cuadrón

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

Riesgo de recaída



Sanz M, et al. Blood. 1999;94:3015-21.

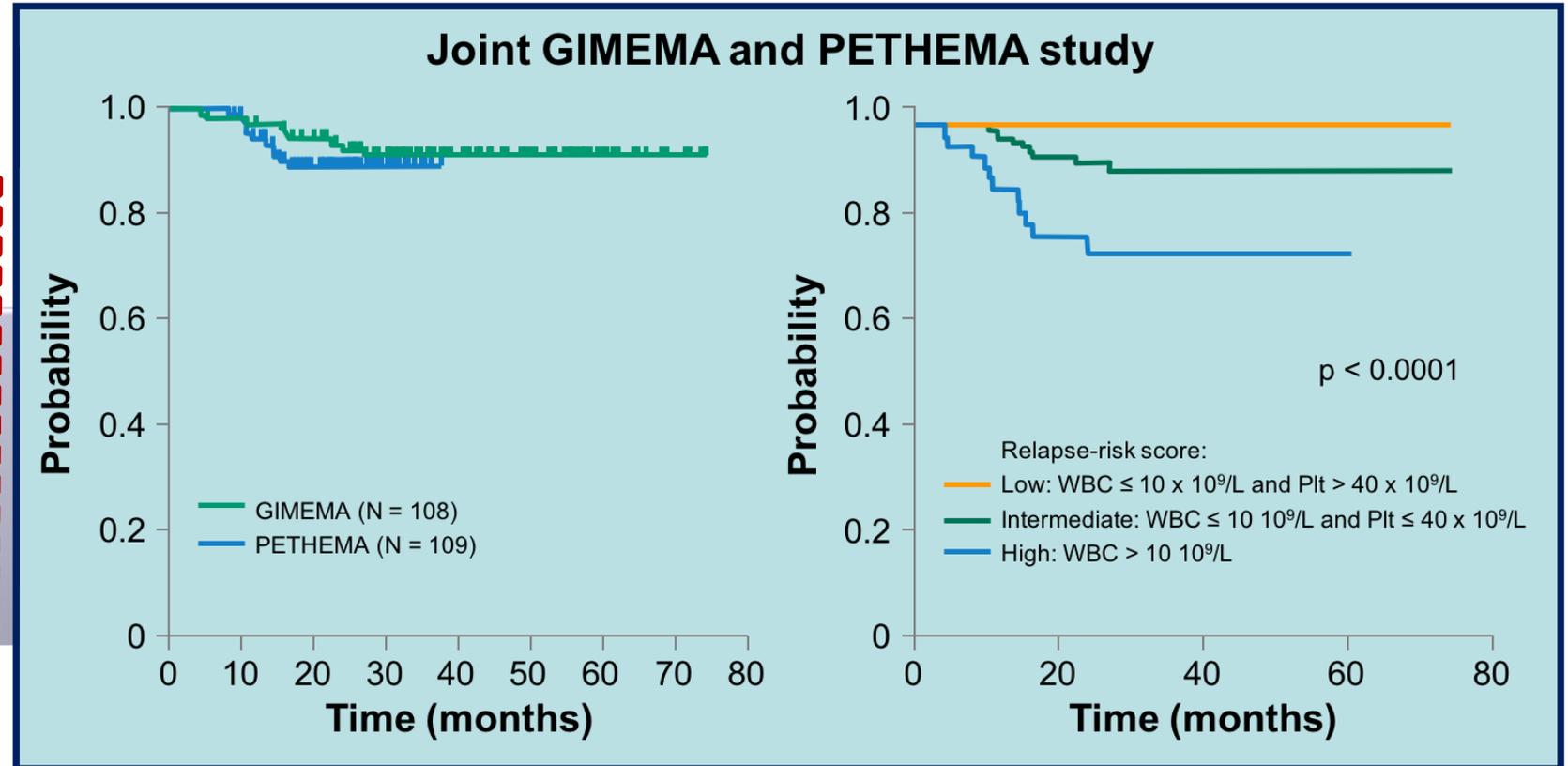
Riesgo de recaída

Terapia única

LPA96

Nov. 1996

Oct. 1999



Definición de grupos de riesgo de recaída

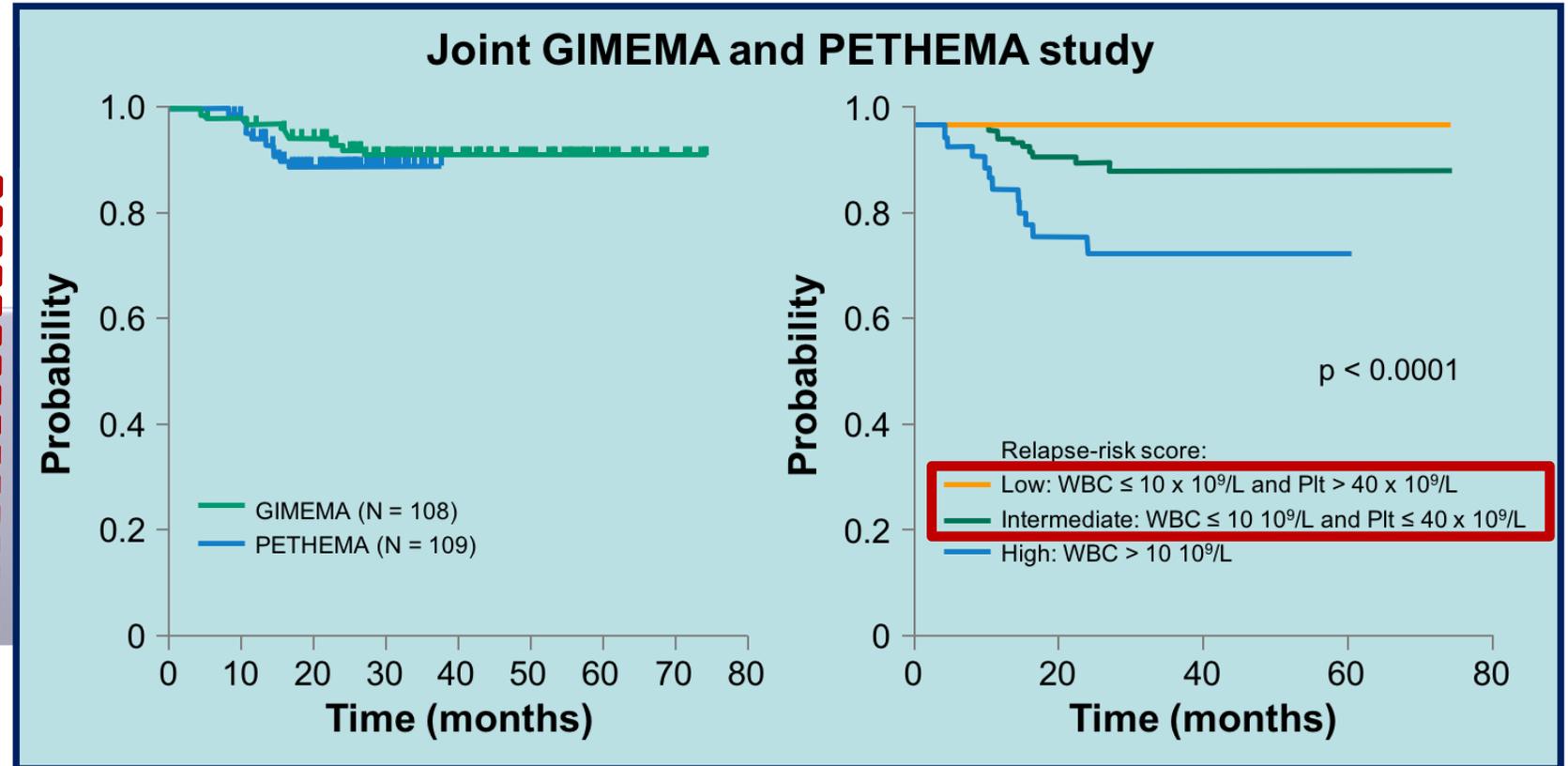
Riesgo de recaída

Terapia única

LPA96

Nov. 1996

Oct. 1999

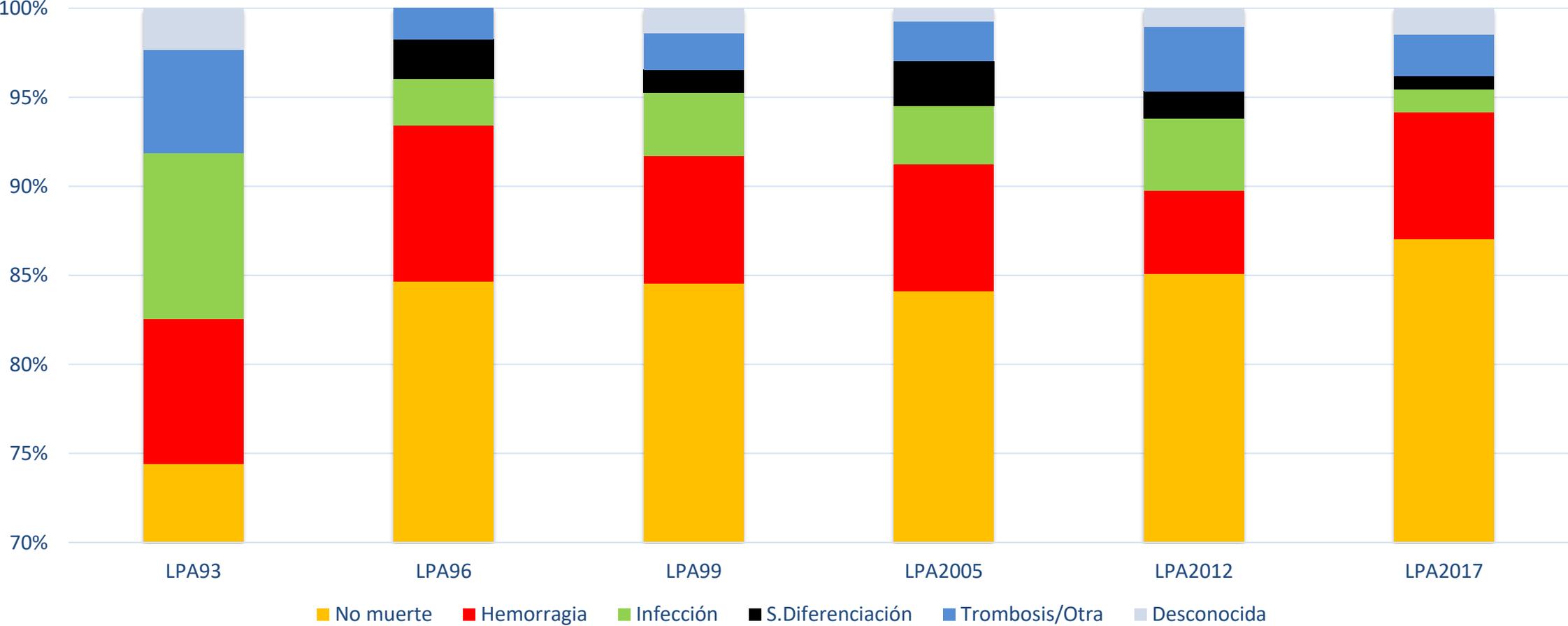


Definición de grupos de riesgo de recaída

Muerte antes de tratamiento entre 3.819 pacientes del registro PETHEMA LPA

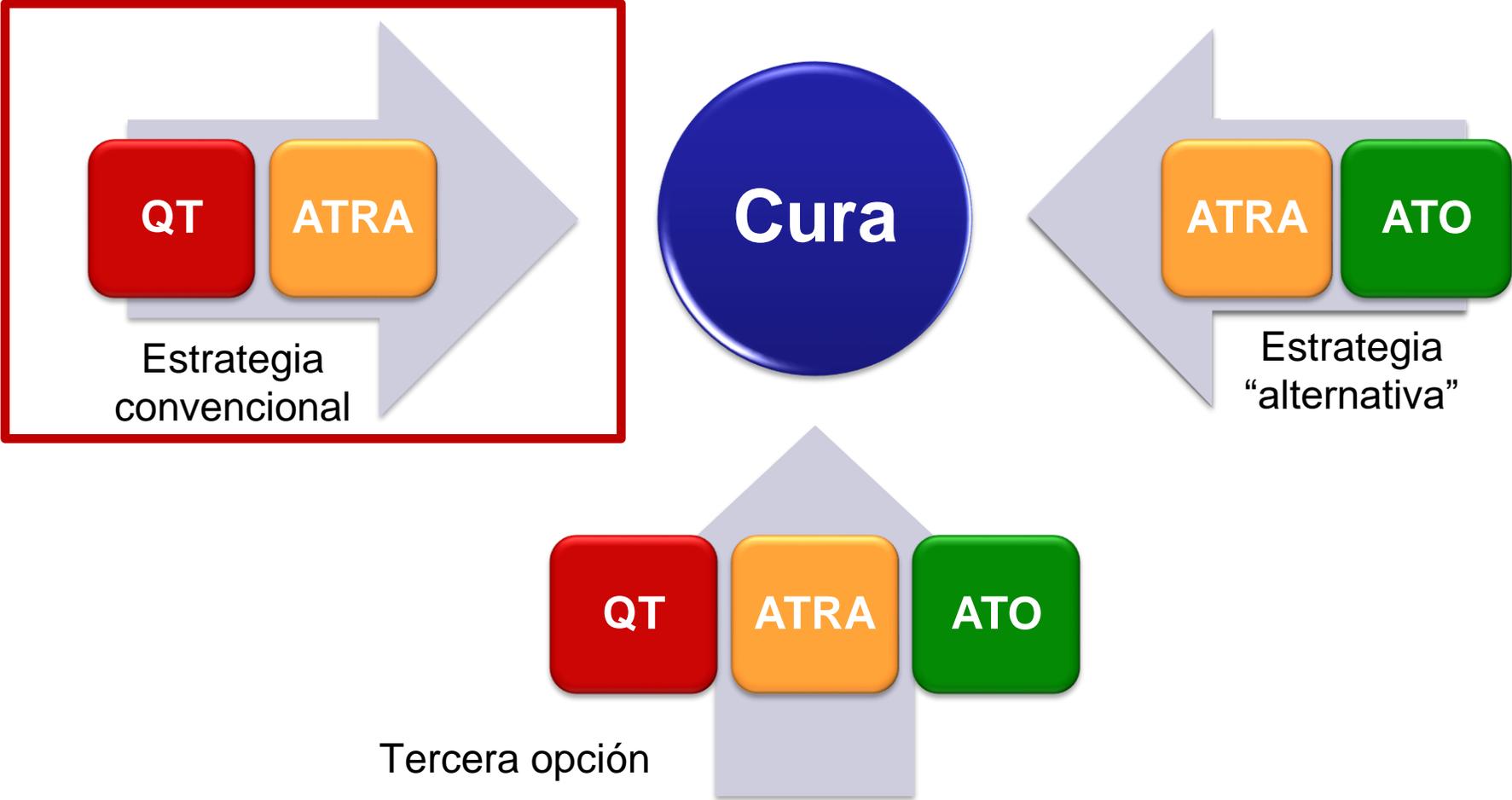
N=588 (15.4%)

