Leucemias agudas



Coordinadoras:

Giménez Conca, Alberto D alberto.gimenez@hospitalitaliano.org.ar

González, Jacqueline S. gonzalezjacqui23@gmail.com

Autores:

Agriello, Evangelina Belli, Carolina Carnelutto, Natalia Castelari, Cecilia Castro, María Belén Cazap, Nicolás Clavijo, Manuela Cranco, Santiago Dick, Hernán Fernández, Isolda Ferrari, Luciana Fischman, Laura Funes, María Eugenia Lang, Cecilia Mela Osorio, Mría José Moirano, Maria Mercedes Navickas, Alicia Oliveira, Natalia Ramirez, Roxana Rapan, Leticia Rey, Irene Rivas, María Marta Suero, Alejandro Zanella, Lorena

Declaración de conflictos de interés:

Alberto Gimenez Conca declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. Natalia Carnelutto declara haber recibido honorarios por parte de Raffo por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Nicolás Cazap declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Pint Pharma por concepto de asesorías. Isolda Fernández declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Abbvie, Amgen, Janssen, Raffo, Varifarma y Pfizer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Luciana Ferrari declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. María Mercedes Moirano declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Irene Rey declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Pfizer, Novartis y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Pfizer por conceptos de conferencias y asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Índice

Leucemia linfoblástica aguda	383
Linfoma linfoblástico	403
Leucemia mieloide aguda	407
Leucemia promielocítica aguda	423
Situaciones especiales	

Las categorías de evidencia y consenso de esta guía son, en su mayoría, categoría 2A y 1.

Abreviaturas:

6MTP 6-mercaptopurina.

AD altas dosis.

AloTCPH trasplante alogénico de células

progenitoras hematopoyéticas.

AutoTCPH autotrasplante de células

progenitoras hematopoyéticas.

AraC citarabina.

ATO trióxido de arsénico. ATRA ácido transretinoico

AYA adolescentes y adultos jóvenes.

BMO biopsia de médula ósea.

CFM citometría de flujo multiparamétrica.

CID coagulación intravascular diseminada.

CTG estudio citogenético.

DNR daunorrubicina.

ERM enfermedad residual medible

FISH inmunofluorescencia in situ.

GO gemtuzumab ozogamicin.

IDA idarrubicina.

IT intratecal.

ITK inhibidores de tirosina kinasa.

LA leucemias agudas.

LCR líquido céfalo raquídeo.

LLA leucemia linfoblástica aguda.

LLB linfoma linfoblástico.

LMA leucemia mieloblástica.

LMC leucemia mieloide crónica.

LPA leucemia promielocítica.

MC malformaciones congénitas.

MO médula ósea.

MPAL leucemias de linaje ambiguo.

MTT mitoxantrona.

MTX metotrexato.

NOS no especificado de otra manera.

OMS Organización Mundial de la Salud.

PAMO punción aspiración de médula ósea.

Ph (-) Philadelphia negativa.

Ph (+) Philadelphia positiva.

PL punción lumbar.

PS performance status.

QT quimioterapia.

RC remisión completa.

RC1 primera remisión completa.

RCi respuesta incompleta.

RIC condicionamiento de intensidad reducida.

RMC respuesta molecular completa.

RMM respuesta molecular mayor.

RMN resonancia magnética nuclear.

RMol remisión molecular.

RQ-PCR reacción en cadena de la polimerasa,

método cuantitativo en tiempo real.

RR riesgo de recaída.

R/R recaído/refractario.

RT radioterapia.

RT-PCR reacción en cadena de la polimerasa

cualitativa.

Rx radiografía.

SDC síndrome de diferenciación celular.

SG supervivencia global.

SLC síndrome de liberación de citoquinas.

SLE supervivencia libre de eventos.

SLL supervivencia libre de leucemia.

SLP supervivencia libre de progresión.

SLR supervivencia libre de recaída.

SLT síndrome de lisis tumoral.

SLI sindionie de fisis tumorai

SNC sistema nervioso central.

SP sangre periférica.

TAC tomografía axial computada.

TMO trasplante de médula ósea.

VO vía oral.

Leucemia linfoblástica aguda



I. Introducción

Denominamos leucemia linfoblástica aguda (LLA) a un grupo de enfermedades neoplásicas que resultan de la proliferación clonal de linfoblastos que infiltran médula ósea, diferentes órganos y/o sistemas.

Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años. Representa el 75-80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 y 5 años.

La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en el grupo pediátrico es \pm 70% y en adultos es 30-40%. En el subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes (AYA 15-39/40 años) los resultados son similares a los primeros, cuando se aplican protocolos basados en esquemas pediátricos.

Tabla 1. Clasificación OMS. Revisión 2016 de leucemias agudas

Leucemia/linfoma linfoblástico B

Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera

Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento KMT2A

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (12;21) (p13.2; q22.1); ETV6-RUNX1

Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía

Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (5;14) (q31.1; q32.3); IL3-IGH

Leucemia/linfoma linfoblástico B con t (1;19) (q23;13.3); TCF3-PBX1

Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1 like

Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con AMP21

Leucemia/linfoma linfoblástico T

Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana

Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK

II. Evaluación clínica y diagnóstico

- Cuadro clínico: anemia, sangrados, fiebre, dolores óseos (frecuentes en pediatría), hepatoesplenomegalia, adenomegalias y síntomas neurológicos.
- > Hemograma completo y frotis de sangre periférica (SP).
- > Punción aspiración de médula ósea (PAMO).
 - Morfología y citoquímica: extendidos de médula ósea (MO) con tinción May-Grünwald-Giemsa.
 Los linfoblastos muestran positividad frecuente ante la reacción de P.A.S con patrones de gránulos
 finos o gruesos, en bloque o lacunar y negatividad para la mieloperoxidasa, cloroacetoesterasa y
 sudan black.
 - Inmunofenotipo.
 - Estudios citogenéticos.
 - Estudios moleculares.
- > Biopsia de médula ósea (BMO). En caso de no obtener MO (aspirado seco) o MO no representativa, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y realizar los estudios morfológicos.
- > Para el resto de las técnicas (citometría de flujo, citogenética convencional, inmunofluorescencia in situ [FISH], biología molecular), si hay blastos en número significativo (> 20%), se pueden evaluar en SP.
- > Evaluación de hemostasia: APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD, PDF y ATIII (dosar ATIII si es posible previo al uso de asparaginasa).
- > Evaluación química general: LDH, uricemia, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma, ionograma, proteinograma, Ca, P, serologías pre-transfusionales, grupo y factor. Test de embarazo en mujer en edad fértil.
- > Evaluación del líquido céfalo raquídeo (LCR): examen fisicoquímico, citológico y citometría de flujo.

- > Examen de fondo de ojo.
- > Estudio por imágenes
 - Radiografía (Rx) / Tomografía (TAC) de tórax y senos paranasales.
 - Ecografía abdómino-pelviana y testicular: según semiología.
 - Ecocardiograma: fracción eyección ventricular izquierda.
 - TAC/Resonancia magnética (RMN) cerebro: en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar RMN.
 - TAC y/o PET/TC: para evaluar enfermedad extramedular.
- > Evaluación odontológica y psicológica.
- Estudio de histocompatibilidad: al diagnóstico (salvo en pacientes añosos no candidatos a trasplante), pre-transfusión de glóbulos rojos o post 15 días si el producto no fue leucodepletado.

Recordar siempre:

- Evaluación del sistema nervioso central (SNC) (ver LLA y SNC).
- Evaluación testicular.
- Mujeres en edad fértil: prueba de embarazo, consulta ginecológica sobre fertilidad e inhibición del ciclo menstrual.
- Hombres: evaluar criopreservación de semen

La infiltración blástica en MO o SP requerida para el diagnóstico es > 20% (OMS 2016).

III. Técnicas de estudio

a) Fenotipo inmunológico en SP o MO e índice de ADN: la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) define el linaje celular comprometido. Sustenta la evaluación de la enfermedad residual medible (ERM). Se utilizan combinaciones de 6 a 8 o más proteínas evaluadas en simultáneo con citómetros de flujo de 6 o más fluorescencias (Tabla 2). En todos los casos de LLA B se sugiere evaluar expresión de CRLF2 al diagnóstico. Para evaluación de ERM se recomienda utilizar citómetros de 8 o más colores.

Tabla 2. 1° Panel inicial (Euroflow) Leucemias

				` /			
CyCD3	CD45	СуМРО	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	mCD3

En las Tablas 3 y 4 presentamos la clasificación inmunológica de las neoplasias de precursores linfoides.

Tabla 3. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
	ProB	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT (++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearreglo KM- T2A (MLL) t (4;11)
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a (+) HLA-DR (+)	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(-/+) Cadena μ (-) TdT (++)	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD52 CD24 CD21 índice ADN eosinofilia	t (9;22) (q34.1; q11.2); BCR/ABL1 t (12;21) (p13.2; q22.1); ETV6- RUNX1 (TEL-AML1). t (5;14) (q31.1; q32.3); IL3-IGH hiperdiploide, hipodiploide
	PreB	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD332 CD24 CD21 índice ADN	T (1;19) (q23; p13.3); TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)
Madura B (ver sección linfomas)	` /	TdT (-) CD10(+) CD34(-) (+)	CD38 CD81 bcl2	Rearreglo de Myc t (8;14), t (2;8), t (8;22)

Línea T	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar
	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-) CD8(-) CD4(-) TDT (++) CD34(+/-)	
Precursor T CD7(++) CD3c (+) CD3m (-/+) débil	Early T	CD5(+) débil CD8(-) CD1a (-) CD2(-) TdT (+)	CD44 CD127 CD10 CD45RA CD38 CD13 CD33 CD56 CD117
CD3III (-/-/) deoii	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a (-) mCD3(-)	índice de ADN
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a (+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m (+)	
Madura T (TIV) CD7(++)	Madura T	CD3m (+) CD1a (-) TCRαβ (+) ο TCRγδ (+)	
CD3c(+) CD3m(+)			

Tabla 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

Índice de ADN: es el estudio de la ploidía por citometría de flujo y se clasificarán los pacientes en los siguientes grupos con implicación pronóstica:

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía)
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía)
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía)
- >1,44: casi tetraplodía (68-94 cromosomas)

En aquellos casos en los que se haya detectado una hiperdiploidía alta en el estudio citogenético, se debería analizar cuidadosamente el índice de ADN para descartar la presencia de subclones hipodiploides de forma concomitante (fenómeno de endoduplicación de clones hipodiploides que puede simular falsamente una hiperdiploidía alta de buen pronóstico).

b) Perfil citogenético-molecular

La identificación de anormalidades genéticas es crítica para: 1) la evaluación de la enfermedad, 2) la estratificación de riesgo y 3) determinar conducta terapéutica. En la tabla 5 se presentan las principales recomendaciones al diagnóstico.

Tabla 5. Recomendaciones de estudios citogenéticos-moleculares a realizar al diagnóstico.

Recomendaciones LLA-B			
Estudio citogenético con bandeo G			
Estudios moleculares Primera fase FISH/RT-PCR	Re-arreglo BCR-ABL1 [t (9;22)] con identificación del transcripto (p190 vs p210) (importante realizar siempre). FISH detecta todos los transcriptos. Con RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas.		
FISH/KI-I CK	Rearreglos del gen KMT2A (MLL) (importante realizar siempre) * Rearreglos del gen CRLF2 si hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo¶		
	Rearreglo TCF3-PBX1 [t (1;19)] o rearreglos del gen TCF3 (E2A) (detecta también t (17;19) #		
Estudios moleculares Segunda fase FISH/RT-PCR	Rearreglo ETV6-RUNX1 [t (12;21)]. Permite además evaluar iAMP21 (amplificaciones del gen RUNX1)		
I ISIWATI CA	Rearreglos del gen IGH (Rearreglo IL3-IGH en LLA-B con hipereosinofilia)		

	Si no hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo evaluar
	rearreglo de genes de fusión que involucran a ABL1, ABL2, PDG-
Perfil Ph <i>like</i>	FRβ, CSF1R, EPOR, JAK2.
FISH/RT-PCR/MLPA	Evaluación de mutaciones que involucran a: FLT3, IL7R, SH2B3,
	JAK1, JAK3 y JAK2 (en combinación con genes de fusión de
	CRLF2)

Dado que no hay un único método para el diagnóstico de LLA Ph like, la figura 1B representa un algoritmo diagnóstico sugerido.

De no poder llevar a cabo dichos estudios al diagnóstico tener especial consideración en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento inicial.

RECOMENDACIONES LLA-T			
Estudio citogenético con bandeo G			
Estudios Moleculares FISH/RT-PCR	Rearreglo BCR-ABL1 (t (9;22) con identificación del transcripto (p190 vs p210). FISH detecta todos los transcriptos, RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas.		
Rearreglo SIL-TAL1 (permite el seguimiento de la ERM)			

* asociado a LLA pro-B # asociado a LLA pre-B

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico.

Riesgo	Citogenético	Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
	Hiperdiploidía alta (51-65 cr)	-	В	7%	25%
	t(12;21)(p13.2;q22.1) (críptica)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B comú, pre-B	2%	22%
Bajo	t(12;21)(p13.2;q22.1) (críptica)	ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)	B con, pre-B	2%	22%
	t(1;7)(p32;q35) y t(1;14)(p32;q11), y deleción intersticial de 1p32	Desregulación del gen TAL1	Т	12%	7%
Bajo/ Interme- dio	t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)	Pre-B	3%	6%

[¶] si la expresión de CRLF2 es negativa por citometría de flujo se descarta la presencia de rearreglos del gen

	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39 cr)	-	В	2%	1%
	Cariotipos casi triploides (60-68 cr)	-	В	Frecuencia aumentada con la edad	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr)	-	В	Frecuencia aumentada con la edad	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	BCR-ABL1	B (raro T)	25%	2%-4%
Alto	Rearreglos de 11q23.3- t(4;11)(q21; q23.3)	KMT2A (MLL)	Pro-B	10%	8% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	IL3-IGH	B (con hipereo- sinofilia)	<1%	<1%
	iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)	-	B común, pre-B	raro	2%(~9años)
	Ph-like (BCR-ABL1-like)	CRLF2 ABL1 ABL2 PDGFRB IKZF1 (otros) // rear JAK	B (< en T)	10%-30% (25% en AYA)	15%
	t(5;14)(q35;q32)	TLX3-BCL11B	T	1%	3%

LLA EN ADULTOS

A- Factores de ALTO RIESGO en adultos:

Cuando hablamos de factores de alto riesgo, nos referimos a poder reconocer variables de riesgo independientes que nos permitan predecir menores tasas de remisión y menor duración de la remisión completa (RC). Es importante mencionar que no todos los grupos de tratamiento en el mundo coinciden con todos los factores de riesgo. De acuerdo a los factores de riesgo, los diferentes protocolos direccionan el tratamiento.

- 1. Edad: >30/45 años.
- 2. Leucocitos >30.000/mm3 en B y > a 100.000/mm3 en T
- 3. Inmunofenotipo: pro-B, early-T, inmunofenotipo T (salvo cortical)
- 4. Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
 - Cariotipo hipodiploide
 - Rearreglos 11q23.3 (KMT2A previamente MLL)
 - t (9;22). BCR-ABL. Ph (+)
 - Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)
 - iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)
 - Ph-like
 - Mutaciones IKAROS/estado no mutado NOTCH1 (no disponible aún)
- 5. Compromiso de SNC (en algunos protocolos).
- 6. Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm3 en sangre periférica) (para algunos protocolos tipo BFM).
- 7. Medulograma y/o citometría de flujo al día +15 > 10% blastos. (para algunos protocolos tipo BFM).
- 8. Remisión completa morfológica tardía (>1 ciclo)
- 9. ERM+ post inducción (>0.01% o 10-4) (entre la semana 6-20 de acuerdo con el protocolo).
- **1. Edad:** A mayor edad existe peor pronóstico. La mayor proporción de alteraciones citogenéticas y moleculares tendrían un papel preponderante. Actualmente subdividimos a los adultos en tres grupos etarios: AYA (15-39/40 años), adultos (40/41-60 años), añosos (>60 años).

2. Recuento de leucocitos: históricamente, se ha definido como de peor pronóstico los recuentos > 30.000/mm³ para la línea B y > 100.000/mm³ para la línea T. Sin embargo, no todos los grupos de tratamiento coinciden en clasificar el recuento leucocitario al diagnóstico, como un factor de riesgo.

- **3.** Inmunofenotipo: ver tablas 3 y 4. Las LLA pro-B son consideradas por algunos grupos como factor de riesgo alto. Pueden asociarse con la presencia de rearreglos en 11q23.3. Las LLA T presentan un peor pronóstico a excepción de las de tipo cortical. La leucemia early-T (LET) presenta características fenotípicas y genéticas únicas. Se trata de una célula T temprana que conserva rasgos mieloides. Presentan con frecuencia mutaciones en FLT3. Se asocian a peor pronóstico. La expresión de CRLF2 puede determinarse por CMF, pertenecen a las LLA Ph-like y tienen son de pronóstico adverso.
- **4. Citogenético/molecular:** determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen valor pronóstico, definen grupos de riesgo y tiene impacto en la decisión terapéutica. La mayoría de ellas están detalladas en la **Tabla 6.**

Respecto a la evaluación de la **ploidía**, los pacientes con hiperdiploidía (51-65 cromosomas) presentan buen pronóstico. Dentro de esta última categoría, la ganancia de los cromosomas 4, 10, 17 y 18 está asociada con mejores resultados. La hipodiploidía es rara en LLA (1-2%) y se asocia a mal pronóstico. La hipodiploidía baja (30-39 cromosomas), los cariotipos casi triploides (60-68 cromosomas) y los cariotipos complejos (≥5 alteraciones cromosómicas) están también asociados a mal pronóstico y su frecuencia aumenta con la edad. Cabe destacar que las mutaciones de TP53 se presentan con mayor frecuencia en los cariotipos hipodiploides y se asocian de manera independiente a menor sobrevida. Es importante distinguir cuando una población hiperdiploide corresponde a una duplicación de una línea celular casi haploide (<30 cr), donde se observa un patrón de pérdidas y ganancias de cromosomas característico. El pronóstico es desfavorable cuando es hiperdiploide debido a este fenómeno.

La **deleción/rearreglo de 9p** tiene pronóstico variable, dependiendo de los genes que son afectados, entre ellos CDKN2A y CDKN2B, PAX5 y JAK2.

Los **rearreglos del gen IGH** otorgan mal pronóstico. Su incidencia es mayor en el grupo AYA (10%) que en los niños (<3%).

Alteración del **gen TAL1** se ha descrito hasta en un 30% de las LLA-T, ya sea a través de la translocación cromosómica o una deleción específica del sitio. Se asocia con más frecuencia al sexo masculino, adolescentes y recuento elevado de glóbulos blancos. Es posible evaluar ERM a través del gen de fusión SIL/TAL1.

Las **LLA Ph-like** son un grupo de LLA-B asociado a mal pronóstico. Se caracteriza por un perfil de expresión génica similar a las LLA Ph (+) aunque no poseen el rearreglo BCR-ABL1.