P = 0.008



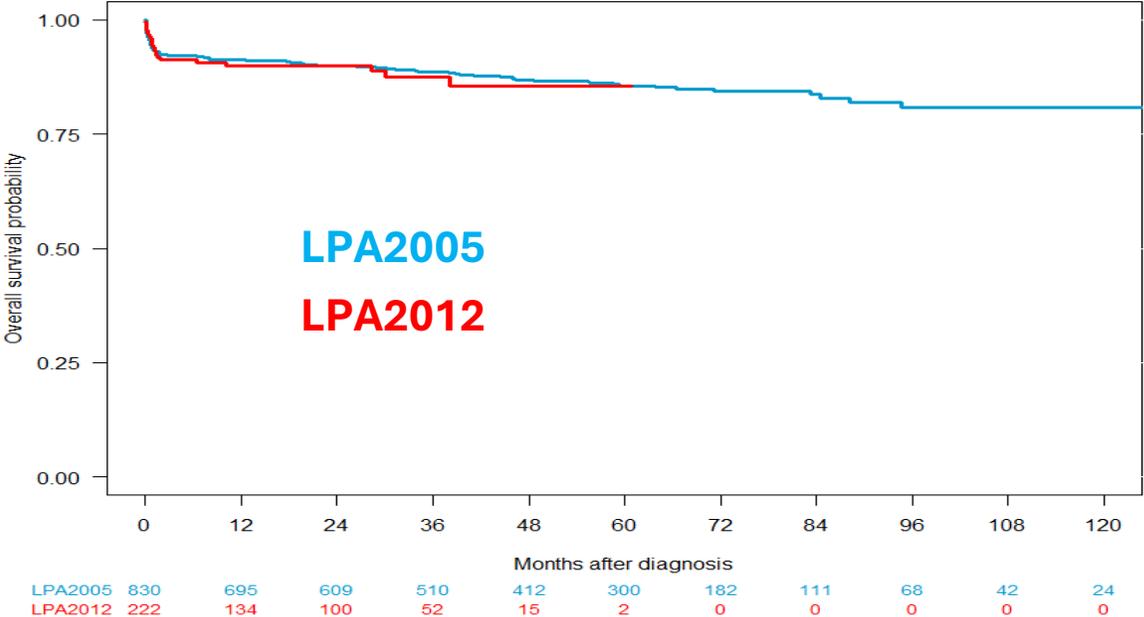
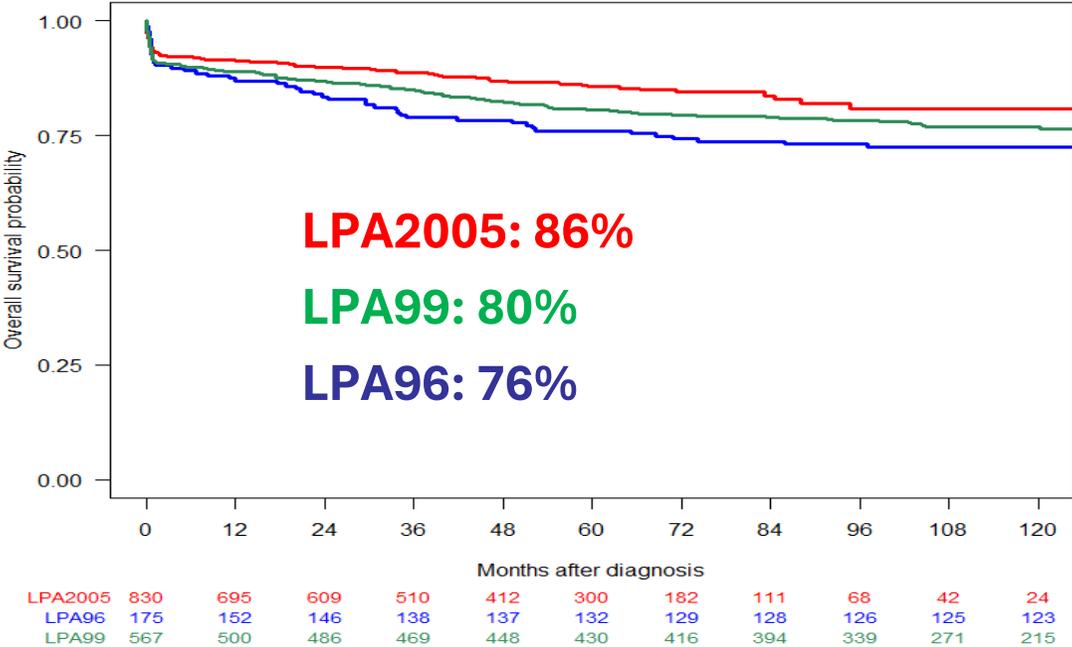
Datos no publicados (registro PETHEMA)

Opciones de tratamiento curativo en LPA



Mejoría de los resultados según protocolo PETHEMA

Supervivencia global a los 5 años



Limitación: estudio de registro, no aleatorizado

Datos del registro PETHEMA/HOVON/PALG/GATLA (presentados en 7th International Symposium on APL)

ATRA + Quimioterapia

Lecciones aprendidas

Inducción

Tasa de RC: 90-96%

ATRA + Dauno + Ara-C es similar a AIDA

No se contempla la resistencia

Maduración retardada con persistencia de blastos hasta 40-50 días tras el inicio del tratamiento

ATRA debe continuar hasta la diferenciación terminal de los blastos

Consolidación

2-3 ciclos de tratamiento

Antraciclinas, Ara-C + ATRA

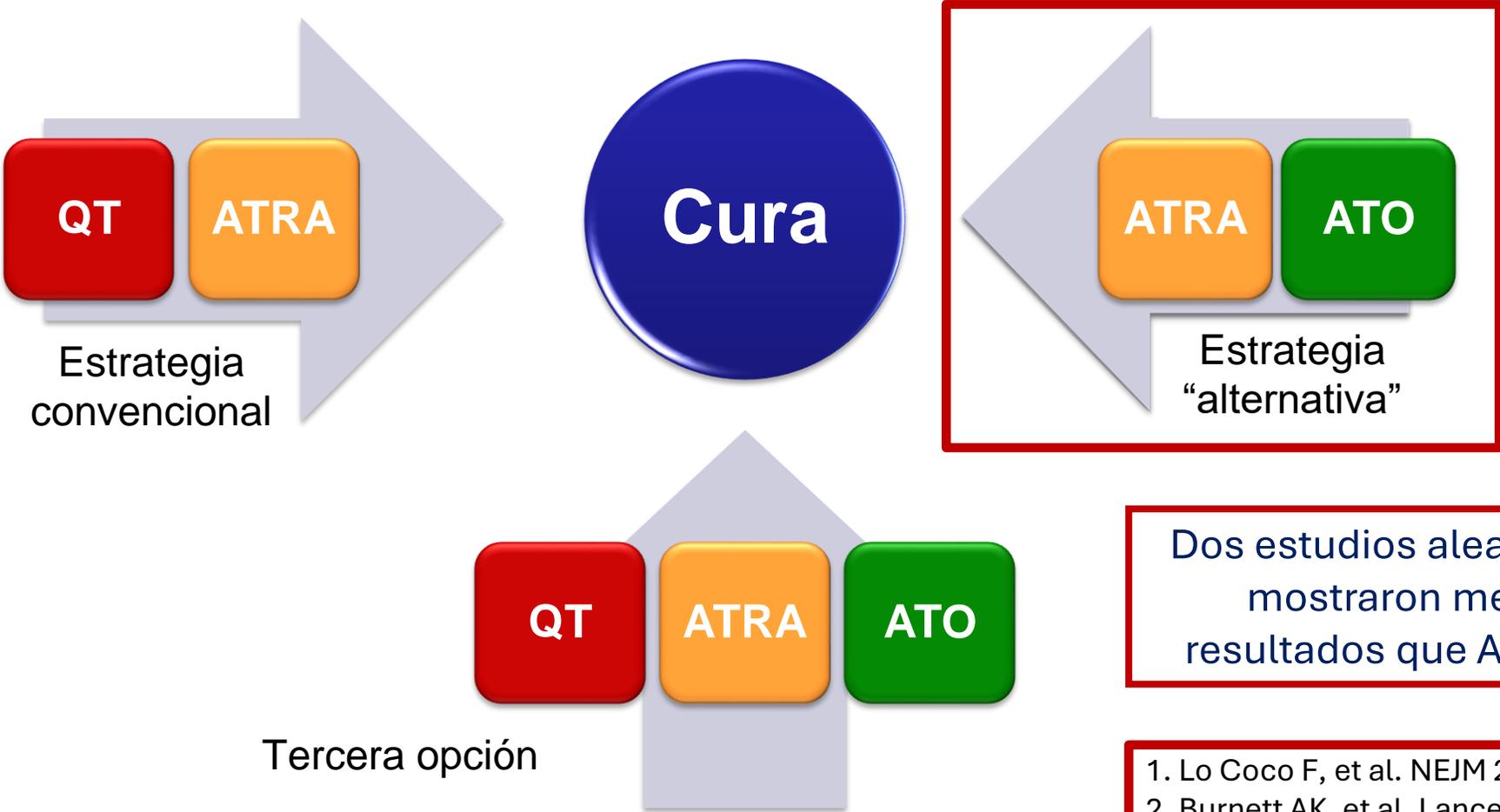
Remisión molecular en el 99%

CIR a los 5 años: 11%

Consolidación adaptada al riesgo

Reducción de intensidad en los pacientes más mayores

Opciones de tratamiento curativo en LPA

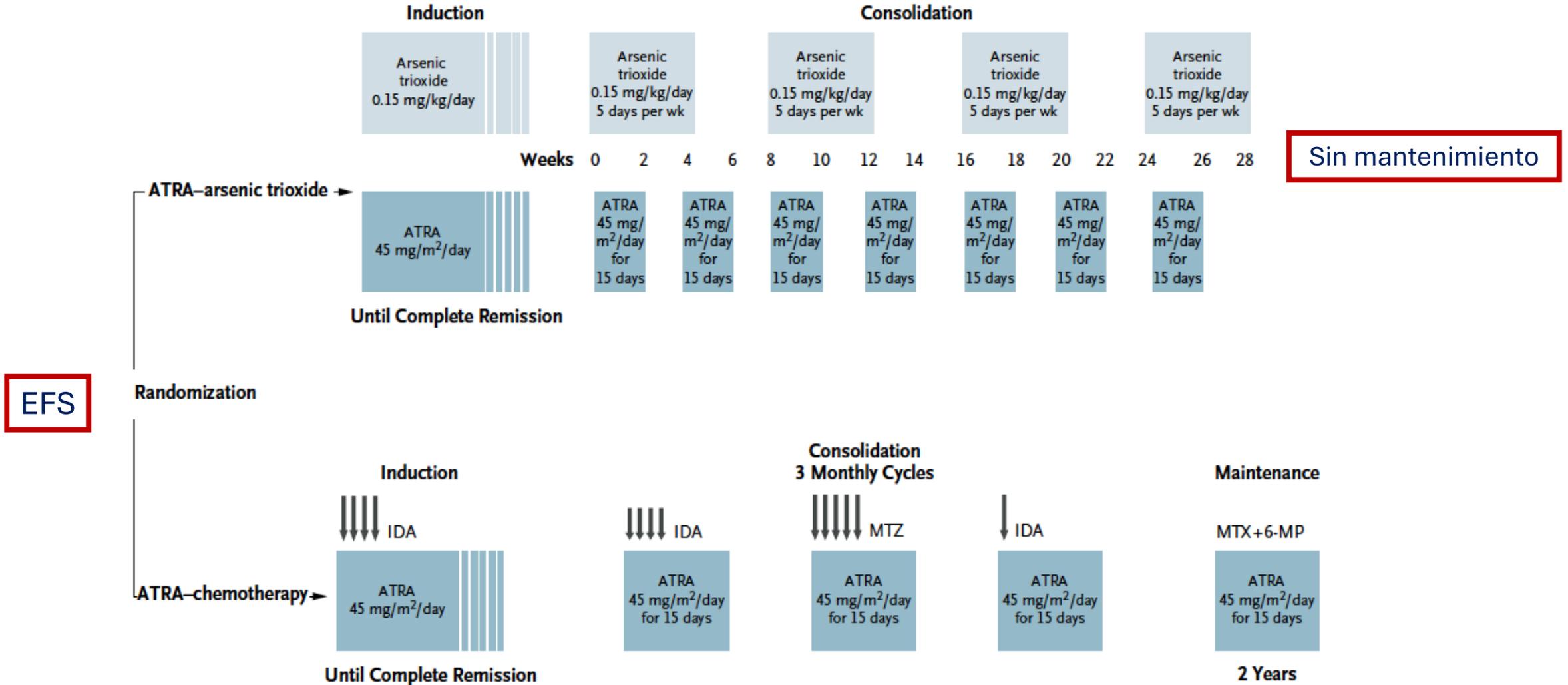


Dos estudios aleatorizados mostraron mejores resultados que ATRA + QT

1. Lo Coco F, et al. NEJM 2013
2. Burnett AK, et al. Lancet Oncol 2015

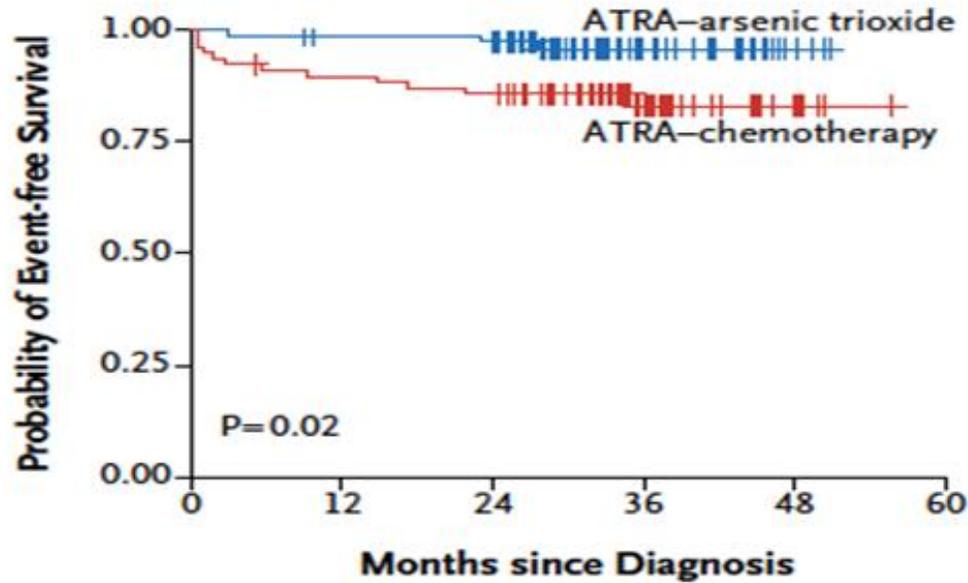
GIMEMA-AMLSG-SAL

Estudio APL 0406 (no alto riesgo)



GIMEMA-AMLSG-SAL

Estudio APL 0406 (no alto riesgo)



No. at Risk

ATRA-arsenic trioxide	76	73	72	28	5
ATRA-chemotherapy	77	68	65	27	7

ATO+ATRA no es inferior
a ATRA + QT (incluso
puede ser superior en
bajo riesgo e intermedio

GIMEMA-AML5G-SAL

Menos toxicidad con ATO + ATRA

■ ATRA–arsenic trioxide ■ ATRA–chemotherapy

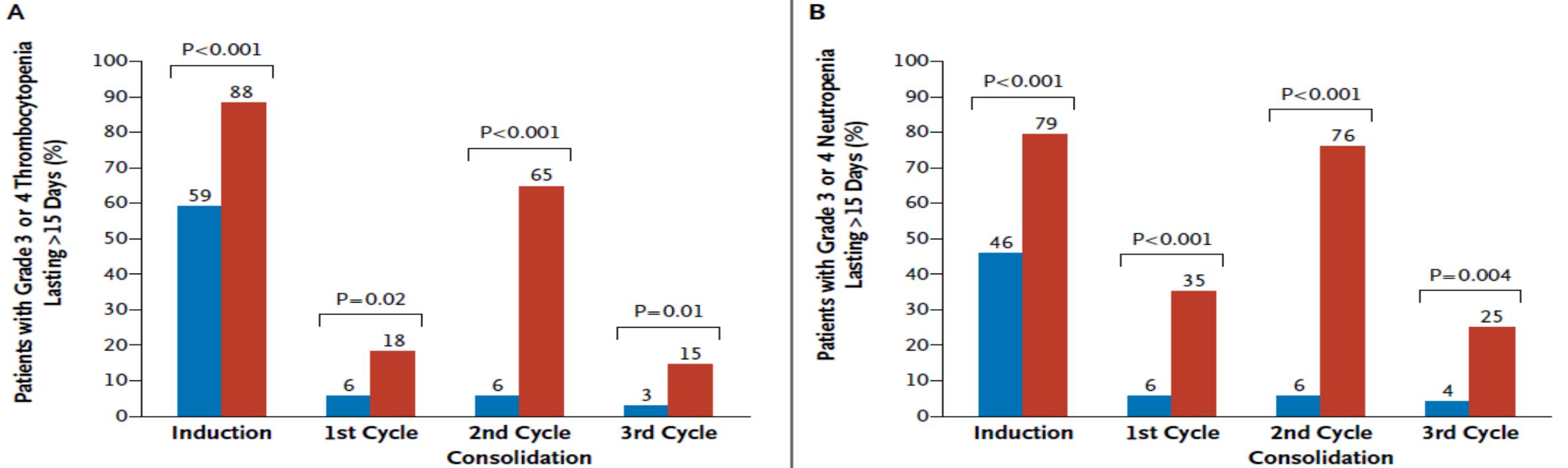
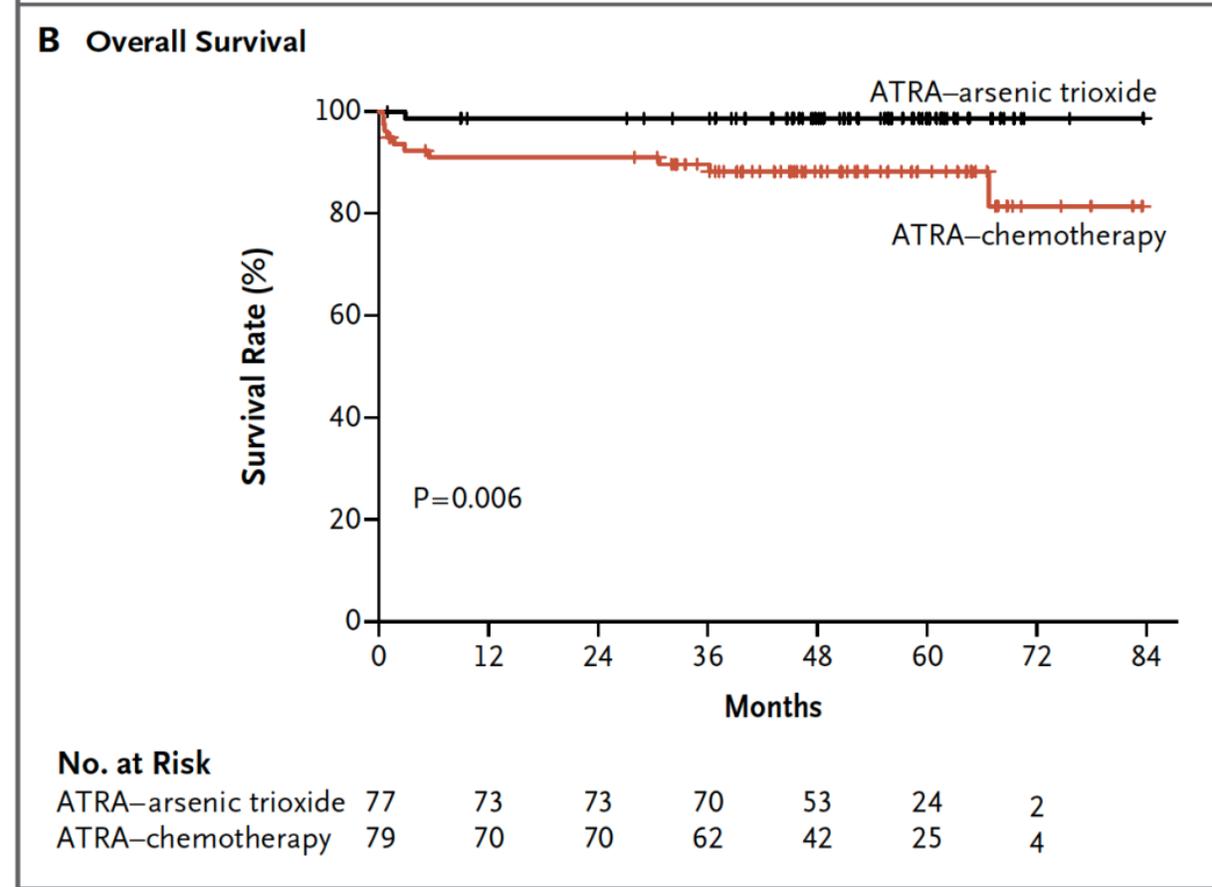
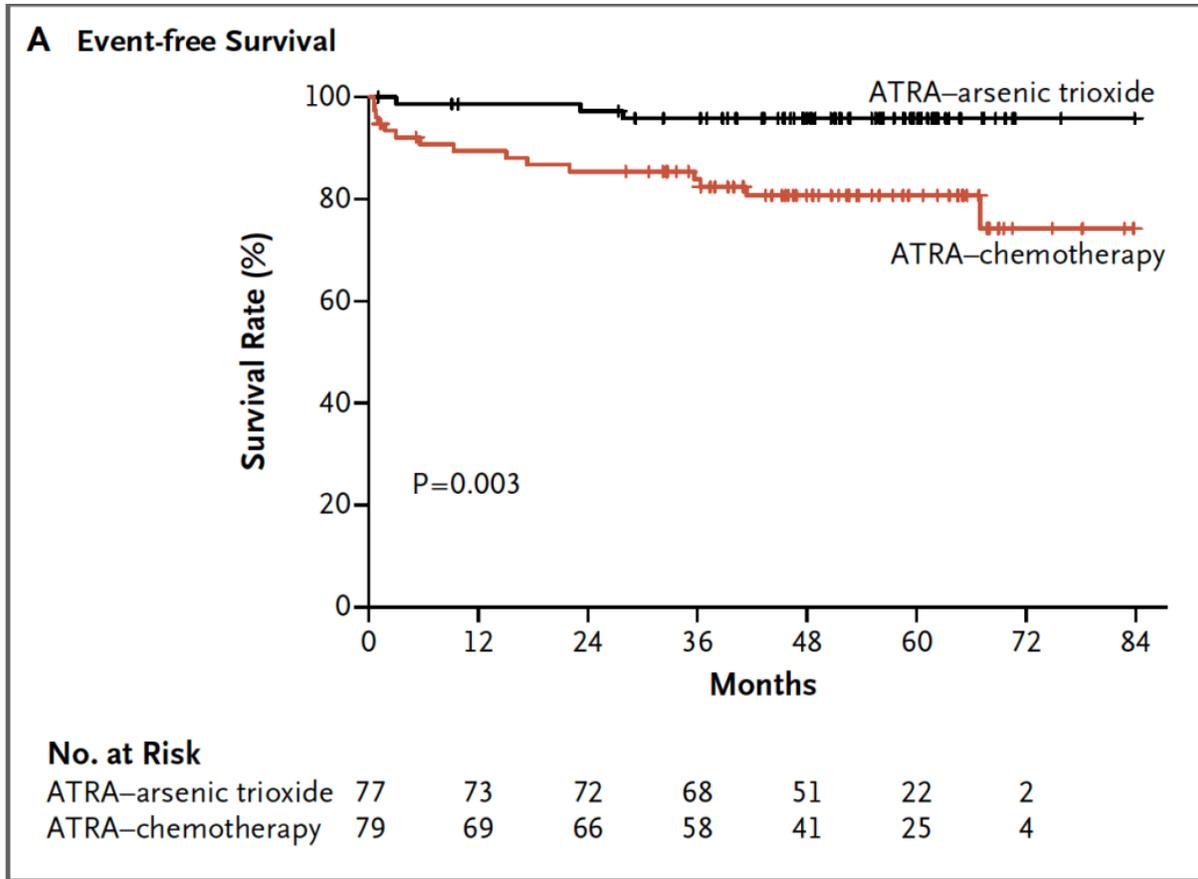


Figure 4. Hematologic Toxic Effects.

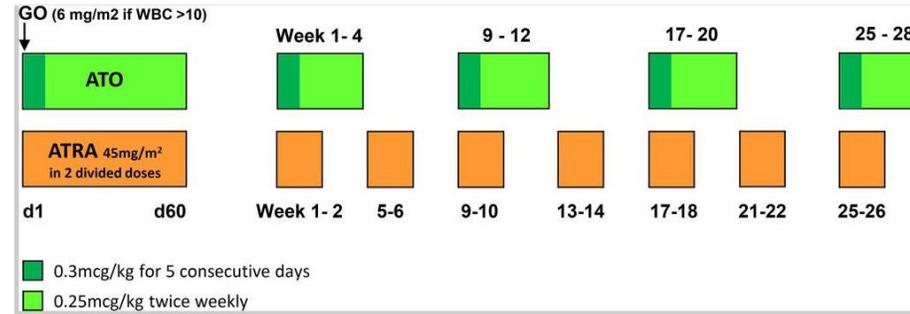
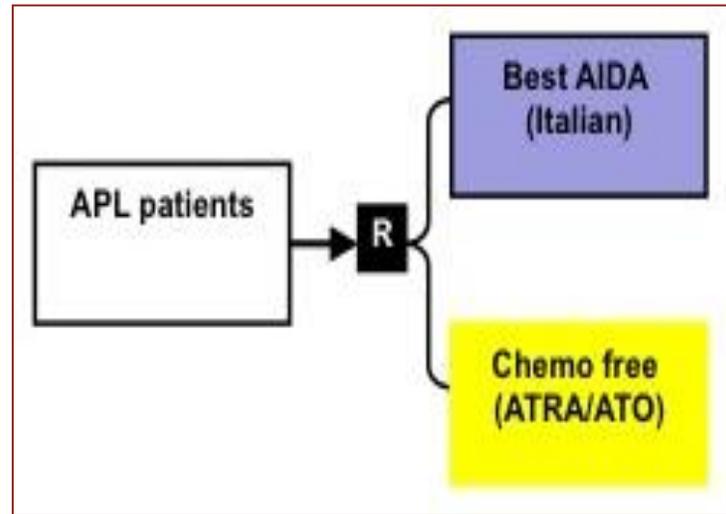
GIMEMA-AMLSG-SAL

Estudio APL 0406 (no alto riesgo)



ATO + ATRA vs AIDA

UK NCRI - Estudio AML 17



Inducción

- **ATO** 0.3 mg/kg días 1-5 en semana 1, seguida de ATO 0.25 mg/kg dos veces por semana durante 7 semanas
- **ATRA** 45 mg/m²/día 9 semanas

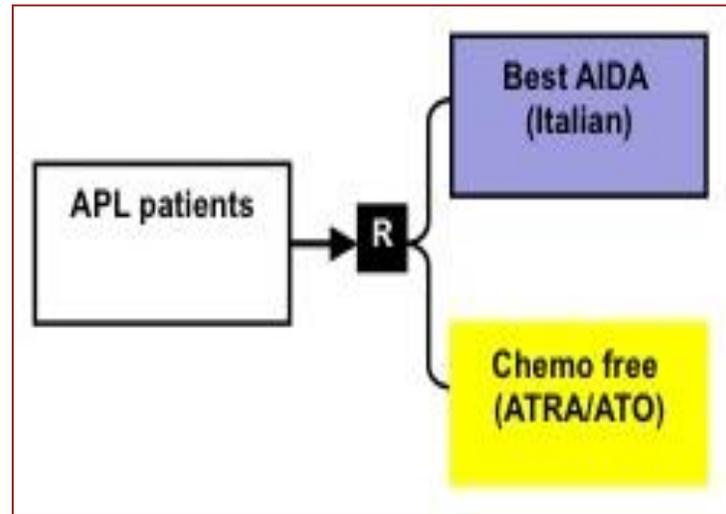
Consolidación (4 ciclos)

ATO 0.3 mg/kg días 1-5 en semana 1, seguida de ATO 0.25 mg/kg dos veces por semana durante 3 semanas