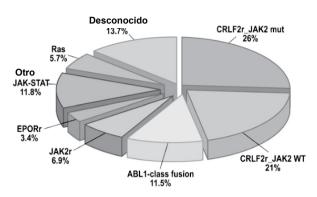
Al igual que en las LLA Ph+, las LLA Ph-like, se suelen asociar con mutaciones o deleciones del gen Ikaros (*IKZF1*).

Distintas alteraciones genéticas son las responsables de activar los genes de los receptores de citoquinas y las vías de señalización de Ras y JAK/STAT5. Estas mutaciones incluyen a los genes: *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *JAK2*, *PDGFR*\$\(EBF1\$, *FLT3*, *IL7R*, *NTRK3* y *SH2B3* (figura 1A). Estas se pueden subdividir en 5 subgrupos según el tipo de receptor de citoquinas o fusión de quinasa presente: (1) rearreglos de *CRLF2*, (2) rearreglos de genes relacionados a ABL, (3) rearreglos *JAK2* y *EPOR*, (4) mutaciones o deleciones que activan las vías de señalización *JAK-STAT* o *MAPK*, y (5) otras alteraciones raras.

En la figura 1B se detalla un posible algoritmo de evaluación. La detección de *CRLF2* por citometría de flujo es una estrategia útil para identificar un subgrupo significativo de pacientes Ph-*like*, por lo cual debería ser realizada al diagnóstico en todos los pacientes.

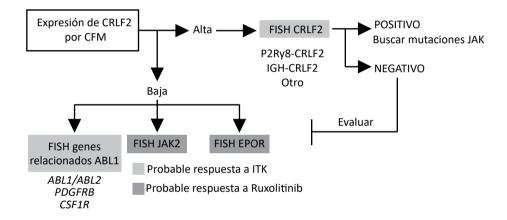
Aunque no existe ningún tratamiento específico aprobado, pueden ser opciones para tratamiento drogas dirigidas a blancos moleculares. En este aspecto, se pueden subdividir en dos subgrupos: 1) aberraciones que provocan desregulación de quinasas (PDGFRB, ABL1, ABL2, CSF1R) que podrían responder a los inhibidores de tirosina quinasas (ITK); y 2) aberraciones o mutaciones en los receptores de citoquinas, en JAK o RAS (CRLF2, EPOR, JAK, RAS) que podrían responder a inhibidores de JAK.

Figura 1. A) Frecuencia de subtipos genéticos en LLA Ph-like. **B)** Algoritmo sugerido para el estudio de perfil Ph *like* en LLA.



Modificado de Hunger and Mullighan. Blood. 2015

Figura 1. B) Algoritmo sugerido para el estudio de perfil Ph like en LLA.



- **5.** Compromiso de SNC: el compromiso inicial requiere tratamiento adaptado al mismo; mayor dosis de metotrexato sistémico y/o frecuencia de quimioterapia intratecal y/o radioterapia de SNC. No todos los grupos coinciden en que represente un factor de alto riesgo.
- **6. Respuesta al día +8 y +15:** la cinética de respuesta a la quimioterapia parece asociarse al pronóstico. La mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm3 en sangre periférica) y la presencia >10% blastos al día 15 en médula ósea, constituyen para algunos protocolos de tratamiento factores adversos. Sin embargo, en adultos no está demostrado aún.
- 7. Respuesta a la inducción: la remisión morfológica tardía (>1 ciclo) constituye un factor pronóstico adverso.
- **8. ERM:** la enfermedad residual medible (hasta hace poco llamada enfermedad mínima residual) es un factor pronóstico independiente de gran importancia en LLA. En los análisis multivariados la evaluación de ERM supera a los otros factores de riesgo en cuanto a riesgo de recaída y sobrevida libre de enfermedad. Los métodos para la cuantificación de ERM se basan en: 1) la discriminación entre las células normales y las células que presentan un inmunofenotipo asociado a leucemia por CFM a 8 colores (el más utilizado), 2) cuantificación mediante PCR en tiempo real (qRT-PCR) o *Next Generation sequencing* (NGS) de los reordenamientos de inmunoglobulina o genes del receptor de células T (IG/TR), y 3) lqRT-PCR de genes de fusión.

La evaluación de ERM es utilizada por los protocolos de tratamiento en la estratificación de riesgo, la intensidad del tratamiento y también en la selección de candidatos a trasplante alogénico (AloTCPH) en primera remisión completa (RC1). La evaluación de la ERM entre la semana 4-6, en general se utiliza para decidir si debe intensificarse el tratamiento. La evaluación de la ERM entre la semana 6-20 (de acuerdo con los diferentes grupos de tratamiento) definen indicación de AloTCPH en RC1.

ERM negativa se define como enfermedad no detectable por CMF con sensibilidad 0,01% (10-4). En nuestro país, el método cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR) se realiza para p210-p190, IgH y TCR. La muestra de elección tanto para CFM como RQ-PCR/IgH-TCR es médula ósea; y los anticoagulantes heparina/ EDTA y EDTA respectivamente.

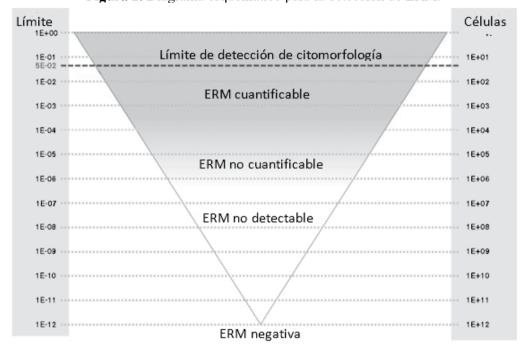


Figura 2. Diagrama esquemático para la detección de ERM.

Modificado de Brüggemann M. and Kotrova M. Blood Advances.

B- Tratamiento

Se consideran adultos a los pacientes mayores de 15/18 años con LLA Ph (-). Se utilizan tratamientos basados en esquemas tipo BFM o el esquema HyperCVAD-AD MTX-AraC (**Tabla 7**).

Tabla 7. Enfoque terapéutico en LLA Ph (-)

Iniciar estudio HLA tempranamente Conocer tempranamente si el paciente cuenta con donante histoidéntico.

Profilaxis del SNC

Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC

Evaluar AloTCHP en pacientes con donantes y LLA alto riesgo citogenético, hiperleucocitarios o ERM positiva*

1. Adultos (< 60/65 años) Ph (-)

En general los tratamientos se dividen en fases que incluyen inducción (4 a 6 drogas: vincristina, antraciclina, corticoides, asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina [AraC] y mercaptopurina [6MTP]); consolidación (metotrexato [MTX] a dosis altas [AD] o dosis fraccionadas de MTX tipo Capizzi, AraC, asparaginasa y 6MTP) y mantenimiento prolongado (6MTP continuo y MTX semanal). Todos los esquemas de tratamiento incluyen profilaxis o tratamiento del SNC.

En adultos mayores se logran obtener tasas de RC de hasta el 85-95%, sin embargo, la tasa de recaída sigue siendo alta. La SLL reportada a 5 años es de sólo 30-40%. La mayor tasa de recaída en comparación a los grupos pediátricos estaría en relación a la heterogeneidad en la biología de la enfermedad, a factores del huésped y a la experiencia de los grupos tratantes.

En el grupo etario comprendido por los **AYA**, diferentes grupos cooperativos de EEUU y Europa han demostrado superioridad en los resultados al tratarse con regímenes **pediátricos tipo BFM**; mostrando supervivencia libre de eventos (SLE) a 2-5 años de 63-74% vs 30-45 con regímenes de adultos. La mejoría en los resultados con el uso de estos regímenes es atribuida: al uso de mayor dosis acumulativa de drogas citostáticas (esteroides, vincristina y asparaginasa), una menor dosis de agentes citotóxicos y a una terapéutica para el SNC más intensiva, precoz y frecuente. (PETHEMA 964, GRAALL 2003/5, DFCI-01-175, DFCI-00-01, CCG18817, CALGB10403).

En contrapartida, el MDACC comparó los resultados de los pacientes AYA tratados con el protocolo BFM aumentado vs HyperCVAD. No hubo diferencias en cuanto a tasas de RC, duración de RC ni SG a 5 años. Con el protocolo BFM fueron mayores la hepatotoxicidad, pancreatitis, osteonecrosis y trombosis. Con el hyperCVAD hubo más complicaciones relacionadas a la mielosupresión.

No existen estudios randomizados que evalúen comparativamente la eficacia de los protocolos tipo BFM e HyperCVAD.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos inspirados en esquemas pediátricos en los pacientes hasta los 40 años.

Para los pacientes aptos entre 40/41 a 60 años, el uso de protocolos de poliquimoterapia (poliQT) basados con esquemas de inducción con 4 o 5 drogas seguidos de intensificación con poliquimioterapia (consolidación /mantenimiento) (CALGB 8811, HyperCVAD MRC UKALL XII/ECOG1993) es un enfoque adecuado.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos tipo BFM modificados para adultos o protocolo HyperCVAD.

El **rituximab** parece tener un papel importante en la LLA-B Ph (-) CD20+ (>20% de expresión) con mejorías en SLE, pero sin diferencias en SG (GRAALL 2005/R). De todos modos, se necesitan estudios randomizados para demostrar su utilidad.

Esta subcomisión recomienda el uso de rituximab en LLA CD20+.

2. Adultos > 60/65 años Ph (-)

Estos pacientes tienen una probabilidad menor de obtener RC (14-40%) y de lograr largas SLE y SG (7-12%). La edad por sí misma no es un parámetro suficiente para elegir tratamiento. La decisión terapéutica en cuanto a la intensidad del tratamiento en los distintos grupos etarios, dependerán del estado funcional, puntaje de comorbilidades y evaluación geriátrica completa, permitiendo la clasificación de los pacientes en "aptos" o "no aptos" para tratamientos intensivos.

El empleo de esquemas de 1ª línea con reducción de dosis de antraciclinas y suspensión de asparaginasa en inducción han logrado disminuir la toxicidad y la muerte temprana. La intensificación del tratamiento post inducción es bien tolerada en este grupo etario permitiendo la incorporación de asparaginasa, MTX y Ara-C en consolidación.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos tipo BFM modificados para adultos añosos o protocolo HyperCVAD o mini HyperCVAD.

En pacientes considerados no aptos para tratamiento intensivo se sugiere tratamiento de soporte con corticoides con o sin vincristina.

3. LLA Ph (+)

La LLA Ph (+) es un subtipo clínicamente distintivo. Representa el 20% a 30% de las LLA en adultos y su incidencia aumenta con la edad. Está asociada a fenotipo precursor de línea B, co-expresión de marcadores mieloides, leucocitosis y compromiso del SNC.

La presencia del BCR/ABL es, en sí mismo, un factor de mal pronóstico. Dos tercios de las LLA Ph (+) presentan alteraciones adicionales a la t(9;22) con probable impacto en los resultados. Las más frecuentes son: doble cromosoma Ph, -7/del(7q), alteraciones en 9p, e hiperdiploidía (>50 cr). A éstas se las ha correlacionado, particularmente las tres primeras, con efectos negativos sobre el pronóstico.

De acuerdo al punto de ruptura del gen BCR pueden presentarse distintas isoformas: p190 (m-bcr) en alrededor del 70% de los casos y p210 (M-bcr) el 30% restante. Otras isoformas son casos muy raros. Es importante la identificación del trascripto al diagnóstico para evaluar la EMR posteriormente.

Las respuestas al tratamiento de la LLA Ph (+) han cambiado considerablemente en los últimos 10 años, alcanzando tasas de SG de 60% a 5 años con la incorporación de ITK en el tratamiento de inducción asociado a poliQT (tipo BFM o HyperCVAD), seguida de AloTCHP. Los ITK han logrado mayor supervivencia sin aumentar la toxicidad, permitiendo además que un mayor número de pacientes accedan al AloTCHP.

El ITK óptimo para la inducción todavía se desconoce. Existen diferencias farmacológicas entre los inhibidores en cuanto a la potencia de inhibición (nilotinib y dasatinib son más potentes que imatinib), la actividad contra distintas quinasas (dasatinib es activo contra quinasas SRC) y la actividad potencial del ponatinib contra alelos de BCR-ABL polimutados. Sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos comparando distintos ITK.

Dasatinib ha demostrado atravesar la barrera hematoencefálica. Ponatinib ha demostrado cruzar dicha barrera sólo en modelos murinos. Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos para apoyar el uso de ITK como profilaxis dirigida al SNC.

El tratamiento de inducción no está exento de toxicidad. La mortalidad varía con la edad, pero rara vez es menor del 5% y puede ser tan alta como 15% a 20% en las personas mayores. Distintos grupos reportaron sus datos sobre inducción sin QT para LLA Ph (+). En pacientes mayores de 60 años tratados con ITK (imatinib) más prednisolona, con tasas de RC de 100%, con mínima toxicidad y una mediana de supervivencia de 20 meses, (y 74% de SG a 12 meses). Estudios similares con dasatinib en pacientes de 18 años o más reprodujeron dichos resultados (RC cercanas al 100% con SG de alrededor de 50% a 20 meses); evidenciando supervivencias significativamente más prolongadas en aquéllos que mostraron EMR molecular negativa al fin de la inducción.

En base a este enfoque, diversos grupos han propuesto disminuir la intensidad de la QT de inducción. El grupo GRAALL publicó datos de 268 pacientes no tratados previamente con LLA Ph (+) comparando imatinib a altas dosis + HyperCVAD de intensidad reducida vs dosis estándar de imatinib + HyperCVAD. Con una mediana de edad de 47 años, la tasa de RC fue mayor en el primer grupo (98% vs 91%; p=0,006), mientras que la tasa respuesta molecular mayor (RMM) fue similar (66% vs 64%). Con una mediana de seguimiento de 4,8 años, la SLE a 5 años y la SG se estimaron en 37,1% y 45,6%, respectivamente, sin diferencia entre ambas ramas.

Si bien el AloTCHP continúa siendo la terapéutica de elección post-remisión, se están analizando la existencia de subgrupos de pacientes de riesgo más favorable que podrían no necesitarlo.

Paciente	Inducción	Consolidación
Ph (+) 15-39 años	1. ITK* + QT (Quimioterapia)	AloTCPH + mantenimiento con ITK
Ph (+) 40-65 años sin	2. Ensayo clínico	Sin donante: ITK y QT+ ITK
comorbilidades		mantenimiento
Ph (+) mayores de 65 años	1. ITK + corticoides	Continuar tratamiento + mantenimiento
o con comorbilidades	2. ITK + QT	con ITK)
	3. Ensayo clínico	

Tabla 8. Tratamiento en LLA Ph (+)

Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2019

*ITK: inhibidor de tirosina kinasa

Solicitar estudio de mutaciones en pacientes con enfermedad resistente (recaída/ refractaria). Seleccionar segunda línea de ITK en función de resultados de mutaciones

MUTACIÓN	ITK			
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib			
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib			
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib			
T315I	Ponatinib			

Tabla 9. ITK de elección según la mutación presente

Monitoreo de la ERM

Para el monitoreo por RQ-PCR para BCR/ABL1 p190/p210 la muestra de elección es MO con EDTA. Teniendo en cuenta los siguientes puntos de corte:

- Respuesta molecular completa (RMC): ausencia de copias del transcripto BCR/ABL1 con una sensibilidad de 0.01%.
- Respuesta molecular mayor (RMM): relación BCR/ABL1: ABL1 < 0,1% en escala internacional para p210 o la reducción de 3 log para p190.

Es importante realizar dicho estudio en laboratorios estandarizados.

Numerosos trabajos mencionan la importancia de su valoración en la RC1 y a los tres meses ya que tendría valor pronóstico en la supervivencia libre de recaída (SLR) y SG.

4. Seguimiento

El seguimiento durante el mantenimiento debe realizarse con hemograma y química general de acuerdo a lo indicado en el protocolo elegido (inicialmente cada 2 semanas para evaluar toxicidades). La mayoría de los protocolos contempla evaluación de LCR y MO cada 1-3 meses.

Los controles posteriores deben ser realizados cada 1-2 meses el primer año, 3 meses el segundo año y cada 6 meses a partir del tercer año.

En todas las ocasiones se debe incluir evaluación del hemograma y química general. Si bien no existe consenso sobre la periodicidad de la valoración de MO, algunas guías sugieren su realización cada 3 meses los primeros 1-3 años.

5. LLA recaída/refractaria (R/R) del adulto

Las tasas de RC reportadas en ensayos clínicos para pacientes adultos recién diagnosticados con LLA pueden ser mayores del 90% con los regímenes de inducción actuales. Sin embargo, al subgrupo de pacientes refractario a la terapia inicial se le agrega un 30% a 60% de los pacientes que recaerá a pesar de los regímenes de quimioterapia agresivos y mantenimiento.

Actualmente las estrategias terapéuticas en estos pacientes deben incluir AloTCHP. Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescate son de alrededor del 40% y son, en general, no duraderas con un enfoque de QT sola. Sin embargo, se puede alcanzar una supervivencia a largo plazo de \pm 16% con AloTCHP.

Los predictores de respuesta en pacientes recaídos incluyen la duración de la RC1, respuesta a la terapia de rescate inicial, capacidad de ser sometidos a trasplante, estado de la enfermedad en el momento del mismo y la edad del paciente. Los pacientes con ERM negativa al momento del AloTCHP tienen mejor pronóstico. En caso de recaídas tardías (> a 1 año del tratamiento inicial), se puede considerar utilizar el mismo régimen terapéutico; de lo contrario, un régimen alternativo se considera más apropiado.

Es fundamental **revaluar el compromiso del SNC y testicular** en el momento de la recaída sistémica y reiniciar profilaxis con QT intratecal (IT). A pesar de la profilaxis inicial adecuada, del 2% al 15% de los pacientes tendrán compromiso en el momento de la recaída.

Dosis altas de AraC/MTX sistémico, el tratamiento IT (bisemanal hasta eliminación de blastos o frecuencia determinada según protocolo utilizado) y la radioterapia (RT) son opciones de tratamiento en caso de compromiso de SNC.

Entre las opciones de tratamiento de rescate, esquemas como **FLAG-IDA** producen tasas de respuesta de 39% a 83%, pero con medianas de SLE y SG de 6 (3-38) y 9 (7-38) meses respectivamente.

La **clofarabina** obtuvo en adultos tasas de RC del 31% en combinación con otros agentes (etopósido, ciclofosfamida, citarabina entre otros) con una mediana de SLE de 3 meses (2-28) y una probabilidad de SG a 1 año del 10% (IC95 4-16%). Por el momento no se encuentra aprobada en Argentina para pacientes >21 años, aunque su uso se encuentra extendido.

Se puede considerar un régimen de rescate que contenga **asparaginasa** cuando el paciente no la recibió como parte del tratamiento inicial.

En caso de LLA-T también se puede considerar el uso de **nelarabina** (ya sea sola o en combinación con otros agentes) como una opción terapéutica de rescate. La tasa de RC reportada es del 31% (IC95% 17-48), con una mediana de SLE de 20 semanas (IC95 11-56). Este fármaco no se encuentra disponible aún en nuestro país.

El **blinatumomab** es un anticuerpo biespecífico contra CD3 y CD19 que genera la destrucción de los blastos por medio de los linfocitos T citotóxicos. Ha obtenido la aprobación por la FDA para el tratamiento de la LLA R/R Ph (-). En el año 2018 la FDA aprobó su uso también para el tratamiento de la ERM positiva luego de tratamiento de quimioterapia intensiva. No se encuentra aprobado aún en la Argentina. Ha obtenido la aprobación por la ANMAT para el tratamiento de LLA de precursores B Ph(-), CD19 positivo en primera o segunda remisión completa y con EMR igual o superior al 0.1%.

Sus principales efectos adversos incluyen síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y diferentes eventos neurológicos (encefalopatía, afasia y convulsiones). El SLC se redujo mediante la modificación de la dosis inicial y la profilaxis con dexametasona, sin afectar el efecto citotóxico.

La **vincristina liposomal** fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph (-) en segunda recaída. No se encuentra aprobado en la Argentina.

El **inotuzumab ozogamicin (IO)** es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 unido a calicheamicina (un agente alquilante de ADN). En el estudio INNOVATE de fase 3, el tratamiento con IO logró una tasa de RC significativamente mayor (80,7% vs 29,4%, p<0,001) que la QT intensiva estándar en adultos con LLA-B R/R y fue aprobada por la FDA para pacientes R/R CD22(+). No aprobado en la Argentina. Se recomienda citorreducción si linfoblastos circulantes ≥ 10.000/mm3 con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos ≤10.000/mm3.

Además de premedicación con un corticoide, antipirético y antihistamínico.

Terapia con células CAR-T: la terapia con células CAR (del inglés *chimeric antigen receptor*) es una opción que ha surgido como una inmunoterapia dirigida, mostrando respuestas sorprendentes en poblaciones altamente refractarias.

Las células CAR-T son células T del paciente, modificadas genéticamente para identificar y eliminar las células malignas a través de reconocimiento de antígenos específicos de tumor. En LLA-B, las células CAR se dirigen contra CD19 y es una de las terapias de células T más ampliamente estudiada. Se desarrollaron CAR-T contra CD22 (para aquellas LLA que negativizan CD19)

Los reportes iniciales en pacientes altamente refractarios muestran tasas de RC de 70-90%, tanto en niños como adultos, aunque con toxicidades significativas como el SLC.

El TISAGENLECLEUSEL (CAR T contra el antígeno CD19) fue aprobado recientemente por FDA para los pacientes R/R a varias líneas de tratamiento en pacientes de 1 a 25 años de edad. No disponible en la Argentina.

7. LLA con compromiso extramedular

A. Compromiso del SNC

El compromiso del SNC puede encontrarse al diagnóstico en el 5% de los adultos. Las recaídas aisladas van desde 0% a 11%, mientras que asociado a compromiso sistémico se encuentra en un 1-4% adicional de los pacientes. La mayoría de los pacientes con recidiva aislada en SNC recaerá en la MO también sin el debido tratamiento.

El compromiso del SNC se correlaciona con la presencia de determinados factores:

- LDH elevada.
- Fenotipo B maduro
- FenotipoT
- Ph (+)
- Hiperleucocitosis

I. Diagnóstico: la evaluación diagnóstica se basa en el uso de estudios de imágenes y evaluación del LCR (por citología y CFM).

Se define compromiso de SNC como evidencia inequívoca de blastos en el LCR y/o alteración de pares craneales

Los síntomas son variados, y es esencial su correcta interpretación. La evaluación clínica es fundamental para evaluar infiltración parenquimatosa o de pares craneales y debe guiar la elección de los métodos diagnósticos. La RMN con gadolinio tiene una sensibilidad superior que la TAC y, en consecuencia, es el estudio de elección. Debe realizarse sólo ante la presencia de manifestaciones neurológicas. A pesar de su superioridad, se estima que la tasa de falsos negativos puede ser del 60-65% y la de falsos positivos alrededor del 10%. El examen del LCR es el estudio más útil en la actualidad. Los hallazgos incluyen aumento de la presión de apertura (>20 cmH20), hiperproteinorraquia (>50 mg/dl) e hipoglucorraquia (<60 mg/dl) y el aumento de recuento de leucocitos (>5/mm³).

El examen morfológico se realiza por cytospin, teñido con May-Grünwald-Giemsa. La citología tiene una especificidad >95%, pero una sensibilidad relativamente baja (<50%) y por lo tanto puede ser a menudo falsamente negativo.

La CFM Es capaz de diferenciar blastos de células normales/reactivas en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el eventual compromiso de SNC. Si bien la CFM se considera más sensible que el cytospin para la detección de blastos en LCR, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%, no existen estudios comparativos que evidencien una ventaja clínica. Se necesita información adicional para determinar la importancia clínica de la CFM positiva en ausencia de blastos morfológicamente evidentes. La punción lumbar (PL) debería realizarse por expertos, especialmente la inicial. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Las muestras se deben colocar en un tubo con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark) inmediatamente luego de la punción. Hay que considerar que la sensibilidad depende directamente del volumen disponible para el análisis.

Por lo antes dicho, la PL debe ser realizada al diagnóstico. La hiperleucocitosis >100.000/mm3, en pacientes con adecuada hemostasia, en ausencia de infección severa, no es una contraindicación para su realización.

II. Profilaxis: en ausencia de una adecuada profilaxis, la recurrencia en SNC se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes adultos. La profilaxis estándar se basa en el uso combinado de QT sistémica e IT con o sin RT.

La quimioterapia IT es el método preferido para la profilaxis del SNC. Las drogas utilizadas son MTX y AraC. La combinación de MTX con AraC puede tener efectos aditivos o sinérgicos, asociados a corticosteroides (triple intratecal) para atenuar la aracnoiditis. El número de inyecciones de IT es variable de acuerdo al protocolo utilizado.

La administración sistémica de MTX y AraC en dosis altas, generalmente incluidas en los protocolos de tratamiento, permite concentraciones eficaces en SNC. No hay acuerdo sobre la dosis óptima y el número de ciclos necesarios.

La radioterapia craneal y/o cráneo-espinal puede ser una forma eficaz de terapia dirigida al SNC, aunque a menudo se asocia con efectos adversos tardíos.

III. Tratamiento: a pesar de profilaxis adecuada, alrededor del 10% desarrollará compromiso del SNC. Si bien las opciones terapéuticas disponibles son las mismas que las utilizadas para la profilaxis, se adoptan estrategias como QT IT más frecuentes (dos a tres veces por semana hasta su negativización o de acuerdo al protocolo) y la intensificación de la QT sistémica. Algunos protocolos contemplan la RT como parte del tratamiento.

En caso de recaída aislada en SNC debe administrarse tratamiento sistémico.

B. Compromiso testicular

Se define al compromiso testicular como la evidencia de enfermedad, uni o bilateral, confirmada por biopsia del tejido.

I. Generalidades: a diferencia de la población pediátrica, los reportes sobre compromiso testicular en adultos son infrecuentes.

Este compromiso puede presentarse en forma aislada, como recaída testicular aislada (RTA), o concomitante con el diagnóstico de leucemia aguda. La RTA tiene mejor pronóstico que la recaída aislada medular o combinada.

Se habla de recaída temprana cuando ocurre antes de los 18 meses de lograda la remisión, intermedia entre 18-36 meses y tardía cuando es más allá de los 36 meses.

La incidencia de RTA durante la década de 1980 era de 5-7%; durante los años 90' cayó al 3-4% y con los esquemas intensivos de poliQT es apenas del 2% en la actualidad. A diferencia de la recaída aislada del SNC, la RTA tiende a ocurrir más tardíamente; la mayoría lo hace luego de los 3 años de la RC1. Son factores de riesgo para RTA:

- Hiperleucocitosis con visceromegalias
- Enfermedad voluminosa
- LLA-T
- **II.** Clínica: los síntomas consisten en dolor y tumefacción testicular de evolución aguda; si bien el agrandamiento testicular suele ser unilateral, la biopsia frecuentemente confirma el compromiso bilateral.
- **III. Diagnóstico:** es realizado por biopsia del tejido. No es indicación estricta de realizarla en pacientes con leucemia aguda de reciente diagnóstico y signo-sintomatología compatible, pero sí al final del tratamiento de inducción para confirmar la persistencia de enfermedad si no hubo resolución del cuadro.

En casos de RTA, confirmar el compromiso es fundamental, ya sea por biopsia del tejido u orquiectomía. Se debe realizar ecografía o TAC para descartar otras patologías testiculares (orquitis, torsión, hidrocele, varicocele, etc.).

IV. Tratamiento: la RT testicular en forma profiláctica no tiene indicación ya que los regímenes actuales de poliquimioterapia han reducido las cifras de recaída drásticamente.

Las intervenciones terapéuticas derivan, en su mayoría, de los trabajos publicados en pediatría.

- Aquellos pacientes con compromiso testicular al diagnóstico reciben, además del esquema de inducción utilizado, altas dosis de metotrexate (1-5 g/m2). Si resuelve la enfermedad testicular al final de la inducción, estos pacientes no reciben RT. Los que tienen persistencia de enfermedad reciben 24 Gy de RT bilateral durante el mantenimiento.
- El estándar de tratamiento para la RTA consiste en QT sistémica intensiva + RT testicular bilateral + profilaxis IT de SNC. En la población pediátrica, algunos autores recomiendan la orquiectomía en caso de compromiso testicular unilateral y, en caso de compromiso bilateral, tanto la orquiectomía como la RT serían modalidades terapéuticas apropiadas.
- Los pacientes con recaídas tempranas son los que están en riesgo de fallo de tratamiento; en éstos se debe considerar la consolidación con un AloTCPH.

La QT sistémica que incluya altas dosis de MTX permite, actualmente, lograr remisiones duraderas, ya que atraviesa la barrera hematotesticular, sin los efectos adversos de la radiación. El uso de ésta última modalidad podría ser eliminada completamente en el futuro

V. Seguimiento: examen testicular cada 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses durante el tercer año. Estudio con ecografía y/o TAC debe realizarse al final del tratamiento.

ANEXO LLA tratamiento

1º línea

- Protocolos tipo BFM o GATLA.
- Protocolo HyperCVAD/AD (altas dosis) ARAC MTX

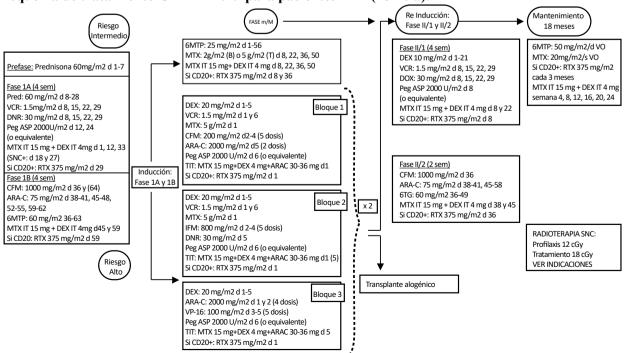
Recaídos/refractarios

• Protocolo FLAG-Ida o similares.

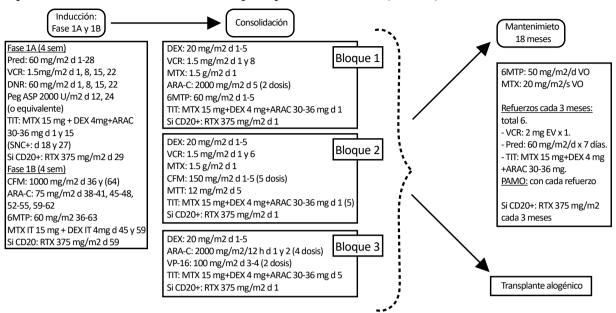
1º línea

• Protocolos tipo BFM

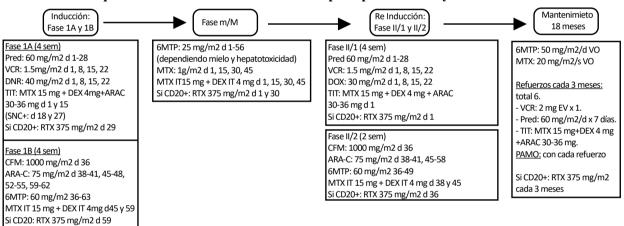
Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes AYA (18-40 a).



Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes adultos (41-60 a).



Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes mayores a 60 años.



• Protocolo HyperCVAD/AD (altas dosis) ARAC MTX

Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

HyperCVAD Fase A (ciclos 1, 3, 5 y7)	Dosis	Días
Ciclofosfamida IV (en 3 hs) c/12 hs	300 mg/m^2	1 al 3 (6 dosis)
Doxorrubicina IV	50 mg/m ²	4
Vincristina IV	1.4 mg/m ²	4 y11
Dexametasona IV o VO	40 mg	1 a 4 y 11 a14
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM	300 mg/m ²	1 a 3
y finaliza no antes de las 6 hs de la última CFM* o Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM	600 mg/m ²	
y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o Mesna IC x 24hs,	600 mg/m ²	1 a 3

Peg-asparaginasa IV	2000 UI/m ² (Max 3750)	1±3
MTX - AraC intratecal mg	12 - 100	2±3 - 7±3
Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +5 hasta PMN>3000 (actualmente pegfilgrastim)		

HyperCVAD/ADARACMTX FASE B (ciclos 2,4,6 y8)	Dosis	Días
Metotrexate 20% en 2 hs-80% IContínua (24hs)	1000 mg/m ²	1
Leucovorina VO c/6hs 8 dosis Leucovorina IV c/6hs si nivel: MTX>20μmol/L hora 0, MTX>1 μmol/L hora 24, MTX>0.1μmol/L hora 48 de finalizado MTX, y hasta < 0.1 μmol/L	15 mg 50 mg	Inicia a las 24 hs de finalizado el MTX.
Citarabina IV (en 2 hs) c/12hs	3000 mg/m^2	2 y 4 (4 dosis)
Metilprednisolona IV c/12hs	40 mg	1 a 3

Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +4 hasta PMN>3000-Gotas oftálmicas con dexametasona.

HyperCVAD *MANTENIMIENTO	24 meses (Ph -)	
6-Mercaptopurina	50 mg c/8hs VO	
MTX	20 mg/m ² VO x semana	
Vincristina	2 mg IV x mes	
Prednisona	200 mg/día x 5 días x mes (con vincristina)	

Recaídos/refractarios

• Protocolo FLAG-Ida o similares.

FLAG-IDA
Fludarabina 30 mg/m²/día, infusión de 30 minutos Días 1, 2, 3 y4
ARA-C 2000 mg/m²/día, infusión de 4 horas Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim 300 mcg/día Desde día 0
(24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.
Idarrubicina 12 mg/m2/día(pos-ARA-C) Días 2, 3 y 4

FLANG
Fludarabina 30 mg/m²/día, infusión de 30 minutos Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m²/día, infusión de 4 horas Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim 300 mcg/día Desde día 0
(24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.
Mitoxantrone 10 mg/m²/día (pos-ARA-C) Días 2, 3 y 4

Bibliografía

- Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391-2405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2019 NCCN.org.

• Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016;00: 1–14.

- Roberts KG1, Li Y, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2014; 371(11):1005-15.
- De Angelo DJ, Stevenson KE, Dahlber SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2015; 29:526–534.
- Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults with Philadelphia Chromosome—Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. J Clin Oncol. 2009; 27:911-918.
- Rytting M, Jabbour EJ, Jorgensen JL et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt–Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. Am J Hematol. 2016; 91:819–823.
- Stock W, Luger S, Advani A et al. A Pediatric Regimen for Older Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of CALGB 10403. Blood. 2019; 133:1548-1559.
- Boissel N and Baruchel A. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescent and Young Adults: Treat as Adults or as Children? Blood. 2018 132:351-361.
- Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2016; 375:1044-1053.
- Schwartz P, Hunault-Berger M, Chevallier PL et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. Haematologica. 2013; 98:463. Abstr 1124.
- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. PETHEMA, Group. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2007; 78:102-110.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adu. Blood 2007;109:3676-3678.
- Sasaki K, Jabbour E, Ravandi F et al. Hyper-CVAD + ponatinib vs. hyper-CVAD + dasatinib as frontline therapy for Ph-positive ALL: a propensity score analysis. Cancer. 2016; 122(23): 3650–3656.
- Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2019;133(2):130-136.
- Frey N V, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015; 126:589-597.
- Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Ther Adv Hematol. 2016; 7:142-156.
- Kantargianh; Stein A, Gokbuget N et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymbhoblastic leukaemia. NEJM. 2017; 376(9):836-847.
- Gokbuget N, Drombret H, Bonifacio M et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. Blood. 2018; 131(14):1522-1531.
- Kantargian H De Angelo DJ, Stelles M, el al. Inotuzumab ozogamicin vs standard of care in patientes with relapsed/refractory ALL: long term results of phase 3 INO VATE trial. J Clin Oncol. 2018 36(suppl)abstract 7013.
- Park J, Rivière I, Gonen M et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2018; 378:449-59.
- Pathak P, Hees R, et al. Liposomal vincristine for Relapsed or Refractory Ph negative acute Lymphoblastic leukemia: A review of the literature. Ther Adv Hematolo. 2014; 5 (1):18-24
- Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: Diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014;6:e2014075.
- Brügermann M, Kotrova M. et al. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. Blood Adv. 2017; 1(25):2456-2466.
- Short NJ, Jabbour E, Sasaki K et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome—positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016;128:504-507.



LEUCEMIAS AGUDAS
LINFOMA LINFOBLÁSTICO

I. Definición

Es una neoplasia de células linfoides inmaduras, pudiendo ser de estirpe B o T. El linfoma linfoblástico B (LLB-B) se origina en médula ósea, mientras que el T (LLB-T) tiene su origen en el timo. Es el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en niños y adolescentes (25 al 30%). Actualmente la sobrevida libre de eventos y la sobrevida global en niños y adolescentes es mayor al 80%.

Ambos están clasificados igual que las LLA en la OMS 2016. Estas entidades guardan características similares, pero no son idénticas.

El LLB se asocia a presencia de masa mediastinal frecuentemente, y por definición debe tener menos del 25% de infiltración de blastos de médula ósea.

II. Incidencia

- 10-20% LLB- B predominante niños
- 85 a 90% LLB- T predominante en adolescentes y adultos jóvenes con predominio masculino
- El fenotipo mixto mieloide y linfoide es muy raro.

III. Clínica

	LLB-B	LLB-T
Edad	Niños (75%<6 años)	Adolescentes
Sexo	Varones	Varones
Masa mediastinal	Poco frecuente	Frecuente (voluminoso, sme. de vena cava, etc.)
Compromiso extranodal	Frecuente (piel (26%), hueso (lesiones osteoliticas 26%), tejidos blandos, SNC (6%), testículo, etc.	Poco frecuente (investigar compromiso de SNC)
Compromiso MO	Poco frecuente (13%)	Frecuente (15 al 20%)

IV. Diagnóstico

- Historia clínica (examen físico completo, valorar anillo de Waldeyer, esplenomegalia y hepatomegalia).
- Estado funcional.
- · Síntomas B.
- Biopsia ganglionar o de tumor extraganglionar (con citometría de flujo, citogenético, molecular).
- PAMO/BMO (citomorfología, citometría de flujo, citogenético, estudios moleculares).
- PL (con citometría de flujo).
- Hemograma, función renal, hepática, LDH, ácido úrico, fosfatos, etc.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Serologías Virales (VIH, hepatitis B, hepatitis C).
- Ecocardiograma (indicación de antraciclinas).
- Estudios de Imágenes: TC, PET TC, RMN (es útil cuando se sospecha compromiso en estructuras cerebrales, esqueleto o corazón).