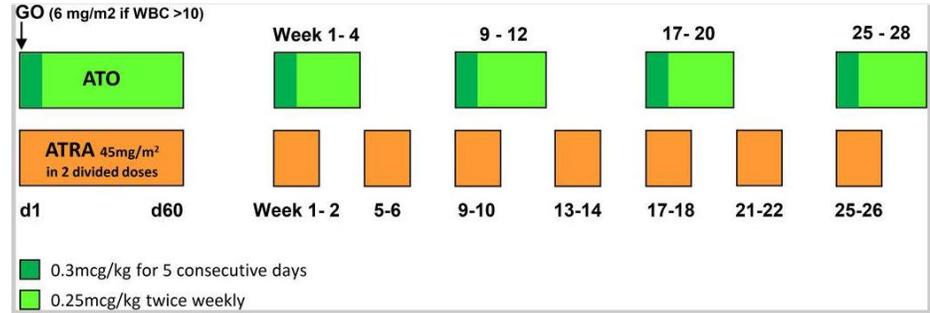
ATRA 45 mg/m²/d 2 semanas, 2 de descanso

ATO + ATRA vs AIDA

UK NCRI - Estudio AML 17



Pacientes de alto riesgo
GO 6 mg/m² como dosis única dentro de los primeros 4 días



Inducción

- **ATO** 0.3 mg/kg días 1-5 en semana 1, seguida de ATO 0.25 mg/kg dos veces por semana durante 7 semanas
- **ATRA** 45 mg/m²/día 9 semanas

Consolidación (4 ciclos)

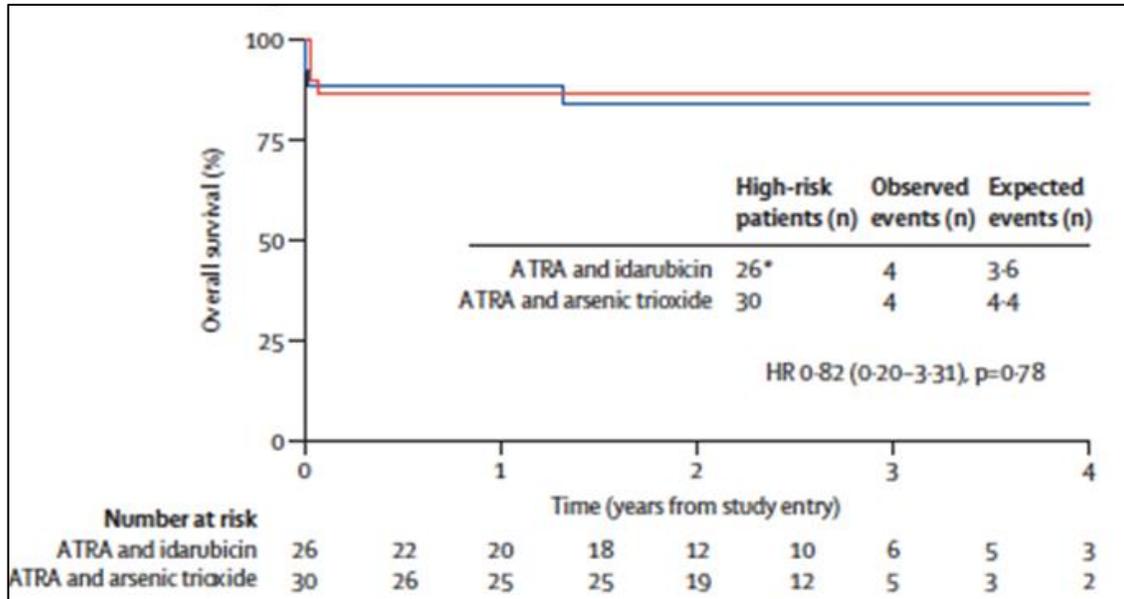
ATO 0.3 mg/kg días 1-5 en semana 1, seguida de ATO 0.25 mg/kg dos veces por semana durante 3 semanas

ATRA 45 mg/m²/d 2 semanas, 2 de descanso

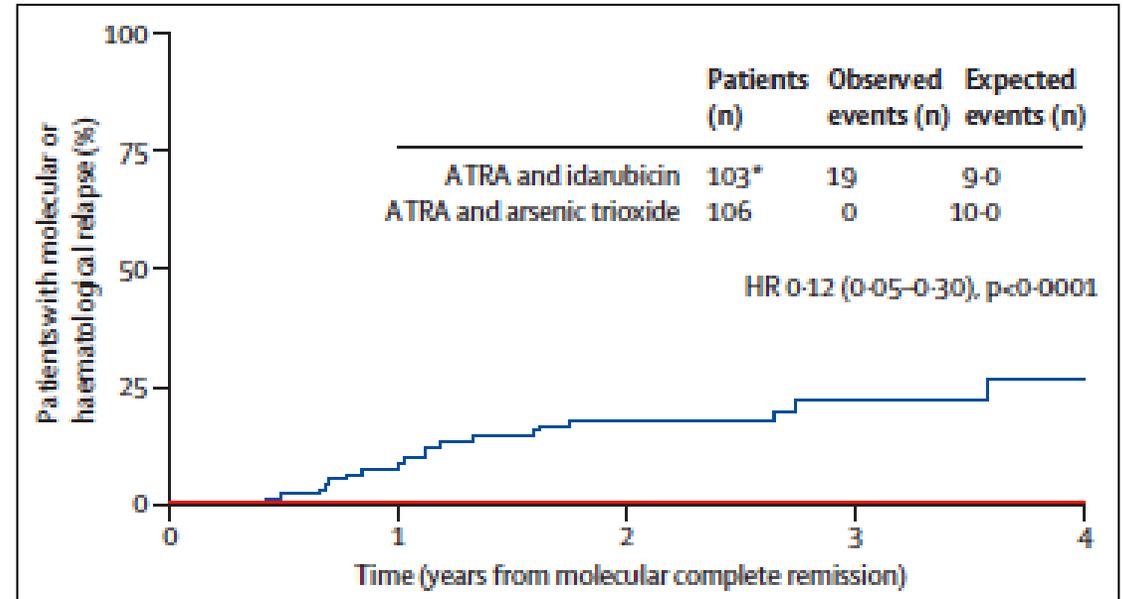
ATO + ATRA vs AIDA

UK NCRI - Estudio AML 17

SG (alto riesgo)



CIR (hematológica o molecular)



Opciones de tratamiento curativo en LPA



Varios estudios sugieren buenos resultados con triple combinación

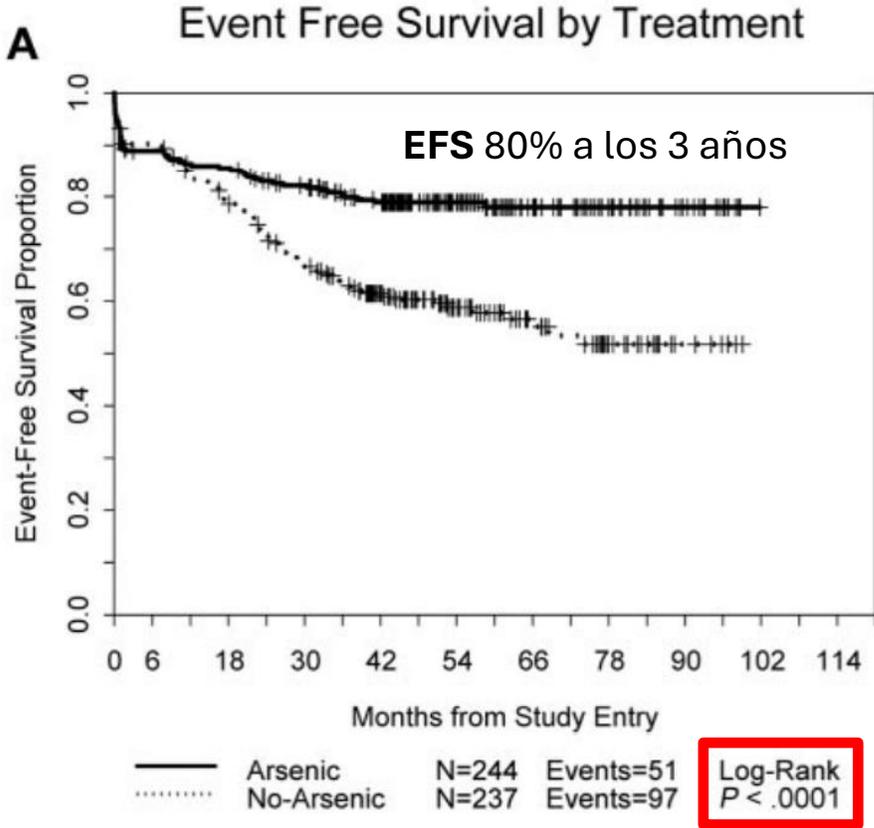
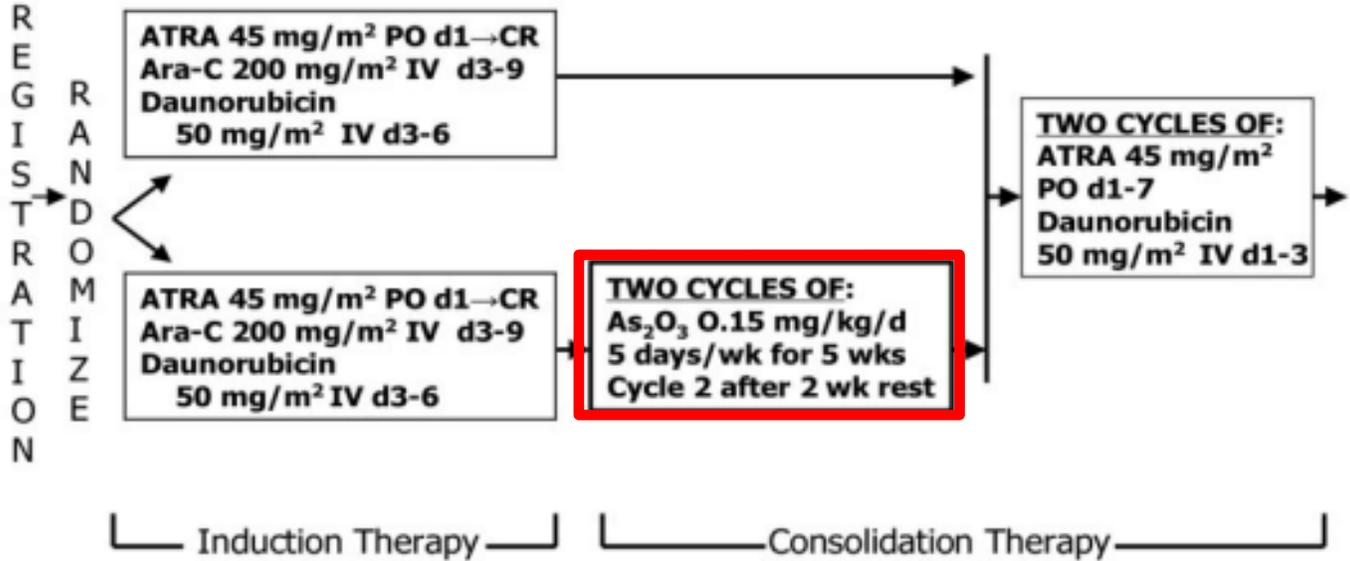


1. Hu J, et al. PNAS. 2009;106:3342-7
2. Powell BL, et al. Blood. 2010;116:3751-7
3. Iland HJ, et al. Blood. 2012;120:1570-80
4. Zhu H-H, et al. JCO. 2013;31:4215-21
5. Zhu H, et al. Br J Haematol. 2015;171:277-280

ATO + ATRA + QT

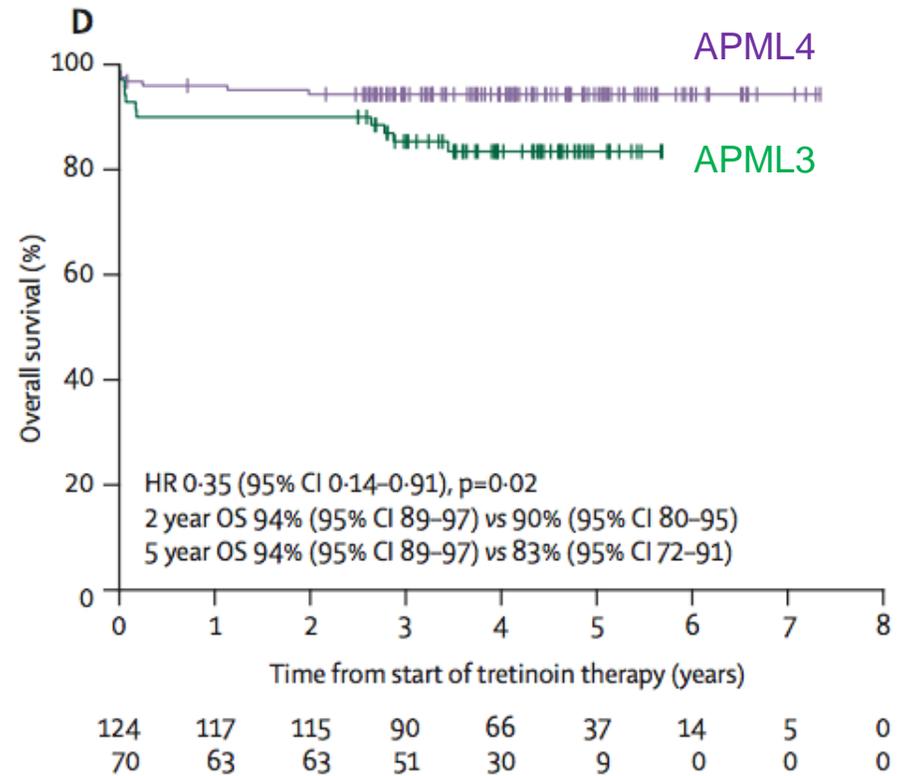
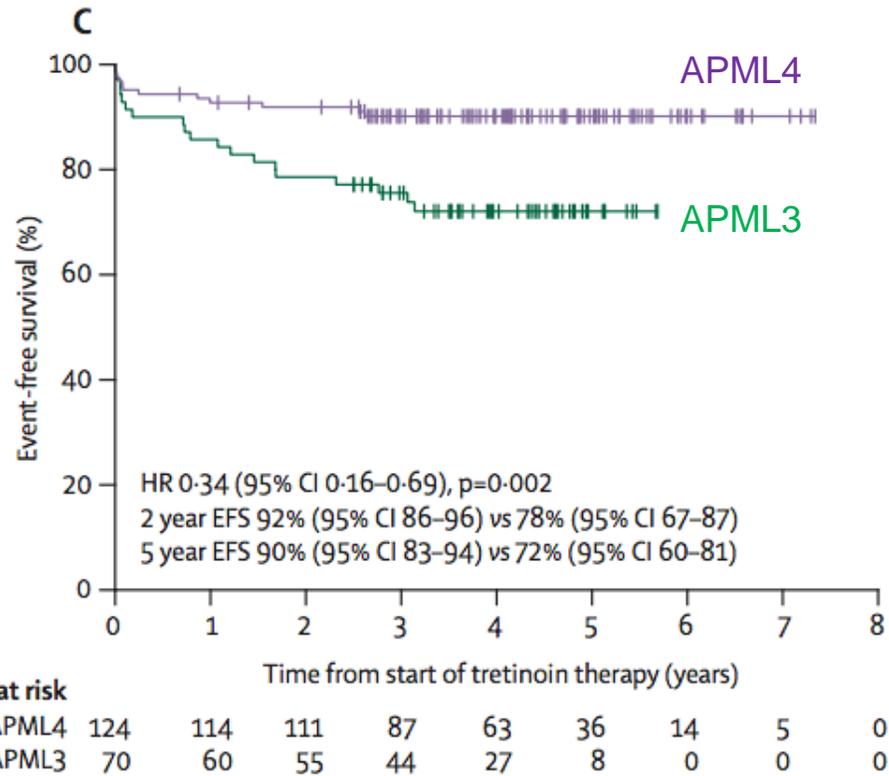
US Intergroup