Panel recomendado de inmunohistoquímica:

CD45, CD19, CD20, CD79a, CD3, CD2, CD5, CD7, TdT, CD1a, CD10, ciclina D1.

Panel recomendado de citometría de flujo:

CD45, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8, CD19, CD20, CD10, TdT, CD13, CD33, CD1a, CD3 intracitoplasmático, CD22, MPO

Estudio citogenético/FISH:

MYC, t (9,22), t (8,14), BCR-ABL

Biología molecular rearreglos de receptor antigénico

LINFOMA LINFOBLÁSTICO LEUCEMIAS AGUIDAS

El LBL-T expresa: CD3 (linaje T especifico), CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 y CD8. El CD99, CD34 y CD1a, son marcadores que indican madurez.

El LBL-B expresa CD19 (linaje especifico), CD79a (citoplasmático), CD22, CD20 (variable) y CD10. CD3 generalmente es negativo. La presencia de CD13 y CD33, no excluyen el diagnóstico.

V. Factores de riesgo en adultos: no existe un índice pronóstico establecido, sugiriéndose los siguientes:

Buen pronóstico

- Sexo femenino
- Menor 40 años
- IPI bajo
- Fenotipo B
- Ausencia de compromiso en MO y SNC
- Respuesta: ¿PET? ERM? Rol y momento aún no definido
- Mutación: NOTCH/FBXW7

Mal pronóstico: mutación: RAS/PTEN, pérdida de rasgo heterocigota en la región 6q14-, ausencia de deleción bialélica del gen gamma del receptor T

VI. Estadificación:

• Adultos: Ann Arbor

• Niños: St. Jude's Hospital

VII. Tratamiento

- Regímenes para LLA
 - 1. HyperCVAD más consolidación con RT mediastinal (o sitio comprometido) luego de 8 ciclos. Tasa de RC 91%, SLP a 3 años 66%, SG 70%. Se puede considerar en adultos aptos fisicamente.
 - 2. Protocolos tipo pediátrico: GATLA/BFM. Se puede considerar en AYA.
- Profilaxis de SNC: de acuerdo con protocolo de tratamiento (quimioterapia intratecal versus altas dosis de metotrexato)
- Tratamiento de la masa mediastinal: radioterapia: su rol y momento de uso aún no está definido.

Reevaluación:

- Criterios de Cheson
- ERM en células circulantes

Con los protocolos intensivos disponibles lograr la RC con PETTC negativo se asocia a altas tasas de sobrevida aún sin radioterapia adicional evitando sus efectos adversos.

Supervivencia libre de enfermedad: niños 73-90%, adultos 62-66%.

IX. Trasplante autólogo de médula Ósea

- Uso controvertido
- Contemplado en el contexto de estudio clínico

X. Trasplante alogénico de médula Ósea

• Puede considerarse en pacientes de alto riesgo y/o respuesta subóptima al tratamiento de inducción/consolidación.

XI. Pacientes recaídos/refractarios (10-30%):

- El tratamiento no está definido.
- Nuevas Drogas:

Nelarabina

LEUCEMIAS AGUDAS LINFOMA LINFOBLÁSTICO

Clofarabina

Anticuerpos específicos anti CD3 y anti CD52

Bortezomib

Ruxolitinib (en caso de la presencia de mutaciones que impliquen la vía JAK/STAT)

Daratumumab (en aquéllos con expresión aumentada de CD38) ha demostrado tener actividad.

Para los LBL-B, el uso de inmunoterapia (CAR-T cells o blinatumomab) al igual que anticuerpos dirigidos como el inotuzumab podrían ser una opción.

Todas estas estrategias deberían usarse en el contexto de estudios clínicos.

Bibliografía

- Rohan Kehar, Vishal Kukreti, Michael Crump et al. Treatment Outcomes in the Management of Lymphoblastic Lymphoma (LBL) in Adults: An Institutional Review. Blood. 2017; 130:4156.
- Birgit Burkhardt and Michelle L. Hermiston et al. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. Br J Haematol. 2019 feb 27. doi: 10.1111/bjh.15793.
- Sergio Cortelazzo, Andrés Ferrerib, Dieter Hoelzerc et al. Lymphoblastic lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 113:304-317.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2019 NCCN.org.

Leucemia mieloide aguda



LEUCEMIA AGUDAS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Índice

Tratamiento	413
LMA recaída/refractaria	419
Nuevas drogas en LMA	420
LMA y compromiso de SNC	420
Bibliografía	421

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

I. Introducción

Las leucemias mieloides agudas (LMA) representan una colección de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética, etiología diversa y potencial evolución clonal entre los pacientes. Estas neoplasias resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales con diferentes grados de diferenciación, que infiltran la MO y en ocasiones, otros órganos o sistemas, causando la muerte por hemorragia y/o infección.

Su frecuencia aumenta con la edad, representa entre 15 a 20% de las leucemias agudas (LA) en niños y adolescentes y hasta el 80% de las LA del adulto.

Tabla 1. Clasificación OMS: Revisión 2016 de leucemias agudas

LMA y neoplasias relacionadas

LMA con alteraciones genéticas recurrentes

- LMA con t (8;21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
- LMA con inv (16) (p13.1q22) o t (16;16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11
- LPA con PML-RARA

(las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos)

- LMA con t (9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
- LMA con t (6;9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
- LMA con Inv (3) (q21.3; q26.2) o t (3;3) (q21.3; q26.2); GATA2-MECOM
- LMA (megacarioblástica) con t (1;22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1
- Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
- LMA con NPM1 mutado
- LMA con CEBPA mutación bialélica,
- Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)

LMA no especificada (NOS): define LMA con > 20% de blastos

- LMA con mínima diferenciación
- LMA sin maduración
- LMA con maduración
- · Leucemia mielomonocítica aguda
- · Leucemia monoblástica/monocítica aguda
- Leucemia eritroide pura
- Leucemia megacarioblástica aguda
- · Leucemia basofilica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down

- Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM)
- Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down

Leucemias agudas de linaje ambiguo

- LA indiferenciada
- LA con fenotipo mixto (MAPL) con t (9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
- LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3); con KMT2A reordenado
- LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS

II. Evaluación clínica y diagnóstica

- Cuadro clínico: los signos y síntomas en LMA de novo no exceden los 2-3 meses de evolución. Las organomegalias son más evidentes en subtipos con componente monoblástico y en hiperleucocitarios, en los cuales es frecuente la hipertrofia gingival, infiltración de piel (leucemia cutis) y leucostasis.
 - La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos.
- Laboratorio: hemograma y frotis de SP

 coagulograma química general

LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Los casos de LMA que presentan recuentos leucocitarios superiores a 100.000/mm3 son considerados hiperleucocitarios. El riesgo de presentar leucostasis es considerado a partir de 50.000/mm3, así como de síndrome de lisis tumoral (espontáneo o 2° al tratamiento) y compromiso del SNC.

• Estudio de médula ósea

La **PAMO** es el procedimiento de rutina para la evaluación citomorfológica, citoquímica, para definir el inmunofenotipo y el perfil citogenético/molecular.

En hiperleucocitarios, estas determinaciones pueden realizarse en sangre periférica.

La **BMO** queda reservada para los casos de aspirado seco (dry tap) y pacientes con antecedentes de citopenias de larga evolución (mielodisplasia – hipoplasia – fibrosis medular).

La citoquímica incluye: mieloperoxidasa (MPO), esterasa específica granulocítica (cloroacetoesterasa - ClAE) y esterasas no específicas para el linaje monocítico (alfa-naftilacetoesterasa o ANAE y la alfa-naftilbutiratoesterasa o ANBE)- fluoruro Na+ sensibles. La MPO es el marcador más específico de linaje mieloide y el criterio de positividad es ≥3% en blastos.

El porcentaje de infiltración de MO requerido para el diagnóstico es \geq 20%. Pero la presencia de t (8;21) – t(15;17) – Inv(16) o t(16;16) y eritroleucemias definen *per se* el diagnóstico.

• Métodos complementarios al diagnóstico

- a. Ecografia abdominal
- b. Rx/TC de tórax y senos paranasales
- c. Ecocardiograma
- d. TC/RMN de cerebro y PL: en caso de signos o síntomas neurológicos
- e. Evaluación odontológica-oftalmológica y ps
- f. Evaluación ginecológica
- g. Test de embarazo y consulta ginecológica sobre fertilidad (mujeres edad fértil) y criopreservación de esperma (hombres) de acuerdo con posibilidad y preferencia.

Estudio de histocompatibilidad al momento del diagnóstico independientemente del riesgo pronóstico (excepto pacientes añosos no candidatos a trasplante).

III. Técnicas de estudio

a. Inmunofenotipo:

El inmunofenotipo por CFM es fundamental para determinar las líneas involucradas en el clon leucémico e identificar patrones de expresión antigénica anómalos (aberrantes) que luego serán útiles para cuantificar la ERM. (**Tabla 2 y 3**)

Tabla 2. Inmunofenotipo diagnóstico en LMA

Diagnóstico de LMA	Expresión de marcadores
Precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR, CD45
Mielocítico monocítico	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc, CD11c Esterasa no específica (NSE), 35, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 (7.1) IREM2
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42 (glicoprot. Ib)
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica plasmocitoide	CD123, CD203, CD22

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

Inmunofenotípico	Citogenético	Molecular
MPO+, CD13+, CD33+d, CD34+, CD19+, CD56+/-, HLA-DR+	t (8;21) (q22; q22.1)	RUNX1-RUNX1T1
MPO+, CD13+ heter, CD33homog, HLA-DR-	t (15;17) (q24; q21)	PML-RARα
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	Inv (16) (p13.1q22) t (16;16) (p13.1;q22)	CBFB-MYH11

Tabla 3. Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/molecularesrecurrentes

La determinación del recuento de blastos por citometría de flujo no sustituye al medulograma

b. Estudio citogenético-molecular

El estudio citogenético convencional (bandeo G) es mandatorio en la evaluación diagnóstica de las LMA, permitiendo su clasificación y definiendo subgrupos de riesgo ya que tiene un peso de valor pronóstico independiente, considerando el análisis de un mínimo de 20 metafases.

Aproximadamente el 55% de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas, y hasta 80-85% en los niños.

El estudio molecular por FISH o RT-PCR es una herramienta útil para evidenciar alteraciones crípticas y cuando el estudio citogenético no es concluyente. (Tabla 4)

En la tabla 5 se detallan los estudios citogenéticos y moleculares a realizar al diagnóstico en LMA.

El estudio de paneles de múltiples genes evaluados por secuenciación de segunda generación (NGS) resulta útil para obtener una información más amplia acerca de la biología de la enfermedad, y así definir la evolución y el pronóstico.

De no contar con la tecnología de NGS en la institución, se recomienda consultar a los laboratorios especializados para preservar muestra del diagnóstico previo a la indicación del tratamiento.

Alteración	RT-PCR	PCR (ARN/ADN)	FISH	Utilidad
t (8;21)	RUNX1-		RUNX1-RUNX1T1	Clasificación/ERM
	RUNX1T1			
Inv (16) o t (16;16)	CBFB-MYH11		CBFB-MYH11	Clasificación/ERM
t (9;11)	<i>MLLT3-KMT2A</i>		Rearreglos KMT2A	Clasificación/ERM
t (9;22)	BCR-ABL1		BCR-ABL1	Clasificación/ERM
t (6;9)			DEK-NUP214	Clasificación
		NPM1		Clasificación/ERM
		СЕВРА		Clasificación
		RUNX1		Clasificación/
				Pronóstico
		KIT		Pronóstico/ Terapéutica
		FLT3-ITD y FLT3-TKD		Pronóstico/Terapéutica
		ASXL1		Pronóstico
		TP53		Pronóstico
		IDH1/2		Pronóstico/ Terapéutica

Tabla 4. Estudios moleculares

LEUCEMIAS AGUDAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Tabla 5. Recomendaciones de estudios citogenéticos-moleculares a realizar al diagnóstico.

	<u> </u>
	Estudio citogenético con bandeo G para cariotipo
Estudios moleculares	 PCR FLT3-ITD y DK con ratio alélico, determina riesgo adverso y tiene blanco terapéutico (importante realizar siempre) RT-PCR o FISH RUNX1-RUNX1T1 y CBFB-MYH11, determinan riesgo favorable y permite seguimiento de ERM (RQ-PCR). PCR NPM1 (más frecuentemente asociado a cariotipo normal) determina riesgo favorable y permite seguimiento de ERM (RQ-PCR). PCR CEBPA (más frecuentemente asociado a cariotipo normal) determina riesgo favorable. RT-PCR BCR-ABL1 o FISH (más frecuente en LMA-NOS, CBF y con cambios
	relacionados a SMD) determina riesgo adverso, tiene blanco terapéutico. • De contar con la posibilidad se recomienda el estudio de la mutación TP53,
	RUNX1, que determinan mal pronóstico y alto riesgo, y C-KIT (sólo en CBF).
	No ampliamente disponible en nuestro medio.

Estudio de **panel de genes** NGS (según disponibilidad). Incluye FLT3-ITD y *TKD*, *NPM1*, *CEBPA*, *IDH* 1/2, *C-KIT*, *RUNX1*, *ASXL1* y *TP53*, entre otros

IV. Factores pronósticos

• Citogenético/molecular: el cariotipo y determinadas alteraciones moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir RC, RR y SG, definiendo tres grupos de riesgo pronóstico según la ELN (European Leukemia Network) 2017: favorable, intermedio y adverso. (Tabla 6).

Tabla 6. Sistema pronóstico ELN (European Leukemia Network)

Grupo	Alteraciones genéticas / moleulares
Favorable	t (8;21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
	Inv (16) (p13.1q22) o t (16; 16) (p13.1; q22); CBFB-MYH11
	NPM1 mutado y FLT3-ITD no mutado/FLT3-ITD (bajo)
	CEBPA mutación bialélica
Intermedio	NMP1 mutado y FLT3-ITD (alto)
	NPM1 no mutado y sin FLT3-ITD/FLT3-ITD (bajo) (sin alt. genéticas de riesgo adverso)
	t(9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
	Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables.
Adverso	Inv (3) (q21.3q26.2); t (3;3) (q21.3; q26.2); GATA2-MECOM t (6;9) (p23; q34.1);
	DEK-NUP214
	t(v;11) (v; q23.3); KMT2A (MLL) reordenado
	t (9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
	-5 o del(5q); -7; -17/alt(17p);
	Cariotipo complejo, cariotipo monosomal
	NMP1 no mutado y FLT3-ITD (alto)
	RUNX1 mutado
	ASXL mutado
	TP53 mutado

Una categoría citogenética con particular mal pronóstico es el "cariotipo monosómico" (CM) definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (no cromosoma sexual) o una monosomía autosómica en combinación con una alteración estructural (excepto alteraciones en el CBF). Su determinación aislada ha demostrado impactar tanto o más adversamente que cuando está asociado a cariotipo complejo. Las hiperdiploidías altas (>65 cromosomas), se asocian a un pobre pronóstico, especialmente los cariotipos hiperdiploides puros (ganancia de cromosomas completos sin alteraciones estructurales ni monosomías asociadas).

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

En LMA con t (8;21), la mutación del gen *KIT* podría estar asociada con peor pronóstico y se aconseja monitorear la ERM por la técnica de mayor sensibilidad disponible. La ERM negativa anularía el efecto negativo del KIT mutado en el pronóstico de la enfermedad. Las LMA CBF muestran alta frecuencia de alteraciones citogenéticas adicionales. En pacientes con t (8,21) la hipodiploidía, hiperdiploidía y del(9q) se asoció a mejor SG, mientras que en la inv (16) la trisomía del cromosoma 8 se asoció a mayor SG mientras que otras anomalías cromosómicas parecerían otorgar un riesgo adverso.

Las mutaciones en *FLT3* incluyen las duplicaciones internas en tándem (FLT3-IDT) y las mutaciones en el dominio quinasa D835 o I836 (FLT3-TKD) cuyas frecuencias son 30 y 10% respectivamente. En ambos casos con opción terapéutica.

Se recomienda evaluar la relación *FLT3-ITD* por análisis de fragmentos. Los pacientes con relación <0.5 (bajo) tienen un riesgo comparable a FLT3 no mutado.

Las LMA Ph (+) no superan el 3% de todas las LMA. Ciertos parámetros pueden ser útiles para distinguir entre LMA Ph (+) de novo y LMC en crisis blástica: los antecedentes clínico-hematológicos propios de LMC (basofilia, esplenomegalia), la identificación de la isoforma del *BCR-ABL1* y el porcentaje de metafases Ph (+). No obstante, estudios preliminares sugieren que la detección de alteraciones en ciertos genes (*IGH*, *TCR*, *IKZF1* y/o CDKN2A) podría ayudar a determinarlo.

Dentro de los reordenamientos del gen *KMT2A*, la t (9;11) (p21.3; q23.3) es la de mejor pronóstico, confiriendo riesgo intermedio.

Mutaciones en *IDH1/2* se han reportado en el 6-9% y 8-12% de las LMA con un aumento de su incidencia en el grupo con cariotipo normal de 8-16% y 19% respectivamente. Con frecuencia se asocian a otras mutaciones (ej.: *NPM1*). Su relevancia en el pronóstico es controvertida y no modifica la conducta terapéutica inicial, aunque podrían tener un blanco terapéutico.

La mutación de TP53 se detectan en 2-18% de LMA, en pacientes con cariotipo complejo y enfermedad R/R. Define pronóstico adverso y tiene escasa respuesta a la QT convencional.

El *RUNXI* mutado confienre pronóstico desfavorable, representa el 10% de las LMA. Se asocia con la edad avanzada, sexo masculino, cambios displásicos y mutaciones genéticas concurrentes.

• Edad: la LMA congénita, sumamente infrecuente (<5%), es diagnosticada en el período neonatal. Con frecuente hiperleucocitosis, compromiso cutáneo y afectación del SNC. Frecuentemente asociada a alteraciones en 11q23.

Los pacientes > 60 años tienen peor evolución, aunque la edad no debe ser considerada per se como una contraindicación al tratamiento intensivo.

• LMA con cambios asociados a SMD y LMA-t: los pacientes con antecedentes de tratamientos quimioterápicos tienen mayores tasas de R/R y menor SG que aquéllos sin antecedentes (Tabla 7).

A. LMA relacionada a tratamiento				
Característica	Inhibidores topoisomerasa II	Agentes alquilantes		
Latencia	2-3 años	5-7 años		
FAB	M2 M4 M5	SMD M1 M4		
Alt citogenéticas	t(9;11) t(8;21) alt. 11q23.3	-7 -5		
SMD previo	Infrecuente	Frecuente		
Pronóstico	Intermedio	Pobre		

Tabla 7. LMA-t y asociada a SMD

LEUCEMIAS AGUDAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

	B. LMA con cambos asociados a SMD (OMS 2016)
	1. Mayor o igual a 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea
Criterios	2. Cualquiera de los siguientes: a. Historia de síndrome mielodisplásico o mielodisplásico/mieloproliferativo b. Anormalidad citogenética relacionada al SMD c. Displasia multilinaje (displasia en mayor o igual al 50% de las células en al menos dos líneas hematopoyéticas)
	3. Ausencia de los siguientes: a. Terapia citotóxica o radiante previa para enfermedad no relacionada. b. Anormalidades citogenéticas recurrentes descriptas para LMA. c. La presencia de displasia de múltiples linajes por sí sola no clasificará cuando la mutación de NPM1 o la mutación bialélica de CEBPA está presente.
Anormalidades	1. Cariotipo complejo (3 o más anormalidades)
	2. Anormalidades no balanceadas • Pérdida de cromosoma 7 o del(7q) • del(5q) o t(5q) • Isocromosoma 17q o t(17p) • Pérdida de cromosoma 13 o del(13q) • del(11q) • del(12p) or t(12p) • idic(X)(q13)
Genéticas	3. Anormalidades balanceadas • t(11;16)(q23.3;p13.3) • t(3;21)(q26.2;q22.1) • t(1;3)(p36.3;q21.2) • t(2;11)(p21 ;q23 .3) • t(5;12)(q32;p13.2) • t(5;7)(q32;q11.2) • t(5;17)(q32;p13.2) • t(5;10)(q32;q21) • t(3;5)(q25.3;q35.1)

• ERM: es un factor pronóstico independiente intratamiento en LMA, tanto al momento de obtener la RC morfológica como en las fases posteriores del tratamiento. (ver sección Monitoreo ERM en LMA)

V. Tratamiento

El esquema de tratamiento de la LMA consiste en una inducción a la remisión y una fase de consolidación. El objetivo de la inducción es lograr la remisión de la enfermedad y el de la consolidación erradicar la ERM para lograr la curación; sin consolidación recaen virtualmente el 100% de los pacientes.

Las estrategias de inducción están influenciadas por los factores pronósticos individuales de cada paciente como la edad, comorbilidades, PS, síndrome mielodisplásico previo. Sin embargo, son las alteraciones citogenéticas y moleculares los factores pronósticos más significativos para la respuesta, la SLL y SG.

1. Adultos jóvenes (18-65/70años)

a-Tratamiento de inducción a la remisión

Consiste en el tradicional esquema "7+3", que incluye 7 días de infusión continua intravenosa de Ara-C más 3 días de una antraciclina: daunorrubicina (DNR) mitoxantrona (MTT) o idarrubicina (IDA). (Ver "Esquemas de tratamiento en LMA")

Con este esquema se obtiene una tasa de RC de 60-85% en < 60 años y de 40-60% en mayores.

En LMA con mutación del FLT3 (ITD o TKD) se incorpora el inhibidor **midostaurina** al tratamiento de inducción (Ver sección "Esquemas de tratamiento"). Los pacientes que realizan consolidación con QT

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

reciben el inhibidor en los mismos días y a la misma dosis que en la inducción, por un total de 3-4 ciclos. En aquéllos que reciban trasplante alogénico como terapia de consolidación, por el momento no hay una estrategia de mantenimiento posterior que esté aprobada.

Diversos estudios han evaluado modificaciones al esquema estándar:

- DNR 90 mg/m²/día x 3 demostró ser beneficiosa en cuanto a tasa de RC y SG en todos los grupos de riesgo citogenético, hasta los 65 años, cuando se lo comparó con la dosis de 45 mg/m²/día. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se la comparó con la dosis de 60 mg/m²/día. (En este estudio se utilizaron antraciclinas en un segundo ciclo por lo que no se puede descartar completamente un beneficio de la dosis de 90 mg/m²).
- Ara-C 3 g/m² por 8 dosis (dosis altas) ha demostrado aumentar la tasa de RC en 1 trabajo del EORTC-GI-MEMA, la SLL y SG, en pacientes menores a 45 años.
- El agregado de cladribina al "7+3" (esquema DAC) demostró mayor tasa de RC y SG. El aumento en la SG es más significativo en pacientes ≥50 años con CTG de RA y leucocitosis mayor a 50.000/mm³. Esquemas con fludarabina + altas dosis de Ara-C con factores estimulantes de colonia con o sin IDA (FLAG/FLAG-IDA) son alternativas propuestas para tratamiento de inducción en pacientes jóvenes.

Evaluación de respuesta:

• A los 14 días de la inducción, sugerimos evaluación morfológica de MO para decidir conducta. (Tabla 8).

Tabla 6. LiviA-inducción. Conducta en 1910 + 14/21				
Aplásica/ hipocelular	Aguardar recuperación			
Hipocelular con blastos	Reevaluar a los 7 días. (Considerar repetir esquema "7+3").			
Hipercelular con blastos	Reinducción (*)			

Table & I MA-Inducción: conducta en MO +14/21

El uso de filgrastim no está recomendado rutinariamente en la aplasia post inducción. Podría aportar alguna ventaja en infecciones severas y en pacientes añosos para acortar el periodo de neutropenia.

• Al día +28/35 o recuperación, sugerimos evaluación morfológica y por CMF (Tabla 9).

La ERM por CMF al final de la inducción se propone como un factor pronóstico relevante. Sin embargo, a
la fecha de la confección de esta guía, aún no está establecido como herramienta para la decisión terapéuti-
ca. (Ver sección "Monitoreo de ERM en LMA")

• <5% de blastos en medulograma Respuesta completa (RC) Consolidación según riesgo • Reconstitución de la hemopoyesis • Resolución de infiltrados extrame-RC con ERM negativa • RC con CMF o PCR negativa (ver sección "Monitoreo de ERM en LMA") Sin RC • Falla en lograr RC Reinducción • Ara-C (1.5 a 3 g/m2 c/12hs por 3 días $) \pm antraciclinas$ • FLAG-IDA/CLAG-M • "7+3" si hubo quimiosensibilidad • Ensayo clínico

Tabla 9. LMA-Inducción: conducta en MO +28/35

Nota: se considera LMA refractaria cuando no se logra RC con 2 ciclos de tratamiento de inducción

LEUCEMIAS AGUDAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

PL y profilaxis de compromiso SNC (Ver sección "LMA y compromiso de SNC") b- Tratamiento de consolidación

Depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular; para ello, recomendamos basarnos en la clasificación de riesgo de la ENL del 2017. Las estrategias de consolidación son quimioterapia o AloTCPH.

• Riesgo favorable

La indicación es Ara-C 1-3 g/m² cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 3 o 4 ciclos dado que la probabilidad de recaída suele ser menor a la mortalidad relacionada al trasplante.

Estudios recientes sugieren que las dosis mayores a 1 g/m² se encuentran por encima de la meseta terapéutica por lo que agregarían más toxicidad sin aumentar el efecto antileucémico. El agregado de antracíclicos podría tener un beneficio en pacientes con grupo de riesgo adverso.

El autoTCPH es una alternativa a las consolidaciones con altas dosis de citarabina; no prolonga la SG.

• Riesgo intermedio

- Candidatos a trasplante: la indicación es AloTCPH relacionado o no relacionado. En aquellos pacientes sin FLT3 ni NPM1 mutados la sugerencia es AloTCPH, aunque persiste controversia en este punto.
- No candidatos a trasplante: Ara-C 1 a 3 g/m2 cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 3 o 4 ciclos.

Riesgo adverso

La indicación es el AloTCPH.

*Para más información sobre la estrategia de trasplante remitirse a la sección correspondiente de esta guía.

2. Adultos mayores (>65/70 años)

Estos pacientes presentan peor pronóstico, con menores tasas de RC, mayor mortalidad y refractariedad relacionada al tratamiento, con una SG a 5 años del 5-10%.

Es importante identificar a los pacientes aptos para recibir quimioterapia intensiva ya que tendrían mayor tasa de RC y SG. Si bien las tasas de RC con hipometilantes son menores, pareciera ser que, en este grupo etario, logrando algún tipo de respuesta, en algunos casos se alcanzaría similar supervivencia que con la QT intensiva.

Se sugiere una evaluación geriátrica integral a todos los pacientes considerando PS, comorbilidades, estado nutricional y cognitivo, medicación habitual y entorno social. Las comorbilidades se miden con el índice de Charlson (CCI) o índice de Comorbilidades de Trasplante de Sorror (HCT-CI).

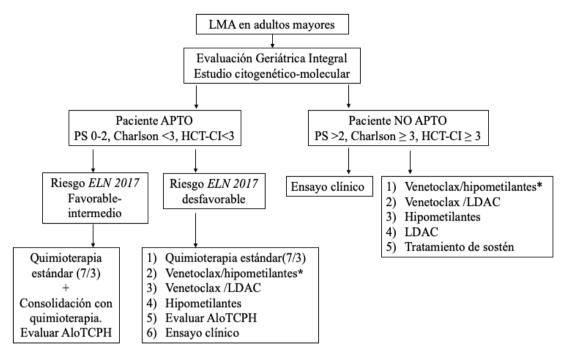
- https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci
- https://www.mdcalc.com/hematopoietic-cell-transplantation-specific-comorbidity-index-hct-ci

Si bien las tasas de RC con hipometilantes son menores, pareciera ser que, en este grupo etario, logrando algún tipo de respuesta, en algunos casos se alcanzaría similar supervivencia que con la QT intensiva

En pacientes aptos se recomienda retrasar el inicio del tratamiento y adaptarlo según el perfil citogenético-molecular. El tratamiento debe ser individualizado, considerando las características particulares de cada paciente, en forma consensuada.

De ser posible, se recomienda la incorporación de estos pacientes en ensayos clínicos.

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS



*En Argentina aprobado para pacientes ≥75 años o no aptos a quimioterapia estándar

a. Inducción

Quimioterapia estándar o intensiva ("7+3")

- Pacientes aptos y citogenético/molecular de riesgo favorable-intermedio.
- Baja tasa de respuesta completa en riesgo desfavorable. Con mutación en el gen FLT3, agregar midostaurina.

Hipometilantes

- Pacientes aptos, con citogenético/molecular desfavorable.
- LMA 2^a a SMD.
- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

Varios estudios de fase 3 han comparado el uso de hipometilantes (decitabina y azacitidina) vs otros esquemas de tratamiento convencionales en pacientes no aptos demostrando mayor SG asociado a buena tolerancia, menos días de internación y menor requerimiento transfusional. (Ver sección "Esquemas de tratamiento en LMA")

Bajas dosis de Ara-C

• Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

El tratamiento con dosis bajas de Ara-C demostró mayor tasa de RC con relación a hidroxiurea (18% vs 1%), con una SG de pocos meses. No se ha demostrado beneficio en pacientes con citogenético adverso. (Ver sección "Esquemas de tratamiento en LMA")

Venetoclax

- Pacientes de 75 años o mayores.
- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

Dosis diaria en combinación con un agente hipometilante (a dosis habituales) o con bajas dosis de Ara-C, en ciclos cada 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante demostró mayor SG comparada a tratamiento con azacitidina y bajas dosis de citarabina sin combinación.

Los pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar síndrome de lisis tumoral por lo que se recomienda indicar profilaxis según el riesgo y monitoreo durante el tratamiento (deben recibir citorreducción previa hasta un recuento menor a 25 x 109/1 y podrían hospitalizarse para la primera dosis) y realizar la dosis remomendada en forma ascendente (ver Esquemas de tratamiento en LMA)

LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Tratamiento sostén

 Pacientes no aptos/frágiles: hidroxiurea 1-2 gr/m2/día, como citorreductor, y soporte transfusional con hemoderivados

b. Consolidación

Se basa en la respuesta al tratamiento de inducción, el PS actualizado, la toxicidad residual y comorbilidades. Los mayores riesgos son el RR y en segundo lugar la muerte en RC, que aumentan según edad y PS post-RC.

No existe consenso en cuanto a la cantidad de ciclos, el número de drogas o las dosis necesarias para conseguir mejores resultados en este grupo de pacientes.

<u>. Pacientes en RC-RCi post-terapia estándar</u> con buen PS, riesgo citogenético/molecular favorable-intermedio pueden ser considerados para recibir dosis mayores de AraC.

Si bien el RIC-AloTCPH es una opción potencialmente curativa, su indicación es limitada debido a la altacomorbilidad. Podría considerarse RIC-AloTCPH como opción terapéutica en pacientes con RC post-inducción, con comorbilidades aceptables y donante disponible.

<u>. Pacientes en RC-RCi post-tratamiento hipometilante</u> han logrado un adecuado control de la enfermedad, con supervivencia prolongada. No existe consenso, pero la mayoría de las recomendaciones indican continuar con igual esquema hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante.

VI. Monitoreo ERM en LMA

Los métodos para la cuantificación de ERM se basan en: 1) la discriminación entre las células normales y las células que presentan un inmunofenotipo asociado a leucemia por CFM preferentemente a 8 colores y 2) cuantificación mediante PCR en tiempo real (RQ-PCR).

La evaluación de ERM por CFM con ≥8 colores, permite establecer con adecuada sensibilidad la persistencia del clon leucémico. En base a los estudios publicados hasta la fecha, se emplea el valor de corte de 0,1% para distinguir ERM detectable vs no detectable. Sin embargo, varios estudios evaluaron niveles <0,01% para definir un grupo de pacientes de muy buen pronóstico. No hay hasta el momento pautas ni estandarizaciones sobre las implicancias clínicas. Actualmente, diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial, pos-consolidación y durante mantenimiento. La persistencia de la mutación en NPM1 como así también de los genes de fusión *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11* luego del tratamiento es un importante predictor de recaída. Por tal motivo estas alteraciones moleculares deben ser monitoreadas mediante RQ-PCR (sensibilidad 10-4 a 10-6). En la **tabla 10** se resumen las recomendaciones del panel de expertos de la ELN respecto a ERM en LMA por biología molecular.

Tabla 10. ERM por biología molecular en LMA. Recomendaciones ELN

Gen	Momento	SP/MO	Objetivo	Comentario Reference		
	Luego de 2 ciclos de quimioterapia	SP	No detectable	CIR* a 3 años 30% vs 82% (si es detectable) SG** a 3 años 75% vs 24% (si es detectable)	Ivey et al	
	Luego de 2 ciclos de quimioterapia	МО	No detectable	CIR a 4 años 30% vs 82% (si es detectable) SG a 4 años 75% vs 24% (si es detectable)	Krönke et al	
	Final de tratamiento SP No detectable Final de tratamiento MO No detectable CO NPM-1 Seguimiento MO <200 copias/10.000 copias ABL		SG a 3 años 80%	Ivey et al		
NPM-1			No detectable	CIR a 4 años 15,7% vs 65,5% (si es detectable) SG a 4 años 80% vs 44% (si es detectable)	Krönke et al	
			copias/10.000	No asociado a recaída	Krönke et al	
	En aqellos pacientes con ERM (+) post tratamiento se recomiendan controles cercanos (en SP/MO) (cada 4 semanas durante al menos 3 meses) Si la ERM aumenta en términos logarítmicos> considerar terapia de rescate Si no se confirma aumento o la ERM se vuelve indetectable> realizar contrles cada 3 meses durante 2 años					

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

	Tabla 10 continuacion. ERM por biologia molecular en LMA. Recomendaciones ELN						
Gen	Momento	SP/MO	Objetivo	Comentario	Referencias		
	Final de trata- miento	SP	No detectable	CIR a 4 años 23,6% vs 50,9% (si es detectable) SG a 4 años 96% vs 63,3% (si es detectable)	Willekens et al		
	Final detratamiento	МО	No detectable	SLE # a 4 años 81% vs 61% (si es detectable) SG a 4 años 93 vs 67% (si es detectable)	Agrawal et al		
RUNXI/	Seguimiento	SP	<100 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=100 copias) SG a 5 años 95% vs 59% (si es >o=100 copias)	Yin et al		
RUNXITI	Seguimiento	МО	<500 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=500 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >o=500 copias)	Yin et al		
	Considerar el nivel inicial de enfermedad, al final de los dos ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento para evaluar la cinética de disminución. Una reducción >3log en MO entre el diagnóstico fin de inducción o consolidación se asocia a mejores respuestas Es posible que niveles estables sean detectados por años sin evidencia de recaída						
	Final de tratamiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 36% vs 78% (si es >o=10 copias)	Yin et al		
CBFB-	Seguimiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 97% (si es >o=10 copias) SG a 5 años 91% vs 57% (si es >o=10 copias)	Yin et al		
MYH11	Seguimiento	МО	<50 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=50 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >o=50 copias)	Yin et al		
	Considerar el nivel inicial de enfermedad, al final de dos ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento para evaluar la cinética de disminución. Es posible que niveles estables sean detectados por años sin evidencia de enfermedad recaída						

Tabla 10 continuación. ERM por biología molecular en LMA. Recomendaciones ELN

*CIR: incidencia acumulada de recaída **SG: sobrevida global #SLE: sobrevida libre de eventos

VII. LMA recaída/refractaria

- Refractariedad primaria: corresponde a pacientes que no alcanzan RC luego de 2 ciclos de QT de inducción, su pronóstico es significativamente peor. Entre 10-40% de los pacientes con LMA son refractarios primarios.
- **Recaída temprana:** recaída dentro de los 6 meses luego de la RC1. La respuesta al tratamiento de rescate y la SG es significativamente peor que la recaída tardía.
- Recaída tardía: recaída pasados 6 meses de la RC1.

Se recomienda revaluación molecular al momento de la recaída. Esta información es útil para elegir posibles terapias dirigidas.

En LMA R/R es indispensable definir prontamente su elegibilidad para AloTCPH, ya que éste es el único tratamiento con probabilidad de cura. Aun así, la SG no supera el 20 a 35% a los 4 años. La menor carga de enfermedad previa al AloTCPH es el predictor más importante de supervivencia.

Ante la posibilidad de ensayos clínicos ésta es la opción de elección.

La QT de rescate debe incluir drogas que no hayan sido usadas en el primer ciclo de inducción. Esquemas sugeridos: FLAG-IDA, CLAG-IDA, clofarabina + ADAra-C o etopósido + citarabina + mitoxantrona. La terapia de rescate en pacientes con una mutación *FLT3-ITD* dicta un enfoque que incorpora un inhibidor de tirosina quinasa (midostaurina) o ensayo clínico.

Si el paciente no es candidato para AloTCPH, se pueden considerar ensayos clínicos o hipometilantes. Otras opciones: cuidados paliativos asociados a bajas dosis de Ara-C, hidroxiurea o 6-mercaptopurina para controlar la hiperleucocitosis.

LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

VIII. Nuevas drogas en LMA

En los últimos años hubo grandes avances en el conocimiento de las vías fisiopatológicas en LMA, lo que permitió el desarrollo de nuevas drogas (inmunoterapia, blancos moleculares de vías de señalización, etc.). A continuación, se enuncian fármacos aprobados por FDA y EMA, y se prevee una pronta aprobación por la ANMAT en la Argentina.

- **Gemtuzumab ozogamicin:** un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con droga, aprobado para LMA CD33+ en inducción y en recaída.
- Gilteritinib: inhibidor de FLT3 para LMA R/R.
- CPX-351: formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina aprobado en pacientes añosos con LMA secundaria a terapia o asociada a cambios relacionados a mielodisplasia; mayor SG, SLE y menor toxicidad que "7+3".
- Inhibidores de IDH1/IDH2: ambos inhibidores (ivosidenib y enasidenib) para LMA R/R con mutación de IDH1 e IDH2, respectivamente.
- **Glasdegib:** es un inhibidor de la vía del Hedgehog y su indicación es la misma que venetoclax, pero asociado solamente a dosis bajas de Ara-C.
- Anticuerpo biespecífico de células T (BITE) tagraxofusp (SL-401): es una interleucina-3 humana fusionada a toxina diftérica truncada dirigida a CD123. Este fármaco fue aprobado por la FDA para la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (BPDCN)
- Las **células CART** se encuentran en estudio con resultados prometedores. En la práctica clínica, el valor de la terapia con células CART para la LMA aún debe determinarse

IX. LMA y compromiso de SNC

La frecuencia del compromiso del SNC es muy baja, se define por la presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación (Cytospin o CFM). La CFM tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Sin embargo, se necesita información adicional para determinar su importancia clínica en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.