C9710 - Treatment



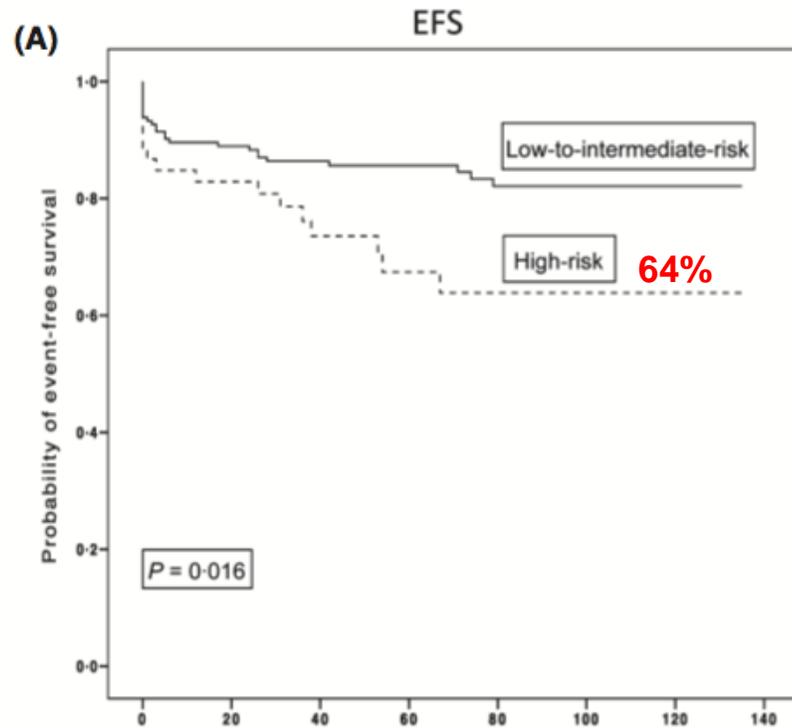
ATO + ATRA + QT

Australasian Leukemia and Lymphoma Group

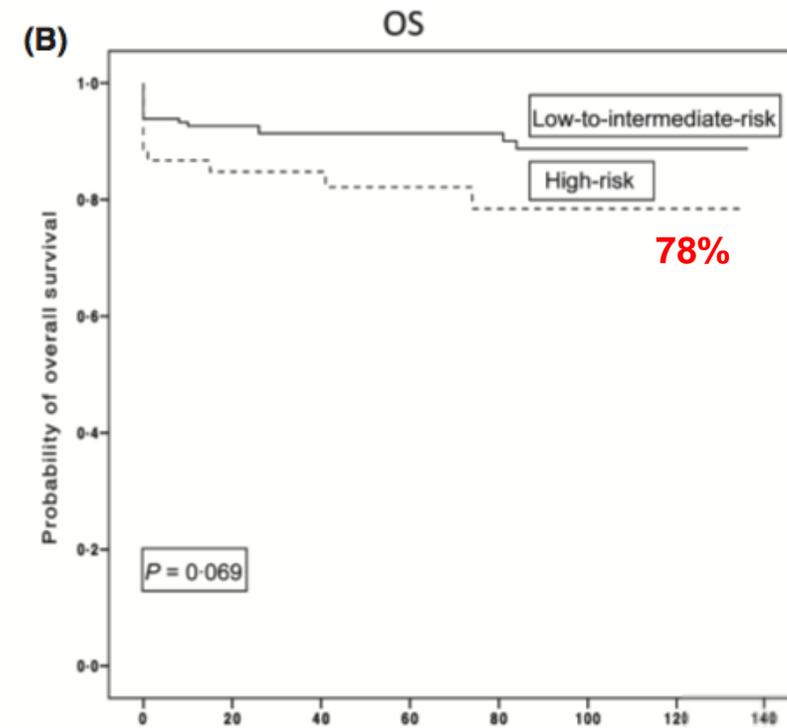


ATO + ATRA + QT

Shangai Group



No. at risk	0	20	40	60	80	100	120	140
Low-to-int-risk	164	142	117	89	65	46	22	
High-risk	53	41	28	20	18	10	5	

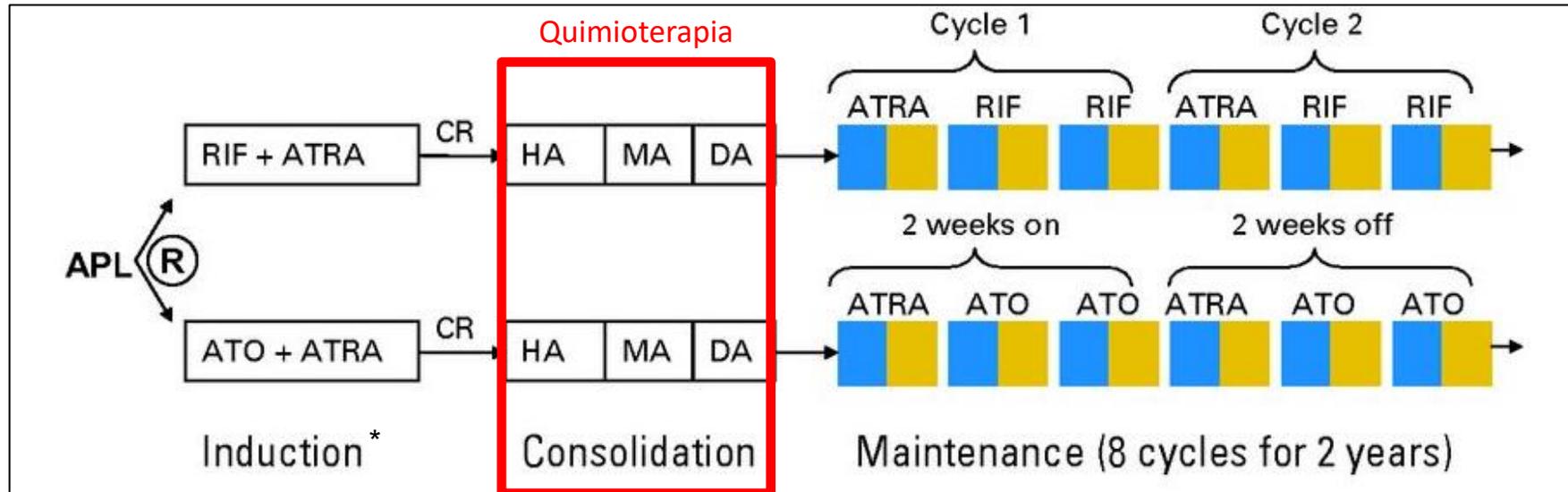


No. at risk	0	20	40	60	80	100	120	140
Low-to-int-risk	164	148	118	92	71	47	24	
High-risk	53	41	32	24	20	12	6	

ATO + ATRA + QT (oral vs intravenoso)

Chinese APL Cooperative Group

Derivado de arsénico oral vs. ATO IV

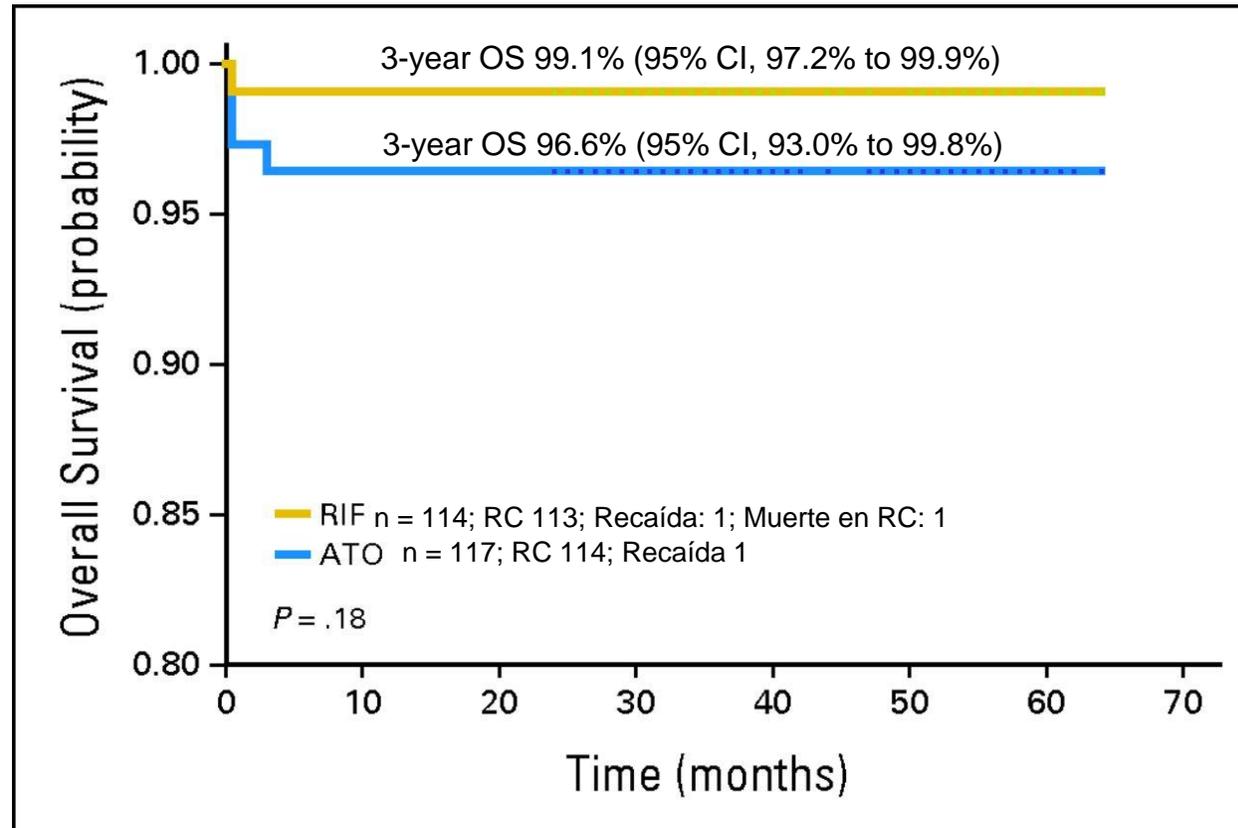


* Mitoxantrone was added at a dose of 1.4 mg/m²/day on 5 days 4, 5, 6, 7, and 8 (if WBC >10 x 10⁹/L start on day 1).

ATRA = all-trans retinoic acid; **ATO** = arsenic trioxide; **RIF** = Realgar-*Indigo naturalis* formula; **HA** = homoharringtonine and cytarabine; **DA** = daunorubicin and cytarabine; **MA** = mitoxantrone and cytarabine

ATO + ATRA + QT (oral vs intravenoso)

Chinese APL Cooperative Group



PETHEMA LPA2017 protocol

APL PML/RAR α positive, *de novo* o secondary
Start ATRA if suspicions

Low-intermediate risk (WBC $\leq 10 \times 10^9/L$)
or age ≥ 70 years

Induction (ATO+ATRA)

ATRA 45 mg/m²/d VO day 1 until CR
ATO 0,15 mg/kg IV day 1 until CR
Prednisone 0,5 mg/kg VO x 14 days

Consolidation (28 weeks)

ATRA 45 mg/m²/d x 14 d (weeks 1-2 y 5-6)
ATO 0,15 mg/kg/d x 5 d (M-F) (weeks 1-4)

ATRA 45 mg/m²/d x 14 d (weeks 9-10 y 13-14)
ATO 0,15 mg/kg/d x 5 d (M-F) (weeks 9-12)

ATRA 45 mg/m²/d x 14 d (weeks 17-18 y 21-22)
ATO 0,15 mg/kg/d x 5 d (M-F) (weeks 17-20)

ATRA 45 mg/m²/d x 14 d (weeks 25-26)
ATO 0,15 mg/kg/d x 5 d (M-F) (weeks 25-28)

High risk (WBC $> 10 \times 10^9/L$) and age < 70 years

APOLLO trial if available

Induction (AIDA)

IDA 12 mg/m²/d days 1,3,5,7 (≥ 60 years: days 1,3,5)
ATRA 45 mg/m²/d day 1 until CR
Prednisone 0,5 mg/kg VO x 14 days

Consolidation

Age between 60 and 69 years

IDA 5 mg/m²/d (days 1,2,3,4)
ATRA 45 mg/m²/d x 15 d

MTZ 10 mg/m²/d (days 1,2,3)
ATRA 45 mg/m²/d x 15 d

IDA 12 mg/m²/d (day 1)
ATRA 45 mg/m²/d x 15 d

Age < 60 years

IDA 5 mg/m²/d (days 1,2,3,4)
Ara-C 1000 mg/m²/d (days 1,2,3,4)
ATRA 45 mg/m²/d x 15 d