Se recomienda la punción lumbar en caso de glóbulos blancos > 50.000/mm³, FAB M4 o M5, en linaje ambiguo o ante síntomas neurológicos. Previamente realizar TAC o RNM. La PL en pacientes asintomáticos puede ser realizada luego de alcanzada la recuperación hematológica. La realización de quimioterapia intratecal es decisión de cada grupo de trabajo.

Ante la sospecha de contaminación con sangre, se considerará que existe compromiso del SNC en los siguientes casos:

- 1. Recuento celular > 5/mm³ y predominio de blastos sobre la base de los preparados para citocentrifugado y una relación entre el recuento eritrocitario/leucocitario en el preparado del centrifugado ≤ 100:1.
- 2. Engrosamiento meníngeo evidente en las imágenes de la RMN o TAC de cerebro.
- **3.** La parálisis de los pares craneales sirve como indicio de un compromiso inicial del SNC cuando no existe otra causa identificable, y aún en ausencia de células en el LCR, son considerados como tal.

Si el paciente presenta compromiso inicial de SNC se deben realizar IT 2 veces por semana hasta la desaparición de los blastos y luego semanal por 3 a 4 semanas más.

Las altas dosis de Ara-C atraviesan la barrera hematoencefálica y por lo tanto podrían llegar a remplazar la QT IT. La formulación liposomal de Ara-C para uso intratecal no se halla disponible en nuestro país.

En pacientes con lesiones intraparenquimatosas considerar la punción o biopsia de la misma y tratamiento con radioterapia más IT o AD Ara-C con dexametasona.

ANEXO: Esquemas de quimioterapia en LMA

	1					
Esquemas de quimioterapia en LMA						
Quimioterapia 7/3	Ara-C 100 mg/m²/día infusión continua días 1-7 +					
	DNR 60-90 mg/m²/dia ev días 1-3 o IDA 12 mg/ m2/día ev días 1-3 o					
	MTT 12 mg/m²/día ev días 1-3					

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

Quimioterapia 7/3 + midostauri- na	Ara-C 200 mg/m²/día infusión continua días 1-7 + DNR 60 mg/m²/dia ev días 1-3 + midostaurina 50 mg vo cada 12 hs días 8-21			
Altas dosis Ara-c (+/- antraciclinas)	Ara-C 1-3 g/m² cada 12 hs ev días 1, 3 y 5 (MTT 12 mg/m²/día ev días 2 y 4, o IDA 12 mg/m²/día ev días 2 y 4 o DNR 60 mg/m²/día ev días 2 y 4)			
Hipometilantes	Azacitidina 75 mg/m²/día sc por 7 días, cada 28 días Decitabina 20 mg/m²/día ev por 5 días, cada 28 días			
Hipometilantes + venetoclax	Azacitidina 75 mg/m²/día sc o ev por 7 días, cada 28 días o decitabina 20 mg/m²/día ev por 5 días, cada 28 días + venetoclax 100 mg vo día 1, 200 mg vo día 2, 400 mg vo día 3 en adelante			
Bajas dosis Ara-C	Ara-C 20 mg cada 12 hs sc por 10 días o 20 mg/m²/día sc por 14 días			
Baja dosis de Ara-C + venetoclax	Ara-C 20 mg/m²/día sc por 10 días cada 28 días + venetoclax 100 mg vo día 1, 200 mg vo día 2, 400 mg vo día 3, 600 mg /día vo días 4 en adelante			
FLAG-IDA	Fludarabina 30 mg/m²/día ev días 1-4 + Ara-C 2000 mg/m²/día ev días 1-4 + filgrastim 300 mcg/día desde día 0 + IDA 12 mg/m²/día ev días 2-4			

Bibliografía

- Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017, Jan 26;129(4):424-447.
- Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127: 2391-2405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 2.2021 NCCN.org.
- Dombret H, Gardin C. Advances in Acute Myeloid Leukemia. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood. 2016;127(1):53-61.
- Estey E. Acute myeloid leukemia: 2021 Update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2020 nov; 95(11):1368-1398.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. Blood. 2015.Jul 16;126(3):291-9.
- Sasine JP, Schiller GJ. Emerging strategies for high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: novel agents and approaches currently in clinical trials. Blood Rev. 2015; 29:1-9.
- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol. 2012;30(20):2441-2448.
- Susan DeWolf, Martin S. Tallman. How I treat relapsed or refractory AML. Blood. 2020; 136 (9): 1023–1032.
- Grimwade D et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood. 2010;116(3):354-65.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurina plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med. 2017; 377:454-464.
- Se young Han, Krzysztof Mrózek, Jenna Voutsinas et al. Secondary cytogenetic abnormalities in core-binding factor AML harboring inv(16) vs t(8;21). Blood Adv 2021; 5 (10): 2481–2489.
- Gerrit J, Schuurhuis, Gert J Ossenkoppele et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consen-

sus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2018;1 31:1275-1292.

- Rücker FG, Agrawal M, Corbacioglu A et al. Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22.1): results from the AML Study Group. Blood. 2019;134(19):1608-1618.
- Yin JA, O'Brien MA, Hills RK et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. Blood. 2012;120(14):2826-2835.

Leucemia promielocítica aguda



Índice

Diagnóstico	425
Factores pronósticos. Grupos de riesgo	
Tratamiento	427

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

I. Introducción

Es un subtipo de LMA que se caracteriza porla presencia de la oncoproteína PML-RARa, producto de la fusión de genes localizados en los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 respectivamente, generando un bloqueo en la diferenciación mieloide y es protagonista principal, no sólo de la acumulación de promielocitos leucémicos, sino de una compleja alteración de la hemostasia.

Esta entidad nosológica, particularmente agresiva por su evolución *hiperaguda*, potencialmente fatal por la coagulopatía inicial "*trombo-hemorrágica*", constituye una neoplasia única, en la cual los tratamientos dirigidos suelen alcanzar la curación, incluso sin exposición a quimioterapia citotóxica.

Dentro de la clasificación FAB corresponde a M3 y M3v (por variante microgranular) y en la de la OMS 2018 integra el subgrupo de "LMA con anormalidades genéticas recurrentes" y de bajo riesgo de recaída. Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes. Clínicamente, representa una **emergencia** con alta mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis primaria, por lo cual debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica con terapia citodiferenciadora y sostén de hemoderivados.

II. Diagnóstico

a. Evaluación clínica inicial

Por su rápida evolución en general no desarrolla visceromegalias ni otros signos de infiltración. Los signos y síntomas son dependientes de la diátesis hemorrágica e implican un alto riesgo de muerte por coagulación intravascular diseminada y/o fibrinólisis primaria. Las complicaciones trombóticas, menos frecuentes, se pueden presentar al diagnóstico o durante la inducción, espontáneamente o asociada a catéteres y punciones.

A diferencia de otros tipos de LMA suele presentarse al debut con leucopenia y cuando los recuentos leucocitarios superan a 10.000/mm³ son considerados "hiperleucocitarios". Dicha caracterísitca es habitual en la variante microgranular con recuentos >50.000/mm³.

b. Laboratorio:

- 1. Hemostasia: APTT TP TT fibrinógeno DD PDF. Pruebas diarias hasta resolución de coagulopatía.
- 2. Química General: LDH glucemia uremia creatininemia uricemia hepatograma
- 3. Serologías pre-transfusionales grupo y factor.

En mujeres en edad fértil se debe realizar prueba de embarazo. El ATRA es teratogénico y está contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

c. Estudio de imágenes

- 1. Rx tórax previa a la terapia citodiferenciadora.
- 2. Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI).
- 3. TAC/RMN cerebro: ante signos-síntomas neurológicos.
- 4. Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.

d. Morfología celular

Son promielocitos atípicos cuyo núcleo de forma arriñonada o bilobulado suele estar oculto por gránulos muy prominentes, y frecuentemente con bastones de Auer que pueden disponerse en manojos (células Faggot). La LPA variante es la forma microgranular con granulación fina en el límite de la visibilidad.

"La morfología es un elemento diagnóstico suficiente para iniciar inmediatamente el tratamiento citodiferenciador".

> Dosis de ATRA 45 mg/m² (dividido en 2 tomas). Debe reducirse a 25 mg/m² en pacientes < 20 años.

LEUCEMIAS AGUDAS LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Tabla 1. Recomendaciones en el diagnóstico de LPA

Ante la sospecha de LPA, la enfermedad debe tratarse como una emergencia médica.

Los pacientes deben ser manejados por un equipo experimentado y multidisciplinario en centros con acceso rápido al diagnóstico genético, hemoderivados y medicamentos específicos, como: ATRA, ATO, y quimioterapia.

El diagnóstico **debe confirmarse** mediante la detección molecular del gen de fusión PML-RARA (o alguna variante molecular).

No obstante; FISH, RT-PCR, RQ-PCR e inmunomarcación con Ac. anti-PML pueden ser empleados para el diagnóstico rápido de LPA.

Y documentar la isoforma del rearreglo PML-RARalfa; bcr1-2-3 para el posterior monitoreo de la ERM.

e. Inmunofenotipo

Por citometría de flujo multiparamétrica (CFM): HLA-DR (-/+), CD34 (-/+), CD13 (+/++) heterogéneo, CD33 (+++) homogéneo, CD117 (+/-), CD11b (-). A diferencia de los promielocitos normales, CD15 es de baja expresión (-/+).

f. Inmunofluorescencia indirecta

Es útil y rápido para evaluar el patrón de la proteína PML en células leucémicas, mediante el anticuerpo monoclonal PG-M3. Permite un diagnóstico precoz, pero no remplaza a la PCR en el seguimiento

g. Estudios citogenético y molecular

En más del 98% de los casoslas células leucémicas portan la t(15;17) (q24;q21) que causa la fusión de los genes *RARα* (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el *PML* (promyelocytic leukaemia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH o RT-PCR. Esta última permite identificar a las isoformas bcr1, bcr2 y bcr3, lo cual es útil para documentar la respuesta terapéutica (remisión molecular: RMol.) y el monitoreo de la enfermedad residual medible (EMR).

Existe un bajo porcentaje (alrededor del 10%) de formas crípticas, no detectables con el estudio citogenético convencional, pero que son evidentes con RT-PCR y/o FISH.

Existen variantes citogenéticas diferentes de la clásica que corresponden a otros rearreglos del gen RAR-al-fa (**Tabla 2**). Estos casos se pueden detectar con el estudio citogenético o con el FISH para RARα break.

Al diagnóstico realizar citogenético, RT-PCR ± FISH

Tabla 2. Sensibilidad al ATRA y ATO de los 16 genes de fusión reportadas a la actualidad excluyendo PML-RARA

Rearreglo RARA	Translocación	Nº de casos	Sensibilidad ATRA	Sensibilidad ATO	
		reportados			
ZBTB16-RARA	t(11;17)(q23;q21)	35	Respuesta pobre	Respuesta pobre	
NPM-RARA	t(5;17)(q35;q21)	9	Sensible	ND	
NuMA-RARA	t(11;17)(q13q21)	1	Sensible	ND	
STAT5b-RARA	der(17) t(17;17) (q21;q21)	12	Respuesta pobre	Respuesta pobre	
PRKAR1A-RARA	t(17;17)(q21:q24) o del(17)(q21;q24)	1	Sensible	Sensible	
FIP1L1-RARA	t(4;17)(q12;q21)	2	Sensible 1 caso	ND	
BCoR-RARA	t(X;17)(p11;q21)	2	Sensible los 2 casos	Insensible	
OBFC2A-RARA	t(2;17)(q32;q21)	1	Sensible in vitro. Sensible 1 de 2 casos	ND	

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

TBLR1-RARA	t(3;17)(q26;q21)	6	Insensible	ND
GTF2I-RARA	t(7;17)(q11;q21)	1	Sensible	Sensible
IRF2BP2-RARA	t(1;17)(q42;q21)	5	Sensible	Sensible
STAT3-RARA	der(17)	2	Respuesta pobre	Respuesta pobre
TGF-RARA	t(3:14:17	1	Sensible	ND
	(q12;q12;q21)			
NUP98-RARA		1	ND	ND
TNRC		1	Resistente	Resistente
FNDC3B-RARA	t(3;17)(q26;q21)	1	Sensible	Sensible

^{*} Otros reareglos del RARB RARG y no RAR (todos resistentes a ATRA y sin datos o resistentes a ATO)

Las mutaciones en el gen FLT3 son frecuentes y se asocian con leucocitosis. Sin embargo, su impacto en el pronóstico sigue siendo tema de discusión, más aún en el contexto de los tratamientos citodiferenciadores. NO es recomendable incluir su detección.

III. Factores pronósticos

- Leucocitos al diagnóstico: un recuento menor o mayor de 10.000/mm3 divide a los paciente en riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA) con distintas opciones terapéuticas adaptadas al riesgo.
- Plaquetas al diagnóstico: mayores o menores a 40.000/mm3, es una variable dentro de la clasificación PETHEMA/GIMEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología/ Gruppo Italiano Malattie E Matologiche dell'Adulto) definiendo categorías de riesgo si los tratamientos combinan ATRA y quimioterapia
- Edad: constituye un factor pronóstico relevante ya que los mayores de 60 años tienen peor evolución, debido a factores propios del huésped.
- **Inmunofenotipo:** la expresión de **CD56** demostró ser un factor pronóstico adverso independiente cuando los pacientes son tratados con ATRA + antraciclinas, pero no fue así con el esquema ATRA+ATO.

Grupos de riesgo: Se definen 2 grupos de riesgo de recaída que han condicionado la conducta terapéutica en esquemas que combinan ATRA/ATO y quimioterápia (**Tabla3**).

Tabla 3. Grupos de riesgo de recaída

Leucocitos	RIESGO de recaída		
<10.000/mm³	Estándar (RE)		
≥10.000/mm³	Alto (RA)		

El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de muerte en inducción y recaída.

IV. Tratamiento

El ATRA (ácido transretinoico) es un derivado de la vitamina A con efecto citodiferenciador, que ayuda a revertir la coagulopatía, disminuyendo así la mayor causa de muerte durante la inducción. Por esta razón es fundamental procurar su rápida administración en todos los centros de salud y particularmente en los servicios de guardia/emergencias, dado que debe ser administrado inmediatamente ante la primera sospecha diagnóstica, basándose en la morfología celular y en la coagulopatía de laboratorio y/o clínica.

Enfoque inicial ante la sospecha de LPA.

Ante la sospecha diagnóstica se debe niciar el tratamiento con **ATRA** sin demora junto al **sostén** hemoterapéutico, que consiste en corregir la plaquetopenia y los factores de coagulación deficientes. LEUCEMIAS AGUDAS LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

• Evaluar: recuento plaquetario, TP, APTT y fibrinógeno: cada 8 a 12 hs. para mantener plaquetas >30.000 – 50.000/mm3 y fibrinógeno >150 mg/dL hasta resolver coagulopatía

• **Utilizar:** Transfusiones de plaquetas, crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno y plasma fresco congelado de acuerdo a la respuesta y evolución. No debe utilizarse de rutina ningún anticoagulante y/o antifibrinolítico (heparinas, ácido tranexánico, etc.).

Se sugiere evitar colocación de catéter central, PL, o broncofibroscopía en presencia de coagulopatía.

A. Tratamiento de nducción y consolidación

El objetivo es lograr la remisión hematológica completa (RC).

1. Consideraciones en pacientes de BAJO RIESGO

a. ATRA+ATO: recomendación en el tratamiento de primera línea. Aprobado en 2017 por ANMAT.

		(<u> </u>
	Droga	Dosis	Vía	Días
Inducción	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Hasta RC (mínimo 28 días o
mauccion	ATO	0,15 mg/kg	EV	máximo 60 días)
	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	5 días a la semana. 4 semanas ON
Consolidación				y 4 semanas OFF por 4 ciclos.
0,15 mg/kg	ATO	0,15 mg/kg	EV	Diario. 2 semanas ON y 2 sema-
				nas OFF por 7 ciclos.

Tabla 4. Tratamiento ATRA/ATO en RE (o > 70 años) según PETHEMA

b. ATRA+QMT (Protocolo AIDA) debe ser considerado como 2da opción cuando ATO se encuentra contraindicado o sin acceso. Se debe tener en cuenta que con este esquema el recuento plaquetario menor a 40.000/mm³ definen un riesgo adicional (Riesgo intermedio [RI]).

	Droga	Dosis	Vía	Días
T., 4.,	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Hasta RC o máx 60 días
Inducción	Idarrubicina*	12 mg/m ²	EV	Días 2, 4, 6 y 8
	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Idarruibicina	5 mg/m^2	EV	Días 1, 2, 3 y 4
G 1:1 :/	Citarabina #	500 mg/m ²	EV	Días 1, 2, 3 y 4
Consolidación	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Mitoxantrona	10 mg/m ²	EV	Días 1, 2 y 3
	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Idarrubicina	12 mg/m ²	EV	Día 1
	Citarabina #	500 mg/m ²	EV	Días 1 y 2

Tabla 5. Tratamiento ATRA/Ouimioterania en RE según PETHEMA

Todos los regímenes de consolidación contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación

2. Consideraciones en pacientes de RIESGO ALTO.

- La QT debe iniciarse sin demora junto a ATRA para evitar el síndrome de diferenciación celular (SDC).
- La leucoaféresis está contraindicada por el riesgo de precipitar una hemorragia fatal.

^{*}En caso de no disponer de idarrubicina, usar daunorrubicina sola o esquema "7/3" + ATRA. # Sólo en pacientes con riesgo intermedio

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

• Indicar corticoterapia para la profilaxis del SDC ante leucocitos >5000- 10.000/mm³: Dexametasona10 mg c/12hs EV hasta el día 15.

- El gemtuzumab ozogamicin (GO) es un agente particularmente efectivo en esta patología. Algunos centros lo han utilizado en combinación con ATRA y/o ATO en inducción. No está disponible en Argentina.
- En pacientes de RA o con sangrados en SNC considerar realizar punción lumbar con quimioterapia, como profilaxis de recaída al final de la inducción.

a. ATRA+QMT (Protocolo AIDA)

Tabla 6. Tratamiento ATRA/Quimioterapia en RA según PETHEMA

	Droga	Dosis	Vía	Días
Indución	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Hasta RC o máx 60 días
Inducción	Idarrubicina	12 mg/m ²	EV	Días 1, 3, 5 y 7*
	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Idarruibicina	5 mg/m ²	EV	1, 2, 3 y 4
	Citarabina #	1000 mg/m ²	EV	1, 2, 3 Y 4
Consolidación	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
Consolidación	Mitoxantrona	10 mg/m ²	EV	1, 2, 3, 4 y 5
	ATRA	45 mg/m² dividido en 2 dosis	VO	Por 15 días
	Idarrubicina	12 mg/m ²	EV	1
	Citarabina #	500 mg/m ²	EV	1, 2, 3 y 4

^{*} Se suprime el día 7 en pacientes de edad superior o igual a 60 años # Sólo para pacientes menores de 60 años

Todos los regímenes de consolidación contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación.

En caso de LPAv parecería tener más beneficios con quimoterapia de inducción estándar. Si se identifica posteriormente un rearreglo RAR□ sensible a ATRA puede agregarse.

b. Complicaciones durante el tratamiento de citodiferenciador (ATRA -ATO).

- ➤ Cefalea
- > Sequedad de piel (labios y escroto).
- > Síndrome de diferenciación celular (SDC).
 - Conlleva riesgo de muerte en inducción.
 - Tos seca, disnea, taquipnea, infiltrados pulmonares
 - radiológicos, derrame pleural y/o pericárdico,
 - síndrome de leak capilar, fiebre, hipotensión, retención hídrica.
 - Alteración de parámetros renales, dolor óseo.

Requiere estrecho monitoreo de oximetría y control de peso diario. Plantea efectuar diagnóstico diferencial con otras situaciones clínicas (sepsis). Suele presentarse entre el día +2 a +22 de ATRA y, si bien se asocia con leucocitosis, puede instalarse durante el período de recuperación de leucocitos y se puede repetir.

Se recomienda administrar hidroxiurea oral (dosis inicial 2 g/día, ajustar según leucocitos, pudiendo llegar hasta 6 gramos al día) a los pacientes con recuentos leucocitarios superiores a 10.000 o que alcancen esta cifra durante las primeras semanas de inducción. En aquellos pacientes que desarrollen leucocitosis importante (> 50.000) acompañada de síndrome de diferenciación con criterios de severidad, se recomienda administrar 1 o 2 dosis de idarubicina, 12 mg/m² para el control de la leucocitosis. Si el cuadro clínico es severo, interrumpir ATO (+/- ATRA) hasta la resolución de signos y síntomas.

Prolongación de intervalo QT: El ATO puede prolongar el intervalo QT y aumentar la susceptibilidad a
arritmias ventriculares. Antes de iniciar este tratamiento se impone evaluación cardiológica, ECG y monitoreo semanal. Evitar otras drogas que prolongan el QT. Medición de electrolitos séricos antes y durante

LEUCEMIAS AGUDAS LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

el tratamiento mantener: Ca: < 9.0 mg/dl, K > 4.0 mEq/l y Mg > 1.8 mEq/l.

• Otros efectos adversos menos frecuentes: reacciones cutáneas (síndrome de Sweet), pancreatitis, hipercalcemia, necrosis de médula ósea, pseudo-tumor cerebral (más frecuente en pacientes <20 años).

c. Profilaxis de SNC

Sólo en pacientes de alto riesgo o con sangrado de SNC y debe realizarse al finalizar la inducción. El ATO atraviesa la barrera hemato-encefálica alcanzando niveles entre un 30-50% de los plasmáticos.

d. Evaluación de respuesta

e. Mantenimiento

No recomendado en pacientes de riesgo estándar (<10.000 leucocitos/mm³ al diagnóstico) que realizaron tratamiento con esquema ATRA/ATO. N

Se recomienda mantenimiento con ATRA/ATO por 12 semanas en pacientes de alto riesgo según el siguiente esquema:

- ATO 0.15 mg/kg/día de lunes a viernes (semanas 1-4)
- ATRA 45 mg/m² día x 14 días (semanas 1-2 y 5 -6)
- ATO 0.15 mg/kg/día de lunes a viernes (semanas 8-12)
- ATRA 45 mg/m² día x 14 días (semanas 9-10)

En caso de no disponer de ATO o en caso de haber realizado inducción con esquema AIDA (en RE y RI), se recomienda un mantenimiento de 2 años con el siguiente esquema

- ATRA intermitente: 45 mg/m²/d x 15 días cada 3 meses
- 6-mercaptopurina (6MP) 50 mg/m² día
- Metotrexate 15 mg/m²/semana

IV. Monitoreo EMR

El monitoreo de ERM en LPA debe realizarse con RT-PCR convencional o RQ-PCR para detectar transcriptos PML-RARα, en **MO**, con una sensibilidad de al menos 10-4 (podría ser SP como alternativa).

- EMR post inducción: no tiene relevancia clínica, ya que la positividad de PCR en esta etapa temprana puede reflejar simplemente la maduración retardada en lugar de la resistencia.
- EMR post consolidación: en dicho momento es extremadamente relevante para determinar la RC molecular. Lograr la remisión molecular en este punto es el objetivo terapéutico.
- EMR durante mantenimiento: cada 3 a 6 meses. MO es de mayor sensibilidad. En RA cada 3 meses durante 2 años. Luego cada 6 meses otros 2 años.

Interpretación:

- a. Si tenemos una PCR (+), debe realizarse otra (preferiblemente en MO) dentro de las 2 semanas. Si PCR (+) en dos determinaciones, proceder a esquema de rescate lo antes posible para evitar una recaída hematológica.
- b. Si la segunda PCR es NEGATIVA, completar el mantenimiento y realizar monitoreo frecuente (cada 2-3 meses) por un adicional de 2 años.
- c. Si el paciente desarrolla citopenias y la PCR (-), evaluar estudio completo de médula ósea para pesquisar nuevas anomalías citogenéticas (síndrome mielodisplásico y LMA subsecuente /secundaria al tratamiento de LPA).

V. Recaída LPA

La recaída en una LPA puede ser: molecular, hematológica y/o extramedular, aislada o combinada.

- Recaída molecular: requiere 2 muestras PCR positivas, tomadas en intervalo de 2 semanas. Si la muestra inicial fue de sangre, la segunda será de médula ósea acompañada de estudio citogenético.
- Recaída hematológica: iguales consideraciones clínicas de emergencia que al diagnóstico inicial.

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

1. Tratamiento de la recaída

- Si el tratamiento fue ATRA + QMT: Elección es ATO + ATRA +/-QMT
- 1. Re-inducción: ATO 0,15 mg/Kg/día (máximo 60 días) ± ATRA (dosis habitual) hasta RC.
- 2. Consolidación: ATO 2 ciclos (5 días x semana x 5 semanas)
 - Si alcanza remisión Molecular: TAMO
 - Si NO alcanza remisión Molecular: TALO

De no ser posible el trasplante: ATO x 4 cursos adicionales.

- Si no se accediera a ATO +ATRA + quimioterapia intensa:
- 1. ATRA + antraciclina x 3 días + ARAC 1g/m² x 4 días.
 - Si persiste la no disponibilidad de ATO, repetir otro ciclo.
 - Anti CD33: gemtuzumab ozogamicin (aún no disponible en Argentina).

Otras consideraciones:

- Según diferentes publicaciones, el 90% alcanzan 2ª RC con el tratamiento de rescate y recomiendan que sea consolidada con trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos (TAMO-TA-LO), según el estado de ERM por RT-PCR. El trasplante alogénico estaría indicado cuando no se obtiene la segunda remisión molecular.
- Ante la recaída solicitar estudio de HLA.
- Aquellos pacientes con una recaída tardía (mayor a 2 años) podrían utilizar el mismo esquema de inducción.

2. Recaída SNC

El mismo tratamiento sistémico que en las otras recaídas + terapia intratecal (TIT) 2 veces por semana hasta desaparición de los blastos y luego una vez por semana, 4 semanas seguidas.

3. Sarcoma granulocítico

QT con ARAC +/- Radioterapia +/- cirugía (según localización)

VI. Situaciones especiales

1. Adultos de edad avanzada

La LPA es poco frecuente en este grupo etario y, a pesar de utilizar esquemas con baja toxicidad, los pacientes son más susceptibles de presentar complicaciones con mayor mortalidad en RC. Entre las estrategias terapéuticas orientadas a reducir la mortalidad, una opción es la inducción con ATO-ATRA, y esquemas de ATRA + quimioterapia con intensidades reducidas.

2. Embarazadas

El manejo de las embarazadas debe ser multidisciplinario (obstetra, hematólogo y neonatólogo). Los retinoides son altamente teratogénicos, pero pueden utilizarse en el 2do. y 3er. trimestre.

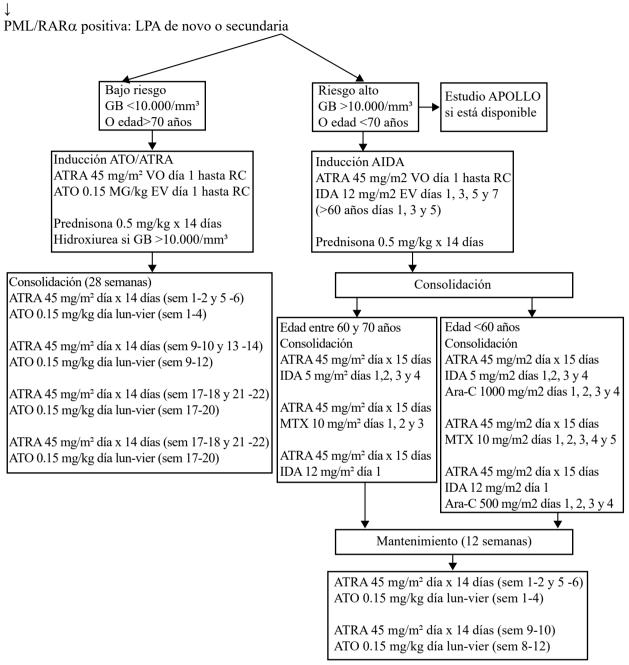
El arsénico debe contraindicarse en cualquier trimestre del embarazo.

En las pacientes en el 1er trimestre que decidan continuar con su embarazo una opción terapéutica es la daunorrubicina.

LEUCEMIAS AGUDAS LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

VII. Anexo: PROTOCOLO PETHEMA LPA 2017

Sospecha de LPA → Iniciar ATRA



LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA LEUCEMIAS AGUDAS

Bibliografía

- Sanz, Miguel, Pier Fenaoux, Tallman M et col. Management of Acute Prommyelocytic Leukemia: Update Recommendations from an Expert Panel of ELN. Blood. February 2019.
- Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukemia. BJH. 2016, 172, 841-854.
- Iland H, Collins M, Bradstock. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for APL ALLG APLM. Lancet Haematology. 2015;2:357-366.
- Chendamarai E et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. Blood. 2012;119(15):3413-3419.
- Dekking, JJM, van Dongen et al. PML-RARA immunobead assay. Flow cytometric immunobead assay for fast and easy detection of PML-RARA fusion proteins for the diagnosis of acute promyelocytic leukemia. On behalf of the EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) 20 March 2011.
- Estey E. Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center. Journal of Clinical Oncology. 2011:29(20):2743-2749.
- Keyhani M. Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia.
- J Clin Oncol. 2012;30:217.
- Mathews V, George B, Chendamarai E et al. Single-agent arsenic trioxide in treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up data. J Clin Oncol. 2010;28:3866-3871.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2021.NCCN.org.
- Ravandi F, Estey EH, Cortes JE et al: Phase II study of all-trans retinoic acid, arsenic trioxide, with or without gemtuzumab ozogamicin for the frontline therapy of patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2010;116:472, (suppl; abstr 1080).
- Sanz MA, Montesinos P, Rayón C et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome. Blood. 2010;115:5137-5146.
- Zhang Li et al. Quantification of PML/RARa transcript after induction predicts outcome in children with acute promyelocytic leukemia. Int J Hematol. 2012;95:500-508.
- Miguel A. Sanz and Pau Montesinos. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood. 2014;123(18):2777-2782.
- Marta Sobas, et al. Forcadell PLZF-RARNPM1-RAR, and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. Cancers 2020, 12, 1313.
- Andrew Y. Li 1et al.FLT3-ITD Allelic Burden and Acute Promyelocytic Leukemia Risk Stratification. Biology. 2021, 10, 243
- Zheng Wang et al. Identification of a novel TNRC18-RARA fusion in acute promyelocytic leukemia lacking t(15;17)(q24;q12)/PML-RARA. Mol Carcinog. 2021 Feb;60(2).
- Abdul Mannan et al.Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. Hematol Onco Stem Cell Ther. 13 (2020)189-201.
- Miguel A. Sanza et al. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. Thrombosis Research. 191S1 (2020) S63–S67.
- Xavier Thomas et al. Acute Promyelocytic Leukemia. Cancers. 2020, 12, 3718.
- Xiang Zhang et al.Current views on the genetic landscape and management of variant acute promyelocytic leukemia. Biomarker Research. (2021) 9:33.

Situaciones especiales



LEUCEMIAS AGUDAS SITUACIONES ESPECIALES

Índice

Sarcoma mieloide	437
Embarazo y leucemia	437
Leucemia mieloblástica	
Leucemia promielocítica	438
Leucemia linfoblástica aguda	
Leucemias de linaje ambiguo	
Leucemias agudas hiperleucocitarias	
Síndrome de lisis tumoral	
Toxicidad por asparaginasa	442
Bibliografía	
\mathcal{E}	

SITUACIONES ESPECIALES LEUCEMIAS AGUIDAS

1. Sarcoma mieloide

El SM, también denominado sarcoma granulocítico, tumor mieloide extramedular o cloroma, se define como una masa tumoral constituida por blastos mieloides, con o sin maduración, y de localización extramedular.

Está incluido dentro de la clasificación OMS de las neoplasias mieloides como una entidad individual. Puede presentarse en ausencia de enfermedad hematológica previa (de novo o aislado), coincidente con el diagnóstico de leucemias agudas o durante el curso de la misma o como recaída de enfermedad. Menos común, durante el curso de SMD, LMC o neoplasia mieloproliferativa crónica.

Se reporta en el 1-3% de las LMA, 4-5% de las LMC y en el 0,4% de los SMD, con leve predominio en el hombre y con una edad media de presentación en la población adulta de 55 años, y en pediatría en el 4%.

I. Clínica y diagnóstico

Las localizaciones más frecuentemente son: piel (28%), ganglios linfáticos (18.3%), intestino (6.5%), hueso (3.2%) y peritoneo; más raro, pero también descripto, SNC (3.2%), genitourinario, orofaringe.

La clínica depende del tamaño y la localización del tumor. En adultos, ha sido asociado a hiperleucocitosis, t(8;21), componente monoblástico, expresión de CD56 y leucemia promielocítica.

Se caracteriza por un patrón de crecimiento difuso, alterando parcial o totalmente la arquitectura tisular y su diagnóstico requiere de la evaluación de técnicas de inmunohistoquímica por biopsia escisional o incisional de la lesión, ya que la tasa de diagnóstico incorrecto puede llegar hasta el 75% según las series publicadas. Principalmente se lo confunde con linfomas de células grandes. El panel mínimo de inmunohistoquímica debe incluir tinción de **mieloperoxidasa**, **CD68 y CD34** (marcación típica), además de CD45 (estirpe hematopoyética), CD20 y CD3 (linfomas B y T).

Se recomienda la evaluación de alteraciones genéticas y fenotípicas, que permiten su adecuada clasificación y un diagnóstico diferencial adecuado.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con: linfomas (Hodgkin y no Hodgkin); en pacientes pediátricos con tumores neuroectodérmicos, tumor de Ewing, neuroblastoma, rabdomiosarcoma y meduloblastoma entre otros; y con patologías no oncológicas (tuberculoma intracerebral).

Los pacientes con sospecha de localizaciones múltiples se estadifican con TAC, o RNM si hay lesiones en SNC y/o médula espinal. El PET/TC muestra una alta sensibilidad para confirmar compromiso múltiple diseminado y como complemento para planificar sitios de radiación.

II. Tratamiento

En su presentación de novo, es una entidad de muy baja incidencia y los datos referidos en la bibliografía son limitados, carentes de estudios prospectivos-randomizados; debe ser considerado LMA y tratado como tal, ya que el 80-100% evolucionará a LMA en los siguientes meses.

La intervención quirúrgica como único tratamiento no está recomendada y la radioterapia (RT) es útil particularmente en localizaciones intracraneales, siempre asociada a quimioterapia sistémica.

El tratamiento sistémico consiste en inducción y consolidación con esquemas habituales para LMA, con o sin RT.

El AloTCHP está recomendado en todos los casos en 1ra RC, excepto en pacientes con SM de novo, los cuales podrían hacerlo ante la recaída; de todos modos, si el paciente dispone de donante emparentado y el riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento es menor al riesgo de recaída, es sugerencia de esta guía proceder con el mismo.

2. Leucemia aguda y embarazo

La incidencia de leucemia es de 1:75.000-100.000 embarazos. El 90% de los casos son LA (2/3 LMA y 1/3 LLA). En general, son diagnosticadas con mayor frecuencia en el 2º y 3º trimestre. No existe evidencia de que el embarazo, per se, afecte la evolución de la enfermedad.

La LA pone en riesgo la vida de la madre, así como la evolución del embarazo y del feto. El retraso y/o modificación del tratamiento pueden afectar seriamente el pronóstico de la madre. El embarazo no constituye un motivo para demorar el inicio del tratamiento, excepto que el diagnóstico de LA sea realizado en un embarazo a término.

LEUCEMIAS AGUDAS SITUACIONES ESPECIALES

La paciente debe ser tratada por un equipo interdisciplinario. Es importante brindar una información adecuada acerca de la enfermedad, del beneficio y del riesgo terapéutico, teniendo en cuenta que este último variará según la etapa del embarazo.

La mayoría de los agentes quimioterápicos son teratogénicos y tienen un bajo peso molecular, por lo que virtualmente todos pueden atravesar la placenta y alcanzar al feto.

Los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo pueden alterar las concentraciones de las drogas; sin embargo, no está recomendado modificar las dosis terapéuticas.

Se debe tener presente que en las dos primeras semanas de gestación la consecuencia de la exposición a agentes quimioterápicos suele ser el aborto espontáneo (AE) o no evidenciar ninguna malformación. Desde el día 14 a la 13ª semana es la etapa de la organogénesis y el inicio del tratamiento está relacionado a un incremento del riesgo de AE, muerte fetal (MF) y malformaciones congénitas (MC). Estas razones avalan el planteo de interrupción terapéutica del embarazo en el 1er. trimestre.

Durante el 2° y el 3er. trimestre cobra relevancia el riesgo de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), MF, bajo peso al nacer (BPN), ruptura prematura de membranas (RPM), parto prematuro (PP), cardiotoxicidad y citopenias neonatales. En esta etapa se considera más segura la administración de quimioterapia (QT).

El parto debería ser planeado a partir de la semana 32 de gestación, evitando esquemas mielotóxicos en las 2-3 semanas previas. La modalidad de parto responderá a indicación obstétrica. La lactancia está contraindicada.

Cada caso debe ser analizado en forma particular, considerando trimestre de gestación y consenso con la paciente. Se recomienda la participación comité de bioética de cada institución.

I. Leucemia mieloblástica

a. Tratamiento de inducción

- Citarabina (AraC): no recomienda su uso en el 1er. trimestre. La administración en el 2° y 3er. trimestre ha sido relacionada con MF, RCIU, citopenias y muerte neonatal secundaria a infecciones severas.
- Antraciclinas: no se aconseja el uso de idarrubicina (IDA) por el riesgo de evoluciones fetales adversas. Se sugiere el uso de daunorrubicina (DNR)

Con respecto al riesgo potencial de cardiotoxicidad en el feto, en estudios a largo plazo no se ha detectado daño miocárdico.

b. Tratamiento de consolidación

Puede utilizarse el tratamiento estándar. No existen reportes consistentes con seguridad en la utilización de altas dosis de AraC.