MTZ 10 mg/m²/d (days 1,2,3,4,5)
ATRA 45 mg/m²/d x 15 d

IDA 12 mg/m²/d (day 1)
Ara-C 500 mg/m²/d (days 1,2,3,4)
ATRA 45 mg/m²/d x 15 d

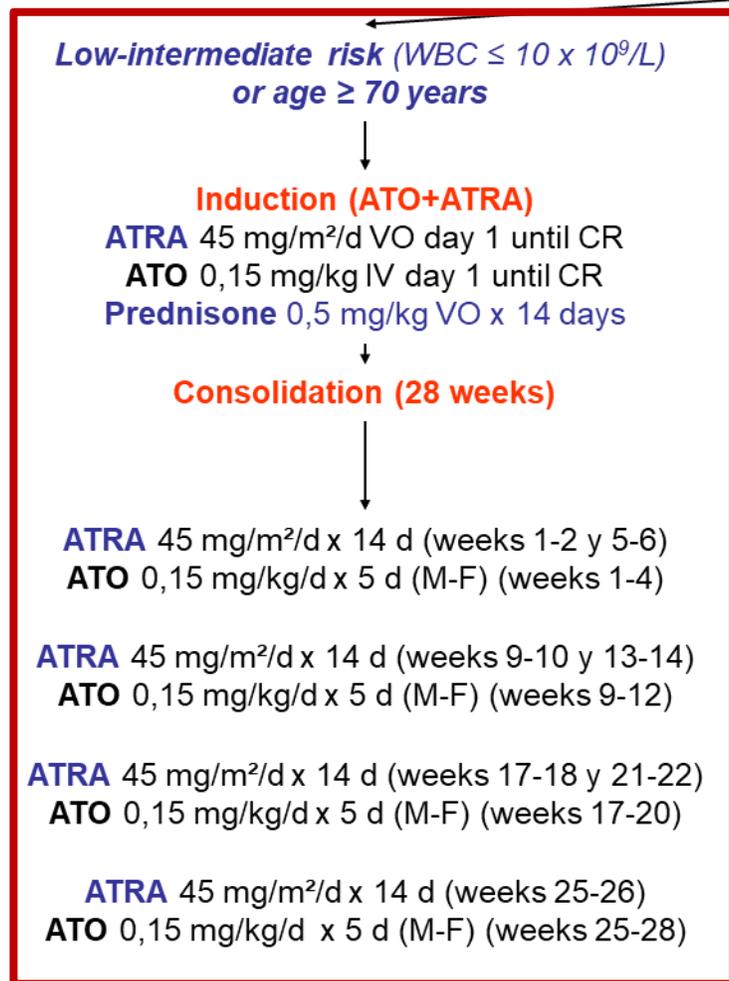
Maintenance (12 weeks)

ATRA 45 mg/m²/d x 14 d (weeks 1-2 y 5-6)
ATO 0,15 mg/kg/d lu-vi (weeks 1-4)

ATRA 45 mg/m²/d x 14 d (weeks 9-10)
ATO 0,15 mg/kg/d x 5 d (M-F) (weeks 9-12)