Tratamiento de enfermedad recaída

La recomendación es la terminación terapéutica del embarazo, ya que esta condición requiere de altas dosis de QT, TCPH o drogas experimentales y ninguna de estas terapias están aconsejadas en el curso de un embarazo.

II. Leucemia promielocítica

a. Tratamiento de inducción

La exposición al ácido all-trans retinoico (ATRA) durante el 1er. trimestre está asociada a una altísima incidencia de teratogenicidad, que incluye severas malformaciones neurológicas y cardiovasculares. Se plantea la interrupción terapéutica del embarazo; si esta opción no es aceptada se debe iniciar el tratamiento sólo con QT. La antraciclina recomendada es la DNR.

Su uso durante el 2° y el 3° trimestre estaría avalado, aunque se recomienda un estricto monitoreo fetal con particular énfasis en la función cardiológica. Existen dos posibilidades:

- 1) Monoterapia con ATRA.
- 2) ATRA y QT.

SITUACIONES ESPECIALES LEUCEMIAS AGUIDAS

b. Tratamiento de consolidación

Basado en esquemas similares al de inducción; no se recomienda cambio de antraciclinas y evitar esquema quimioterápico que exponga a citopenias fetales previo al nacimiento.

c. Tratamiento de enfermedad recaída

El trióxido de arsénico (ATO) es altamente embriotóxico y no está recomendado en ninguna etapa del embarazo. Ante esta situación cobra fuerza el planteo de interrupción terapéutica del embarazo.

III. Leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento de inducción con las drogas habituales, durante el 1er. trimestre, aumenta el riesgo de MC y AE. Se puede diferenciar el 2° trimestre en dos períodos:

- 1) hasta la semana 20: se plantea interrupción terapéutica del embarazo.
- 2) post-semana 20: esquemas modificados sin metotrexate (puente al 3er. trimestre).

En el 3er. trimestre, la paciente debe ser tratada con esquema y dosis habituales.

La exposición a *corticoides* se relaciona con MC, RCIU, RPM, BPN en el 1er. trimestre, morbilidad fetal y en la madre HTA - DBT gestacional.

La *vincristina* es considerada una droga "segura". Su exposición, en esquemas combinados, se ha asociado a MC en el 1er. trimestre y con posterioridad a RCIU, PP y preeclampsia.

El uso de *L-asparaginasa* está relacionado a un aumento del riesgo de TE y DBT gestacional.

La ciclofosfamida ha sido asociada, en el 1er. trimestre, con MC. Se consideraría seguro su uso durante el 2° y 3er. trimestre.

El tratamiento con doxorrubicina es considerado relativamente seguro a lo largo de todo el embarazo.

El *metotrexate* puede causar malformaciones similares al síndrome de aminopterina si se administra a dosis superiores a 10 mg/sem. durante el 1er. y, aparentemente, también en el 2° trimestre. No está claramente definido el riesgo con la utilización intratecal y las dosis intermedias o altas no se aconsejan antes del 3er. trimestre.

El uso de *6-mercaptopurina* no ha sido relacionado con un aumento del riesgo de MC utilizada durante el 1er. trimestre; casos aislados de MF y RCIU en el contexto de esquemas combinados.

Con respecto a las nuevas terapias blanco, utilizadas en determinados subgrupos terapéuticos, el uso de *imatinib* en el 1er. trimestre está asociado con un considerable riesgo de AE y MC; no se observa el mismo impacto cuando se administra en embarazos más avanzados. No se dispone de información sobre la seguridad con los ITK de 2ª generación y su uso no está recomendado en ninguna etapa del embarazo.

Con la utilización de *rituximab* se ha observado una mayor incidencia de AE durante el 1er. trimestre y PP. No hay datos concluyentes acerca de su seguridad.

3. Leucemias de linaje ambiguo (MPAL)

Según la OMS 2016, se definen como un grupo heterogéneo de LA que no muestran evidencia clara de diferenciación hacia un solo linaje. Comprende la LA indiferenciada y las LA con fenotipo mixto (expresión de marcadores específicos de linaje mieloide y marcadores linfoides B o T). De acuerdo con las alteraciones genéticas asociadas, esta última entidad puede subdividirse en distintos subgrupos (**Tabla 1**).

La CFM es el método diagnóstico de elección para determinar los marcadores específicos de cada linaje (Tabla 2).

Representan aproximadamente el 4% de las LA, aunque la frecuencia, las características clínicas y el pronóstico de los pacientes varían según la clasificación utilizada en los distintos reportes.

De acuerdo con una publicación de Matutes E. y colaboradores, acorde a la clasificación de la OMS, estas leucemias pueden observarse en cualquier etapa de la vida, con ligero predominio en adultos y en sexo masculino. No existiría correlato entre edad, morfología, inmunofenotipo ni estudio citogenético-molecular. No existen estudios prospectivos que orienten hacia un tratamiento óptimo. Los pacientes adultos suelen presentar resistencia terapéutica, asociada a la presencia de alteraciones genéticas adversas, con un pronóstico pobre.

Según estudios retrospectivos, se reportan tasas de RC entre 60 y 85% pero con SG entre 15 y 18 meses. La decisión terapéutica se basa, en muchos casos, en el linaje que predomina de acuerdo con el diagnóstico morfológico, citoquímico, del inmunofenotipo y estudio genético. Si bien los datos disponibles son limitados,

SITUACIONES ESPECIALES LEUCEMIAS AGUDAS

se han reportado mayores tasas de RC con esquemas de tratamiento tipo LLA que con terapia para LMA (85% vs 41%). Se recomienda esa modalidad terapéutica intensiva, contemplando al AloTCPH en RC1.

Algunos estudios preliminares sugieren que los pacientes Ph (+) se beneficiarían con el agregado de ITK al esquema de QT (Figura 1).

Tabla 1. Leucemias agudas de linaje ambiguo (OMS 2016)

Subtipo
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22) (q34;q11.2);BCR/ABL1
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); con rearreglo MLL
Leucemia aguda con fenotipo mixto B/ Mieloide, NOS
Leucemia aguda con fenotipo mixto T/ Mieloide, NOS

Tabla 2. Criterios diagnósticos en leucemias agudas de linaje ambiguo

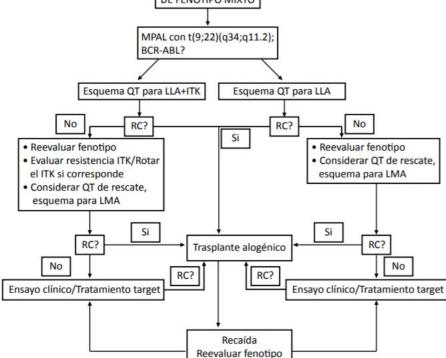
Línea mieloide	MPO (CFM, IHQ, citoquímica) o	
	Evidencia de diferenciación monocítica (por lo menos 2 de los siguientes:	
	blastos no esterasa específicos, CD11c, CD14, CD64, lisozima)	
Línea B	CD19 (fuerte) con al menos 1 de los siguientes:	
	• CD79a, CD22c, CD10	
	• CD19 (débil) con al menos 2 de los siguientes: CD79a, CD22, CD10	
Línea T	CD3c (fuerte) o CD3s	

Cuando se identifican 2 poblaciones de blastos con marcadores específicos de líneas distintas (mieloide, linfoide B o T), es criterio suficiente para MPAL.

Cuando la población blástica presenta coexpresión de marcadores de línea mieloide, B o T, se deben evaluar todos los marcadores disponibles asociados a cada una de ellas.

Figura 1. Algoritmo terapéutico

LEUCEMIA AGUDA DE FENOTIPO MIXTO MPAL con t(9;22)(q34;q11.2);



SITUACIONES ESPECIALES LEUCEMIAS AGUIDAS

4. Leucemias agudas hiperleucocitarias

Es el recuento de leucocitos mayor a 100.000/mm³ en LMA y mayor a 300.000/mm³ en LLA, aunque niveles menores de leucocitos pueden provocar complicaciones relacionadas con la hiperleucocitosis. Se presenta en el 5% a 20% de los pacientes con LMA. Son diagnósticos diferenciales la LLC y la LMC en crisis acelerada o blástica. Por tanto, al diagnóstico, además de la citología y la CFM debe realizarse PCR o FISH para BCR-ABL1.

Análisis retrospectivos han demostrado la asociación de hiperleucocitosis con LMA FAB M4, M5, reordenamientos 11q23, mutación del FLT3-ITD y la variante microgranular de la LPA.

La hiperleucocitosis se produce por la rápida proliferación de blastos y por la disrupción en la adhesión de las células hematopoyéticas en la MO.

Se pueden producir 3 complicaciones: coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de lisis tumoral (SLT) y leucostasis. Esta última se debe a menor deformabilidad blástica (especialmente el tipo mieloide) y aumento de la viscosidad sanguínea por incremento de esta población, infiltración perivascular por blastos con formación de trombos leucocitarios que favorece el daño vascular por isquemia y hemorragia, activación de las células endoteliales por citoquinas secretadas por los blastos (IL1 y FNT) e interacción a través de moléculas de adhesión (selectinas, VCAM). Por lo anterior se produce hemorragia tisular y pérdida de la función de órganos con incremento del riesgo de infiltración leucémica en el órgano afectado. Hay un aumento de la mortalidad temprana que promedia desde el 8% en las primeras 24 hs a 20% en la primera semana, por tanto, es una emergencia que debe ser tratada inmediatamente. Se asocia a su vez con menor SG.

La leucostasis se caracteriza por disnea, hipoxemia, hemorragia alveolar difusa, distress respiratorio, confusión, somnolencia, cefalea, déficits neurológicos focales y coma. Pueden presentar, además, alteración en la visión, hemorragia retiniana, acúfenos, IAM, isquemia arterial aguda, trombosis de la vena renal y priapismo.

Tratamiento:

- Citorreducción: no hay evidencia que justifique el uso de hidroxiurea previo a la QT de inducción para bajar la masa tumoral y prevenir la lisis tumoral. Por tanto, aquellos pacientes candidatos a tratamiento intensivo deben recibir a la brevedad la inducción estándar y en caso de RC consolidan de acuerdo con el riesgo citogenético/molecular. En la LPA se debe recibir ATRA a la brevedad. En LLA se puede indicar corticoides.
- Leucoaféresis: su eficacia en reducir el recuento de leucocitos ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, sin embargo, hay dos razones por lo que su uso está en debate: primero, porque la masa tumoral está principalmente en la MO y son liberadas rápidamente a la sangre periférica luego del procedimiento y segundo, porque no se ha demostrado mejoría en cuanto a SG y RR; esto, sumado a resultados heterogéneos en cuanto a la prevención de las complicaciones y mortalidad tempranas.

En caso de decidir su uso, debe realizarse diariamente hasta que los síntomas de leucostasis desaparezcan o el recuento de leucocitos sea menor a 100.000/mm³.

El tratamiento citorreductor se inicia junto con la leucoaféresis.

No se recomienda el uso profiláctico de la leucoaféresis. En la LPA tampoco se recomienda ya que puede empeorar la coagulopatía.

Se están evaluando actualmente terapias que tienen como blanco las citoquinas y las moléculas de adhesión que evitarían la interacción blasto-endotelio

- **Transfusiones:** La transfusión de sedimento globular debe evitarse para no incrementar la viscosidad sanguínea, y de ser necesario, debe realizarse al culminar la leucoaféresis y con infusión lenta. Transfundir plaquetas para mantener un valor mayor a 20.000 o 30.000/mm³.
- Prevenir la lisis tumoral y corregir CID

5. Síndrome de lisis tumoral

El SLT puede ser espontáneo o luego de iniciada la QT. El riesgo de desarrollo de SLT y su severidad, están influenciados por la carga tumoral (leucocitosis - LDH - uricemia), nefropatía prexistente, quimioterápicos ciclo-específicos, edad avanzada.

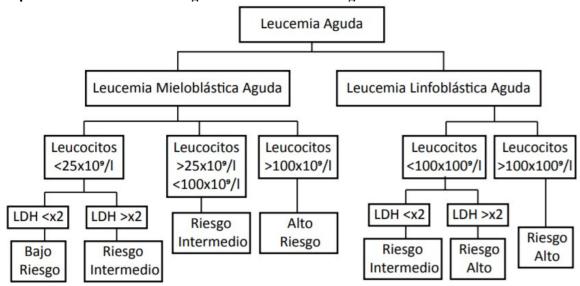
LEUCEMIAS AGUDAS SITUACIONES ESPECIALES

Diagnóstico: de acuerdo a la definición de Cairo-Bishop

• SLT Bioqímico: Se define por aumento de uricemia, fosfatemia y kalemia junto a hipocalcemia, considerando la alteración de al menos dos valores o elevación en 25% respecto del basal.

• SLT Clínico: Presencia de SLT bioquímico asociado a falla renal, arritmia, convulsiones, muerte súbita.

I. Esquema de evaluación de riesgo de SLT en leucemias agudas



Riesgo de desarrollar SLT: bajo riesgo < 1%; riesgo intermedio 1-5%; riesgo alto >5%.

II. Prevención

- Hiperhidratación: mantener diuresis >100 ml/m2/hora en adultos. No agregar potasio al PHP.
- Alopurinol: dosis 200-400 mg/m2/día (dosis máxima 800 mg/día). Administrarlo durante 7 días desde el inicio de la OT. No tiene utilidad cuando el SLT está establecido.
- Rasburicasa: efecto uricosúrico inmediato (a las 4 hs de su administración), permitiendo iniciar la QT rápidamente con menor riesgo. Indicado para los pacientes de riesgo alto. Dosis única de 3 mg endovenosa.

III. Tratamiento

Requiere de manejo multidisciplinario con nefrólogos y especialistas en cuidados intensivos.

- Hiperhidratación con balance hidroelectrolítico estricto.
- Hiperuricemia: rasburicasa 0,2 mg/kg/día hasta resolución del cuadro, habitualmente 5-7 días. Alopurinol no efectivo.
- Hiperfosfatemia: hidróxido de aluminio 50-150 mg/día; mal tolerado, poco efectivo. Específico: hemodiálisis.
- Hipocalcemia: sólo a pacientes sintomáticos. Gluconato de calcio
- Hiperkalemia: gluconato de calcio si cardiotoxicidad aguda, solución polarizante o salbutamol inhalado o endovenoso en los demás casos.
- Hemodiálisis: cuando falla todo lo anterior.

6. Toxicidad por asparaginasa

La asparaginasa actúa en forma selectiva sobre los blastos leucémicos por depleción de asparagina circulante. Es una droga de importancia en el tratamiento de la LLA.

Existen 3 formulaciones

SITUACIONES ESPECIALES LEUCEMIAS AGUIDAS

Asparaginasa E. coli	Asparaginasa Erwinia	Asparaginasa pegilada
Dosis: 6.000 UI/m ² 3 x semana	Dosis: remplaza cada dosis de	Dosis: 2-2.500 UI/m ² cada 14
	Peg-asp por 6 dosis de 10-25.000	días (Pediatría)
	UI/m ² 3 x semana*	Dosis: 2.000 UI/m ² cada 30 días
		(Adultos)

*La Asparaginasa Erwinia está indicada ante la reacción alérgica a alguna de las asparaginasas derivadas de E. coli. Su ventaja radica en la posibilidad de continuar el tratamiento luego de un episodio de hipersensibilidad y en poseer corta vida media y ante un evento adverso, la droga se elimina rápidamente en contraste con la peg asparaginasa que persiste por semanas. Cabe aclarar que este fármaco también puede generar hipersensibilidad y hasta shock anafiláctico.

Toxicidad	Tratamiento	
Hipersensibilidad	Esteroides profilácticos, antihistamínicos, epinefrina. Rotar a asparaginasa Erwinia.	
Pancreatitis	Realizar diagnóstico temprano e iniciar tratamiento precoz (tratamiento específico de la pancreatitis). Si amilasa > 3x suspender asparaginasa hasta que se estabilice o descienda. La pancreatitis sintomática, es indicación absoluta de suspender definitivamente el tratamiento.	
Hipertrigliceridemia	Iniciar gemfibrozil (fibratos)	
Hiperglucemia	Tratar con insulina según requerimiento	
Trombosis	Minimizar crioprecipitados, iniciar HBPM, considerar dosaje y tratamiento con antitrombina III en trombosis cerebrales. Si hay correlato clínico, interrumpir tratamiento con L-ASA hasta la resolución de la toxicidad aguda y la instauración de terapia de anticoagulación. Ante trombosis mayor discontinuar tratamiento.	
Coagulopatía	Hemorragia: suspender hasta resolución e instaurar tratamiento de soporte. Fibrinógeno < 50-100 mg/dl: administrar crioprecipitados. Fibrinógeno < 50 mg/dl: suspender hasta que ascienda > 100 mg/dl.	
Hepatotoxicidad	Evento adverso más frecuente de peg asparaginasa, 31% de los adultos pueden desarrollar hiperbilirrubinemia, de 3 - 4 semanas. Elevación de transaminasas hepáticas, más frecuente con la asparaginasa nativa. Toxicidad G3/4 (bilirrubina x 5 / transaminasas x 5) suspender o postergar próximo ciclo hasta descenso hasta < G2.	
	Toxicidad en SNC: tanto la L-ASA nativa como la pegilada pueden causar alteración del estado Hiperamoniemia mental, somnolencia, convulsiones y coma. También puede causar hiperamoniemia con	

ramoniemia mental, somnolencia, convulsiones y coma. También puede causar hiperamoniemia con encefalopatía o leucoencefalopatía posterior reversible, por el catabolismo de la asparagina; se puede intentar el uso de lactulosa para reducir la producción intestinal de amoníaco.

Recomendaciones para el monitoreo del tratamiento con asparaginasa: controlar periódicamente los valores de glucemia, trigliceridemia, pruebas de hemostasia con fibrinógeno, hepatograma, amilasa.

LEUCEMIAS AGUDAS SITUACIONES ESPECIALES

Bibliografía

- Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017, Jan 26;129(4):424-447.
- Bakst R, Tallman M, Douer D et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. Blood. 2011;118(14):3785-3793.
- Yilmaz A, Saydam G, Sahin F et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review. Am J Blood Res. 2013;3:265-270.
- Lishner M, Avivi I, Apperley JF et al. Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting. J Clin Oncol. 2016 Feb 10;34(5):501-8.
- Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. Blood. 2014 Feb 13;123 (7):974-84.
- Rizack T, Mega A, Legare R et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. Am J Hematol. 2009 Dec;84(12):830-41.
- Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet. 2012; 379:580-87.
- Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and Neonatal Outcomes. J Clin Oncol. 28;683-689. 2010.
- Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and inmunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. Cancer Treat Rev. 2010 Apr;36(2):110-21.
- Tartas N, Foncuberta MC, Sánchez Avalos JC. Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas en el Embarazo. Medicina (Buenos Aires). 2007; 67:729-736.
- Matutes, E. et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO classification. Blood. 2011;117(4):3163-3171.
- Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. Blood. 2015 Apr 16; 125(16):2477-85
- Christoph Rollig and Gerhard Ehninger. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015; 125:3246-3252.
- Jones G, Will A, Jackson G et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. British Journal of Haematology. 2015;169:661-671.