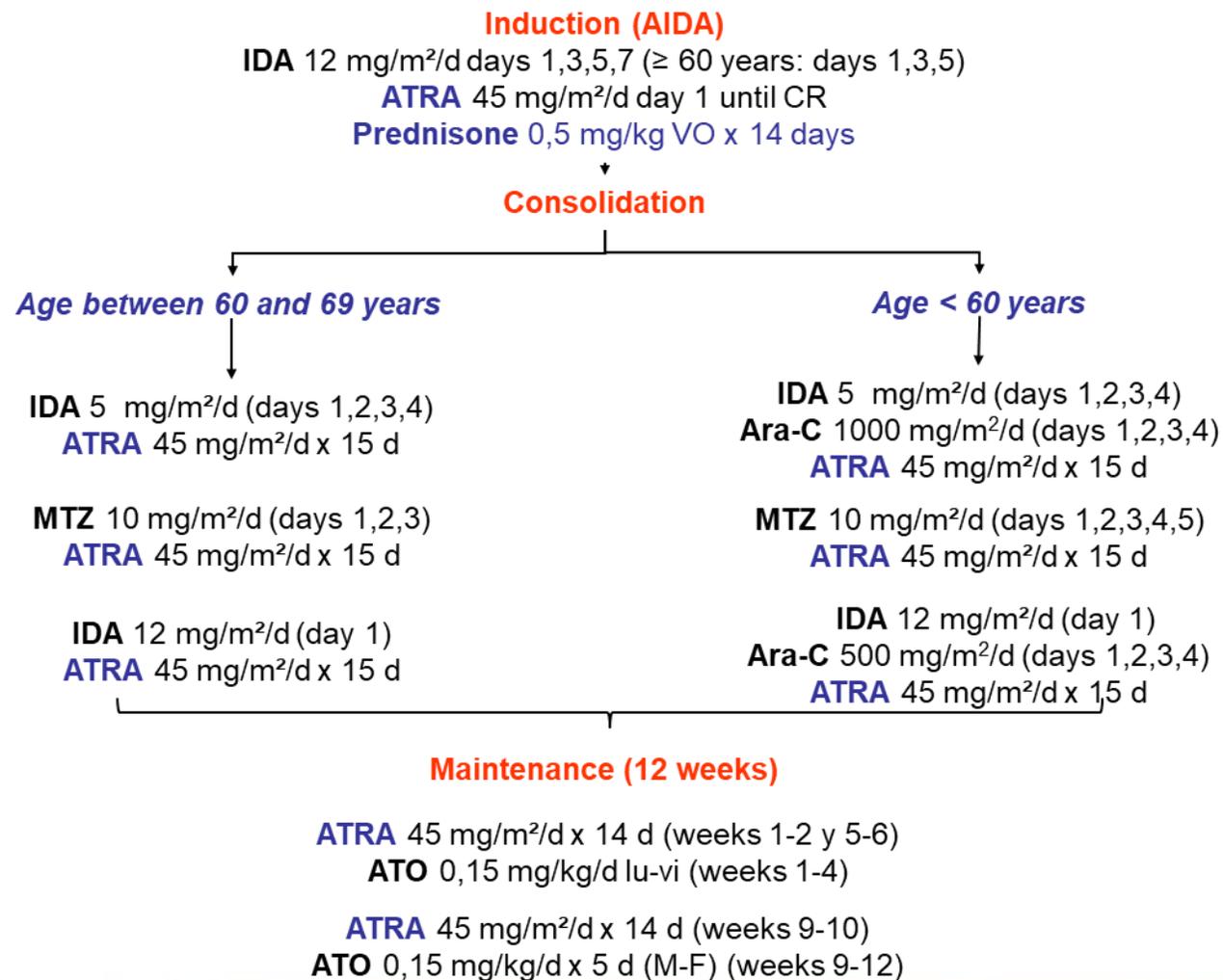
PETHEMA LPA2017 protocol

APL PML/RAR α positive, *de novo* o secondary
Start ATRA if suspicions



High risk (WBC $> 10 \times 10^9/L$) and age < 70 years

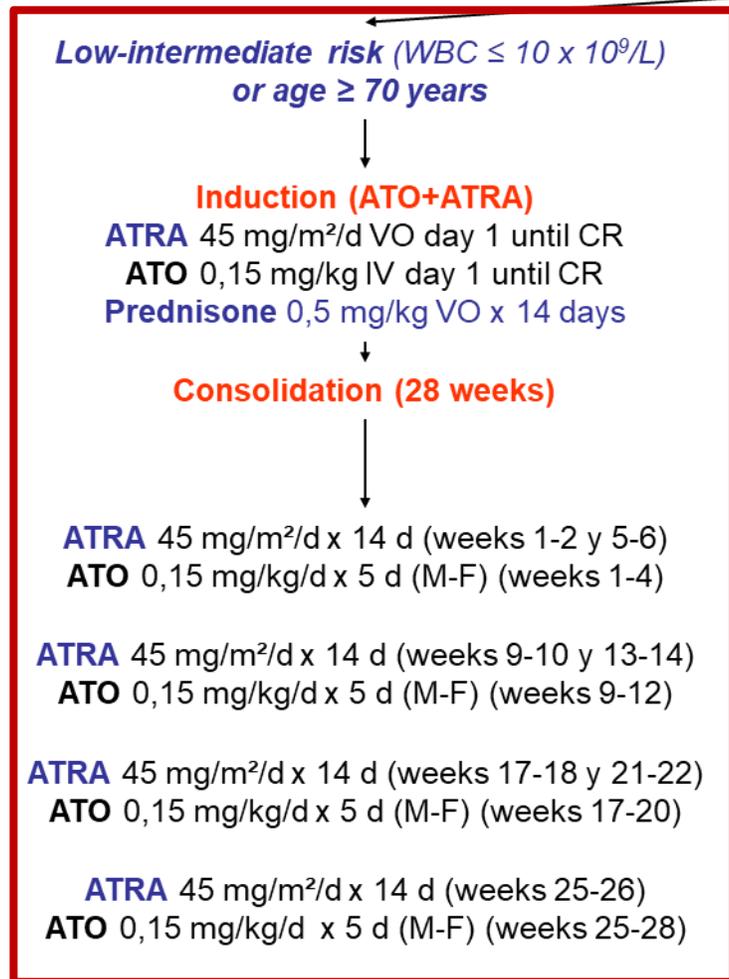
APOLLO trial if available



Registro europeo

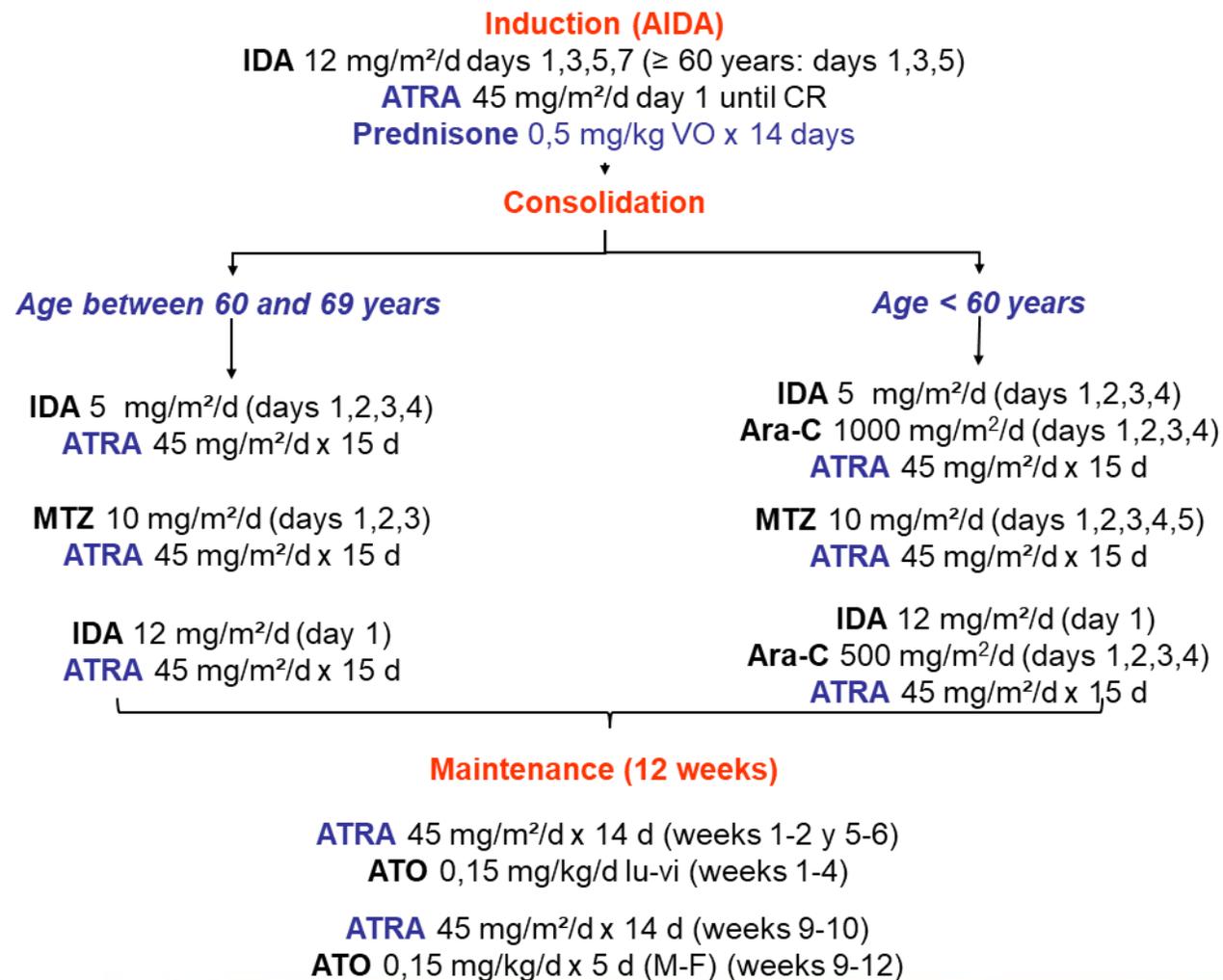
PETHEMA LPA2017 protocol

APL PML/RAR α positive, *de novo* o secondary
Start ATRA if suspicions



High risk (WBC $> 10 \times 10^9/L$) and age < 70 years

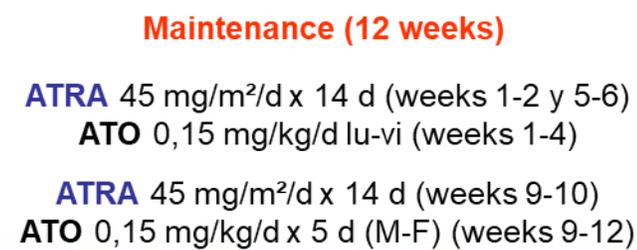
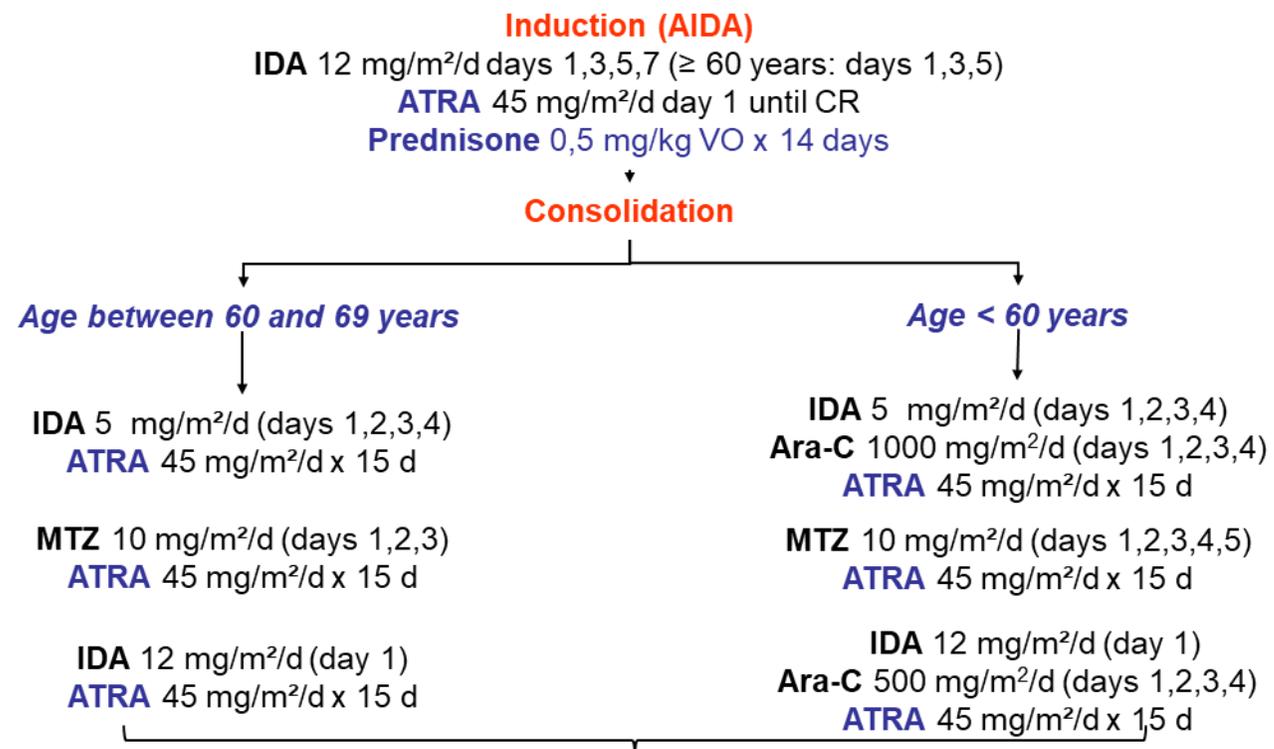
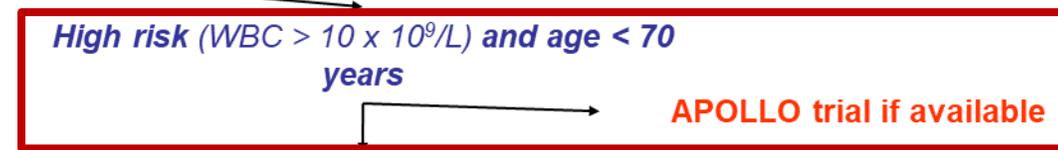
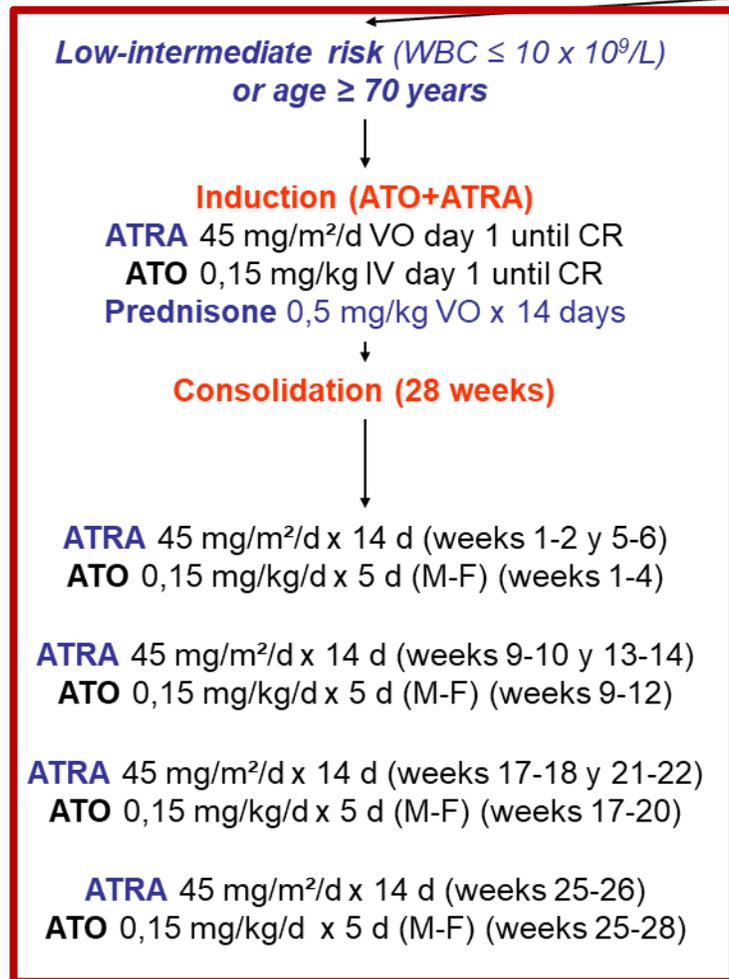
APOLLO trial if available



Registro europeo

PETHEMA LPA2017 protocol

APL PML/RAR α positive, *de novo* o secondary
Start ATRA if suspicions



 **Registro europeo**

Cuestiones pendientes

Seguridad

Información limitada en primera línea

- Toxicidad sinérgica → hepática (reversible) → ¡PASABLE!
- Escasos pacientes en el esquema aprobado

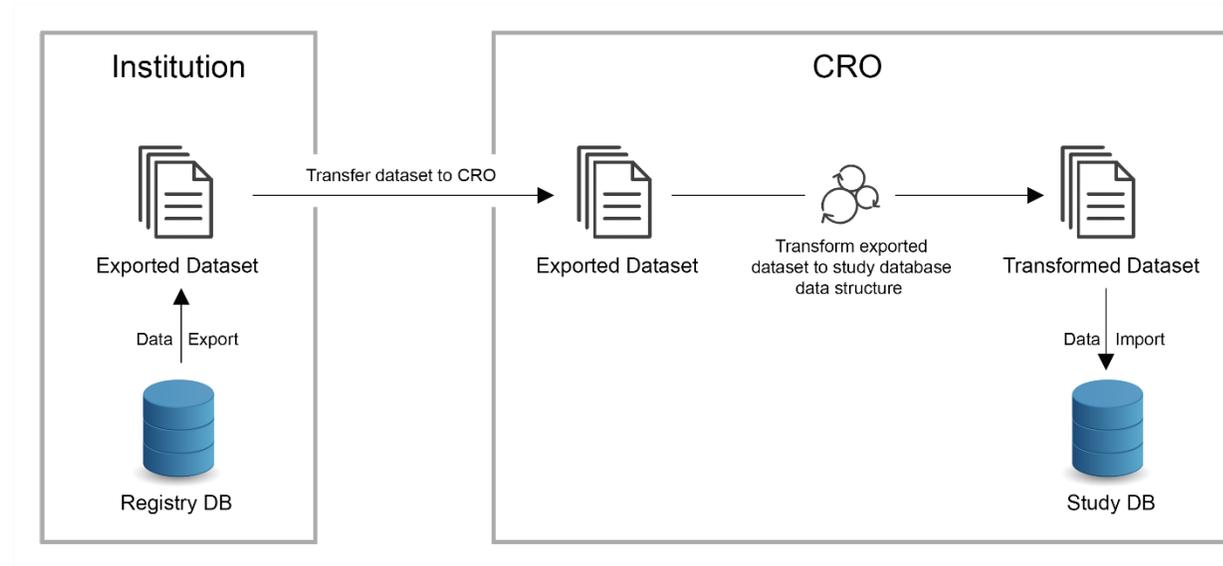
Risk Management Plan

- Estudio de seguridad a largo plazo (*long-term safety cohort study*)
- Exposición acumulada de ATO → riesgo carcinogénico de ATO

Registro europeo de LPA

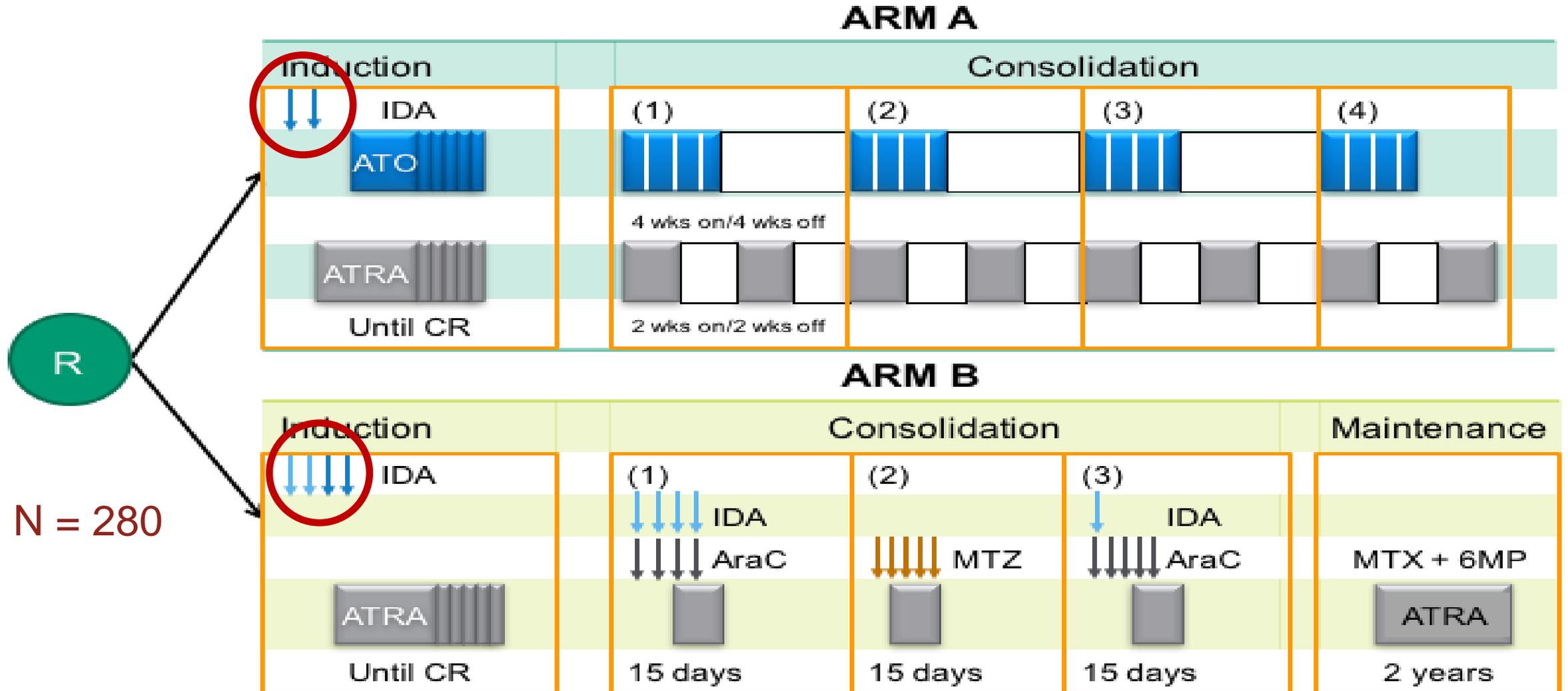
Post authorisation safety study (PASS) – Phase 4

Post-Authorisation Long-Term Retrospective Safety Cohort Study of Arsenic Trioxide in First Line Low- to Intermediate-Risk Acute Promyelocytic Leukaemia (APL) Patients



Estudio aleatorizado paneuropeo en LPA de alto riesgo

APOLLO trial - NCT02688140

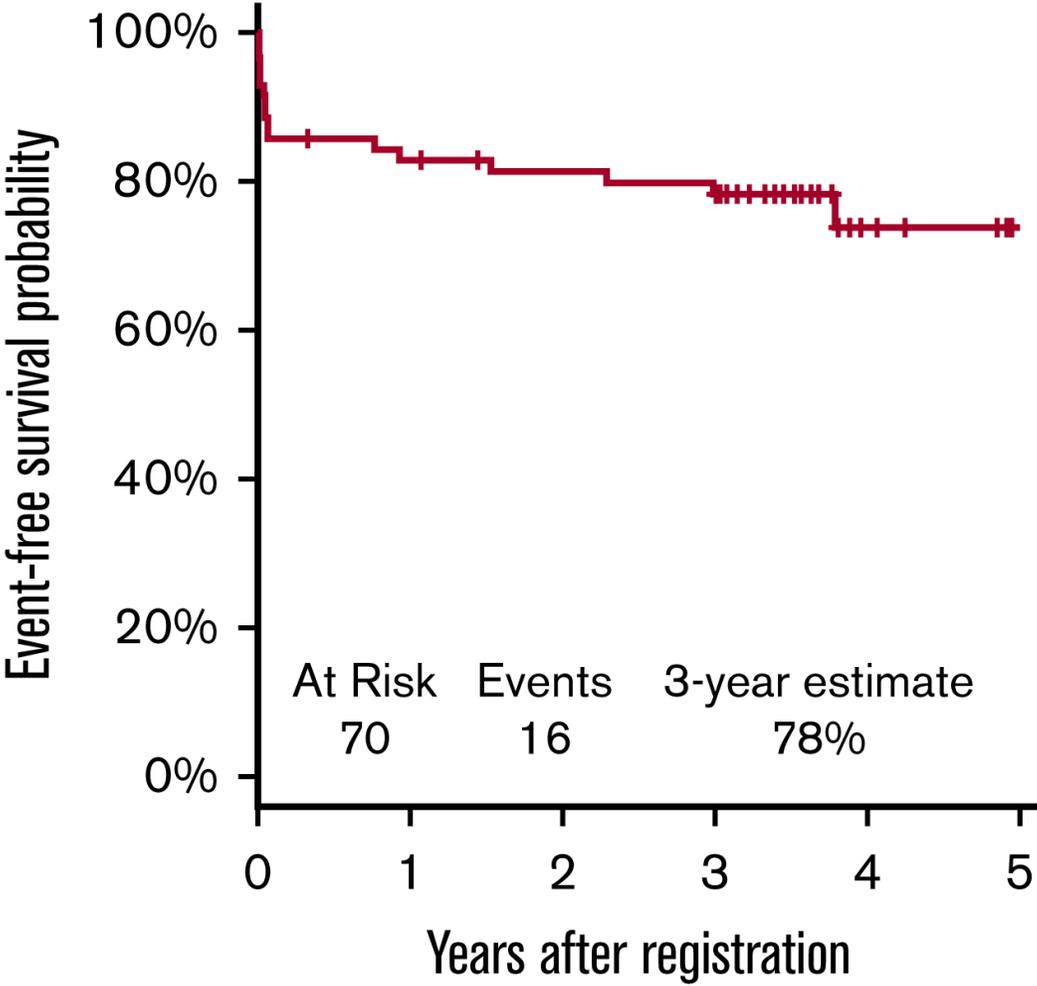
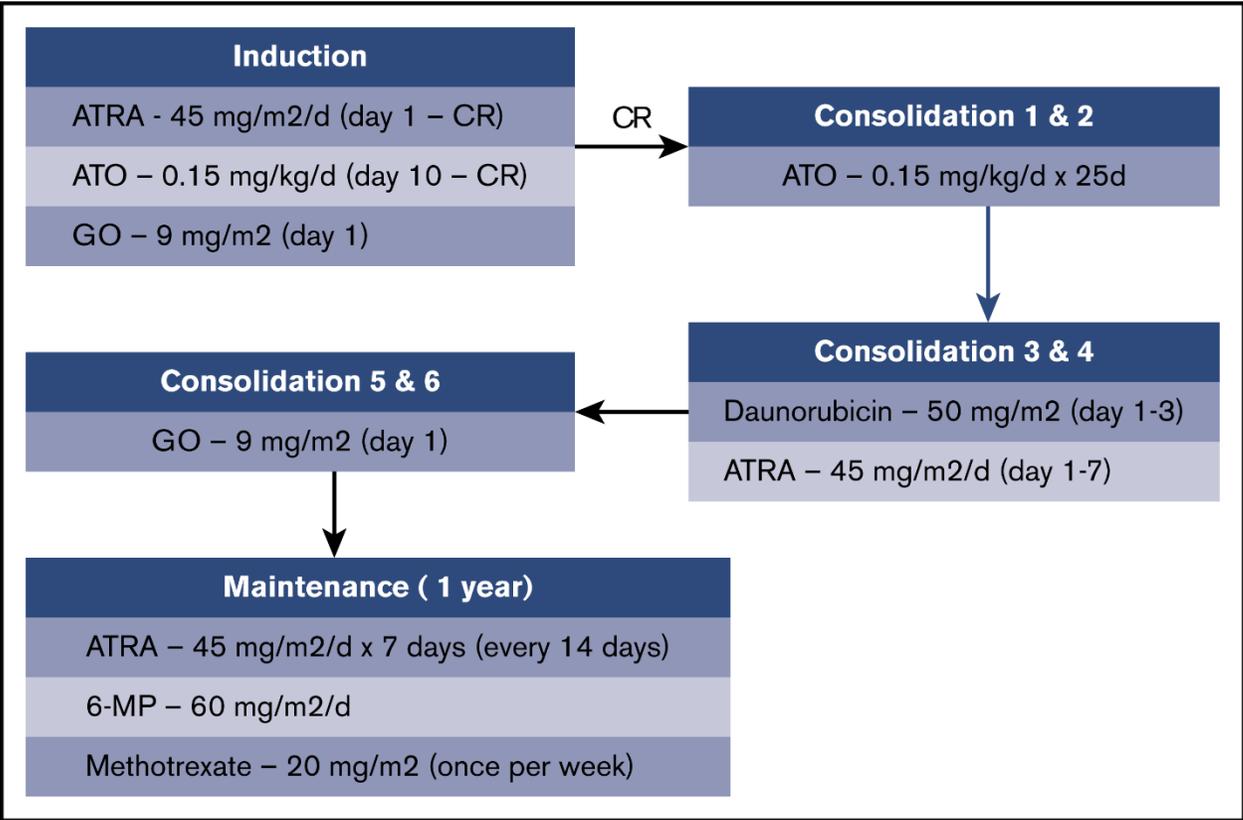


ATO is not indicated for the use in newly diagnosed high risk APL.

NCT02688140. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02688140>. Acceso Abril 2025.

Estudio fase 2 con ATRA + ATO + GO en pacientes con LPA de alto riesgo

SWOG 0535

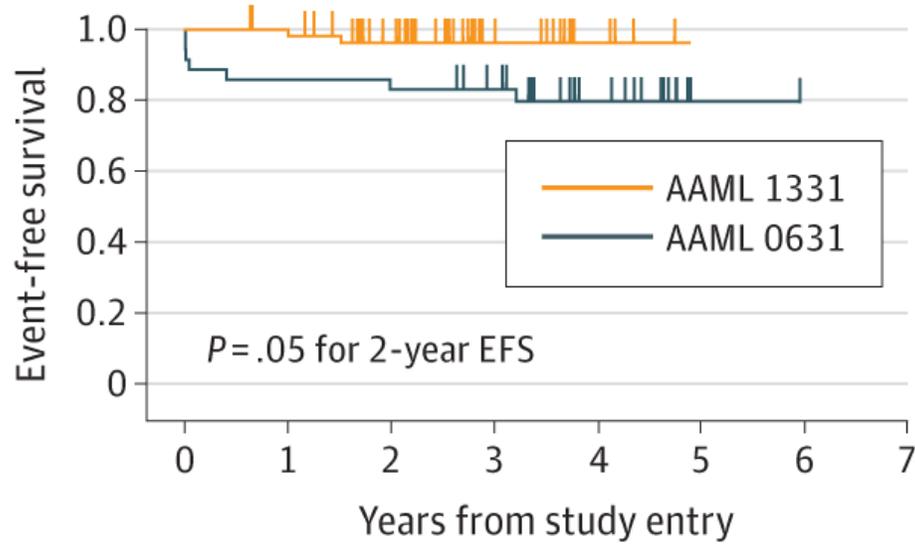


Lancet JE, et al. Blood Adv. 2020 Apr 28; 4(8): 1683–1689.

Mantenimiento vs no mantenimiento

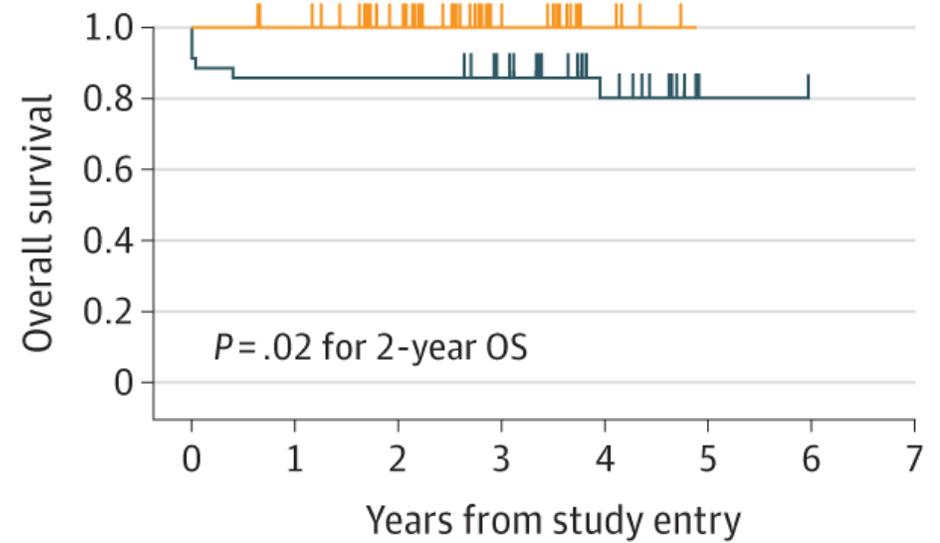
Children's Oncology Group AAML1331 Trial

B Event-free survival for high-risk APL



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
AAML0631	35	30	29	26	14	1	0	0
AAML1331	56	54	39	15	4	0	0	0

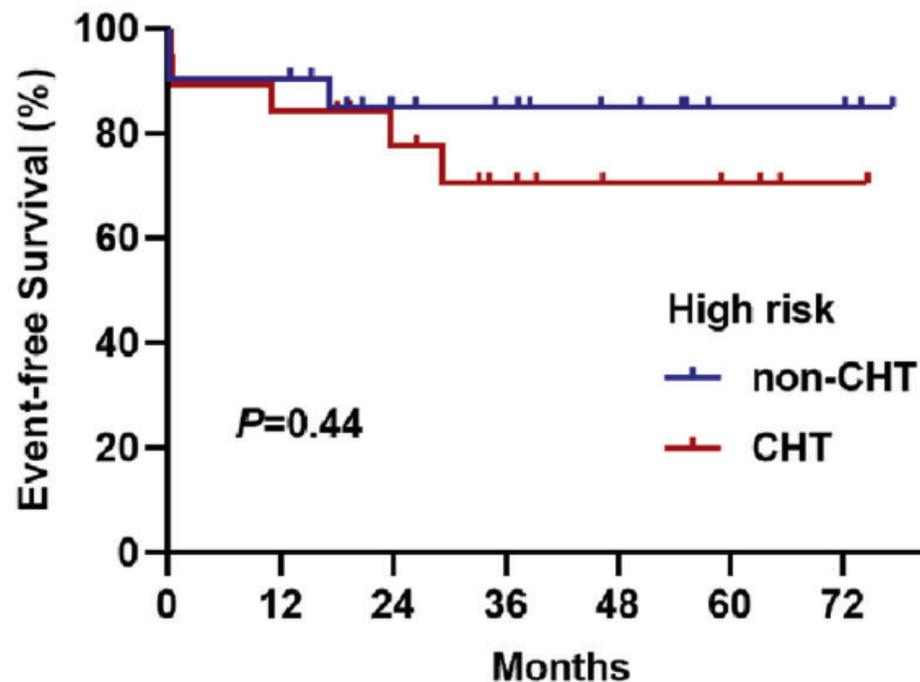
D Overall survival for high-risk APL



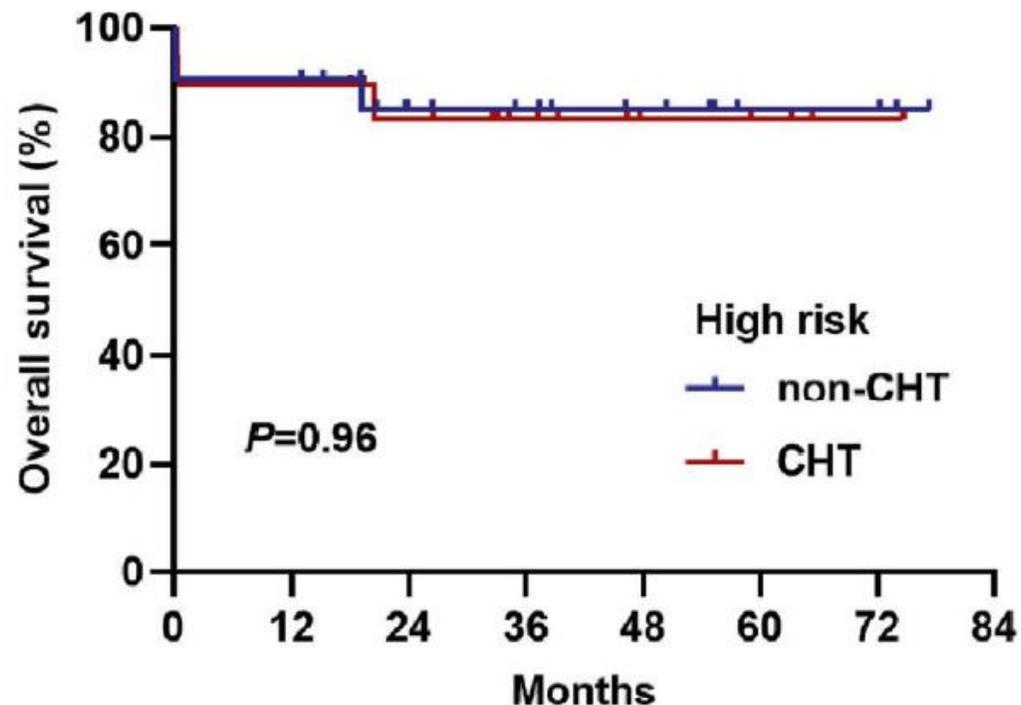
No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
AAML0631	35	30	30	26	14	1	0	0
AAML1331	56	54	41	16	4	0	0	0

ATO + ATRA vs. ATO + ATRA + QT en pacientes con LPA de alto riesgo

APL15 trial



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72
non-CHT	21	20	13	11	8	4	4	
CHT	19	17	13	9	6	5	3	



Number at risk		0	12	24	36	48	60	72	84
non-CHT	21	20	13	11	8	4	4		
CHT	19	18	14	10	6	6	3		

Tratamiento complementario

Urgente y de soporte

Cuando hay **sospecha** diagnóstica

- Iniciar **ATRA*** y **medidas de soporte** para contrarrestar la coagulopatía sin retraso
- Confirmar diagnóstico genético

Management of hyperleukocytosis ($WBC > 10 \times 10^9/L$) at presentation

Pacientes de alto riesgo

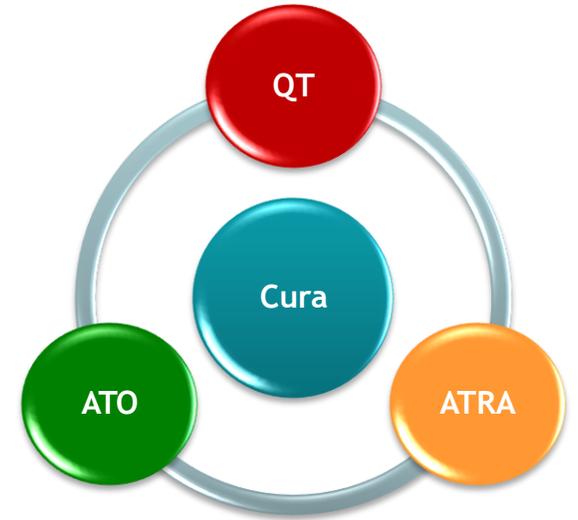
1.10. Cytoreductive chemotherapy should be started without delay, even if the molecular results are still pending: <ul style="list-style-type: none">• For patients to be <u>treated</u> with ATRA plus chemotherapy, idarubicin or daunorubicin alone or combined with cytarabine should be given.• For patients to be <u>treated</u> with ATRA plus ATO, cytoreduction can be done with idarubicin (12 mg/m²) or <u>gemtuzumab ozogamicin</u> (6-9 mg/ m²).	IV - C	Updated
1.11. <u>Leukapheresis</u> should be avoided due to risk of precipitating fatal hemorrhage.	III - B	Unchanged
1.12. Prophylactic corticosteroids <u>can be given</u> , which may reduce the risk of APL differentiation syndrome.	IV - C	Unchanged

*ATRA: 45 mg/m²/día hasta RC (25 mg/m²/día en niños)

Conclusiones

Futuro y cuestiones pendientes

- ATRA + ATO (+/- QT) será el nuevo estándar
 - Opción menos tóxica
 - Acceso limitado, de momento
- Arsénico oral como alternativa a arsénico intravenoso
- Margen de mejora en un porcentaje considerable de pacientes:
 - Muerte **antes de** la inducción
 - Muerte **durante** la inducción
 - Muerte en **RC**: efectos a largo plazo del ATO aún no correctamente abordados
 - **Recaída**: prácticamente limitada a pacientes de alto riesgo



Organizado por:



Clínica
Universidad
de Navarra

PUESTA AL DÍA
HEMATOLOGÍA
EN 48H [LO QUE DEBES
CONOCER PARA TU
PRÁCTICA CLÍNICA]
X EDICIÓN

ACTUALÍZATE



48 HORAS

Gracias

David Martínez Cuadrón

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia