



Leucemias agudas

Coordinadoras:

Ferrari, Luciana
lferrari@fundaleu.org.ar

Moirano, María Mercedes
moiranomm@gmail.com

Autores:

Agriello, Evangelina
Belli, Carolina
Bullorsky, Laura
Cazap, Nicolás
Cranco, Santiago
Dick, Hernán
Fernández, Isolda
Fischman, Laura
Funes, María Eugenia
Gimenez Conca, Alberto D
González, Jacqueline
Lang, Cecilia
Mela Osorio, María José
Navickas, Alicia
Oliveira, Natalia
Rey, Irene
Rivas, María Marta
Suero, Alejandro
Zanella, Lorena

*Dejamos expresa constancia de que la confección de esta guía ha contado con el invaluable aporte, dedicación y entrega de la **Dra. Moira Llesma Goñalons†** y el **Dr. Dourisboure, Ricardo†**, por siempre en el recuerdo de este equipo de trabajo.*

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Isolda Fernández declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Abbvie, Raffo, Varifarma y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Irene Rey declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Leucemia linfoblástica aguda	369
Linfoma linfoblástico.....	389
Leucemia mieloide aguda	393
Leucemia promielocítica aguda	411
Situaciones especiales.....	421

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

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.

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 de edad. 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
<i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1 like
<i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico B con AMP21
Leucemia/linfoma linfoblástico T
<i>Entidad provisional:</i> leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana
<i>Entidad provisional:</i> 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).**
 - o 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, cloroacetoesferasa y sudan black.
 - o Inmunofenotipo.
 - o Estudios citogenéticos.
 - o 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**
 - o **Radiografía (Rx) / Tomografía (TAC) de tórax y senos paranasales.**
 - o **Ecografía abdómino-pelviana y testicular:** según semiología.
 - o **Ecocardiograma:** fracción eyección ventricular izquierda.
 - o **TAC/Resonancia magnética (RMN) cerebro:** en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar RMN.
 - o **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 requerido para el diagnóstico es > 20% (OMS 2016).

III. Técnicas de estudio

- a) Inmunofenotipo 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	CyMPO	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
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a(+) HLA-DR(+)	ProB	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT(++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearreglo KMT2A (MLL) t(4;11)
	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)	CD20(+) TdT(-) CD10(+) CD34(-) K(+) o λ (+)		CD38 CD81 bcl2	rearreglo de Myc t(8;14), t(2;8), t(8;22)

Tabla 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

Línea T	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++)CD3c(+) CD3m(-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-)CD8(-) CD4(-) TdT(++)CD34(+/-)	CD44 CD127 CD10 CD45RA CD38 CD13 CD33 CD56 CD117 índice de ADN
	Early T	CD5(+)débil CD8(-) CD1a(-) CD2(-) TdT(+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a(-) mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a(+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m(+)	
Madura T (TIV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m(+) CD1a(-) TCR $\alpha\beta$ (+) o TCR $\gamma\delta$ (+)	

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 tetraploidía (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 anomalías 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 bandeado G	
Estudios moleculares primera fase FISH/RT-PCR	Rearreglo BCR-ABL1 [t(9;22)] con identificación del transcrito (p190 vs p210) (importante realizar siempre). FISH detecta todos los transcritos. Con RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas. Rearreglos del gen KMT2A (MLL) (importante realizar siempre) * Rearreglos del gen CRLF2 si hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo¶
Estudios moleculares segunda fase FISH/RT-PCR	Rearreglo TCF3-PBX1 [t(1;19)] o rearreglos del gen TCF3 (E2A) (detecta también t(17;19))# Rearreglo ETV6-RUNX1 [t(12;21)]. Permite además evaluar iAMP21 (amplificaciones del gen RUNX1) Rearreglos del gen IGH (Rearreglo IL3-IGH en LLA-B con hipereosinofilia)
Perfil Ph like FISH/RT-PCR/MLPA	Si no hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo evaluar rearreglo de genes de fusión que involucran a ABL1, ABL2, PDGFRβ, CSF1R, EPOR, JAK2. Evaluación de mutaciones que involucran a: FLT3, IL7R, SH2B3, JAK1, JAK3 y JAK2 (en combinación con genes de fusión de CRLF2) Mutaciones de IKAROS que se asocian a Ph+ y Ph like (no disponible aún)
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 bandeado G	
Estudios moleculares FISH/RT-PCR	Rearreglo BCR-ABL1 (t(9;22))con identificación del transcrito (p190 vs p210). FISH detecta todos los transcritos, RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas. Rearreglo SIL-TAL1 . (permite el seguimiento de la ERM) Mutaciones NOTCH1/PTEN que confieren pronóstico (no disponible aún)

* asociado a LLA pro-B

asociado a LLA pre-B

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

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

Riesgo	Citogenético	Gen/Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
Bajo	Hiperdiploidía alta (51-65cr)	-	B	7%	25%
	t(12;21)(p13.2;q22.1) (críptica)	<i>ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)</i>	B común, pre-B	2%	22%
	t(1;7)(p32;q35) y t(1;14)(p32;q11), y delección intersticial de 1p32	Desregulación del gen <i>TAL1</i>	T	12%	7%
Bajo/intermedio	t(1;19)(q23;p13.3)	<i>TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)</i>	Pre-B	3%	6%
Alto	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39cr)	-	B	2%	1%
	Cariotipos casitriploides (60-68cr)	-	B	Frecuencia aumentada con la edad	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr)	-	B	Frecuencia aumentada con la edad	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	<i>BCR-ABL1</i>	B (raro T)	25%	2%-4%
	Rearreglos de 11q23.3-t(4;11)(q21;q23.3)	<i>KMT2A (MLL)</i>	Pro-B	10%	8% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	B (con hipereosinofilia)	<1%	<1%
	iAMP21 (amplificaciones de <i>RUNX1</i>)	-	B común, pre-B	raro	2% (~9años)
	Ph-like (<i>BCR-ABL1</i> -like)	<i>CRLF2 ABL1 ABL2 PDGFRB IKZF1</i> (otros) // rear <i>JAK</i>	B (< en T)	10%-30% (25% en AYA)	15%
t(5;14)(q35;q32)	<i>TXL3-BCL11B</i>	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.
 - o Cariotipo hipodiploide
 - o Rearreglos 11q23.3 (*KMT2A* - previamente *MLL*)
 - o t(9;22). *BCR-ABL*. Ph (+)
 - o Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)

- o iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)
 - o Ph-like
 - o Mutaciones IKAROS/LLA-T estado no mutado NOTCH1/mutado PTEN (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 rearrreglos 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 supervivencia. 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 **delección/rearreglo de 9p** tiene pronóstico variable, dependiendo de los genes que son afectados, entre ellos CDKN2A y CDKN2B, PAX5 y JAK2.

Los **rearrreglos 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 delección 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 rearrreglo BCR-ABL1.

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

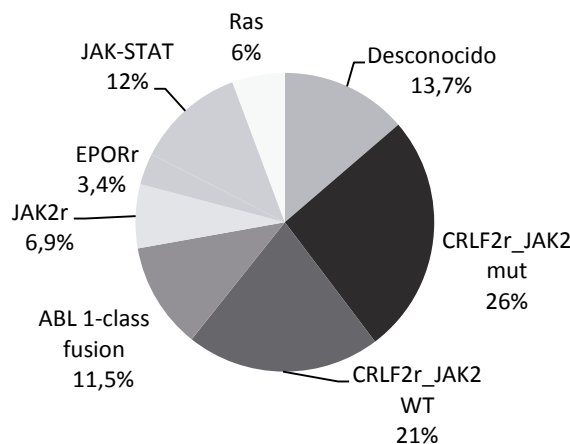
(IKZF1).

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*, *PDGFRβ*, *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) rearrreglos de *CRLF2*, (2) rearrreglos de genes relacionados a *ABL*, (3) rearrreglos *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.

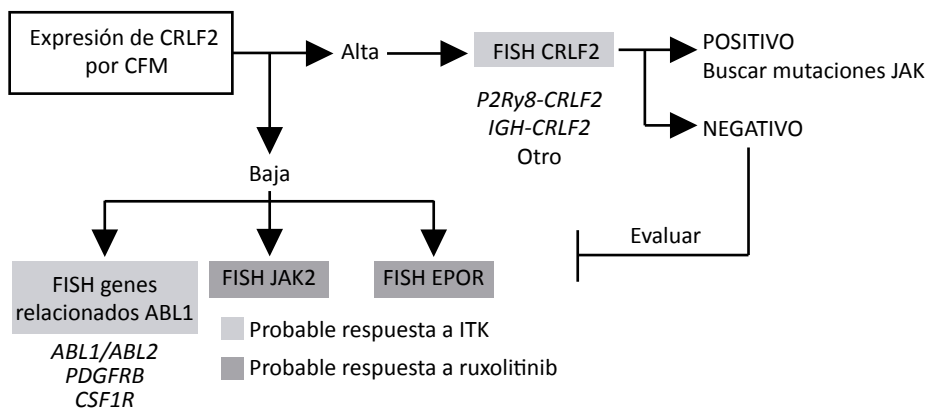
Aunque no existe ningún tratamiento específico aprobado, pueden ser opciones para tratamiento drogas dirigidas a blancos moleculares. En este aspecto, se pueden subdividir en dos subgrupos: 1) aberraciones que provocan desregulación de quinastas (*PDGFRB*, *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*) que podrían responder a los inhibidores de tirosina quinastas (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. 7. 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.

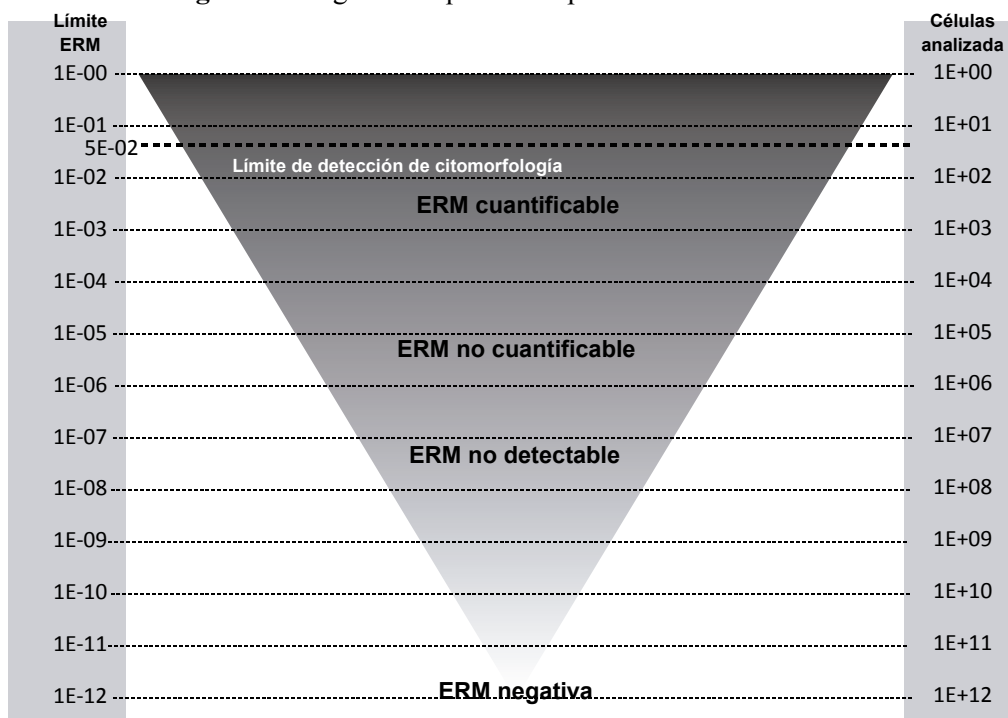
8. Respuesta a la inducción: la remisión morfológica tardía (>1 ciclo) constituye un factor pronóstico adverso.

9. 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 supervivencia 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. 2017

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 (-).

LLA Ph (-)	15-39/40 años (AYA)		Poliqumioterapia (poli QT) basada en protocolos pediátricos*
	≥ 40	≤ 60/65 o sin comorbilidades (apto)	Poli QT*
		> 60/65 y/o con comorbilidades severas (no apto)	Poli QT/ tratamiento NO intensivo

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

<p>Iniciar estudio HLA tempranamente Conocer tempranamente si el paciente cuenta con donante histoiéntico.</p>
<p>Profilaxis del SNC Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC</p>

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 poli qumioterapia (poliQT) basa-

dos 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 no recomienda el uso de protocolos pediátricos en los pacientes mayores a los 40 años. Es recomendable utilizar 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 mejoras 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 performance status (PS), 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 transcrito 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 polimitados. 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 aquellos 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.

Tabla 8. Tratamiento en LLA Ph (+)

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

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

Tabla 9. ITK de elección según la mutación presente

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

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 transcrito BCR/ABL1 con una sensibilidad de 0,01%.
- Respuesta molecular mayor (RMM): ratio 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.

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. No aprobado en la Argentina.

Terapia con células CAR-T: la terapia con células CAR (del inglés *chimeric antigen receptor*) es una opción que ha surgido como una poderosa 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) todavía no disponibles.

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
Fenotipo T
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 cmH₂O), hiperproteorraquia (>50 mg/dl) e hipogluorraquia (<60mg/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. 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.

A. 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 24Gy 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

1° línea

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

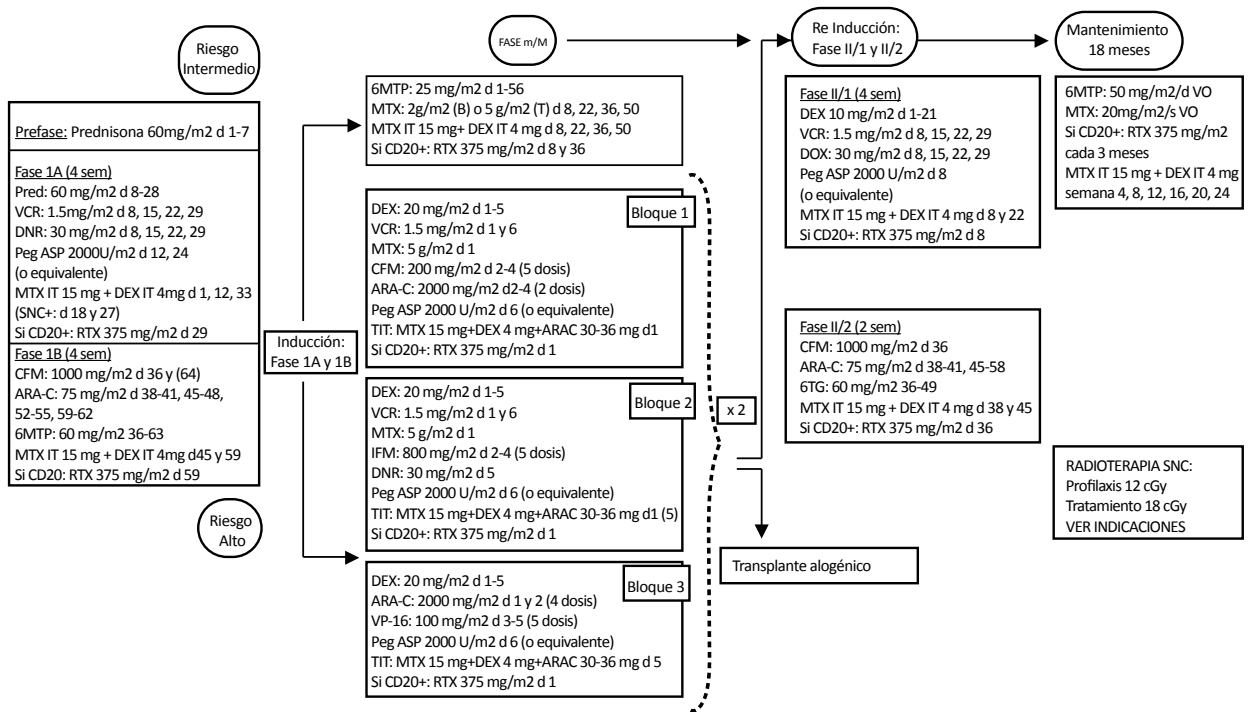
Recaídos/refractarios

- **Protocolo FLAG-Ida o similares.**

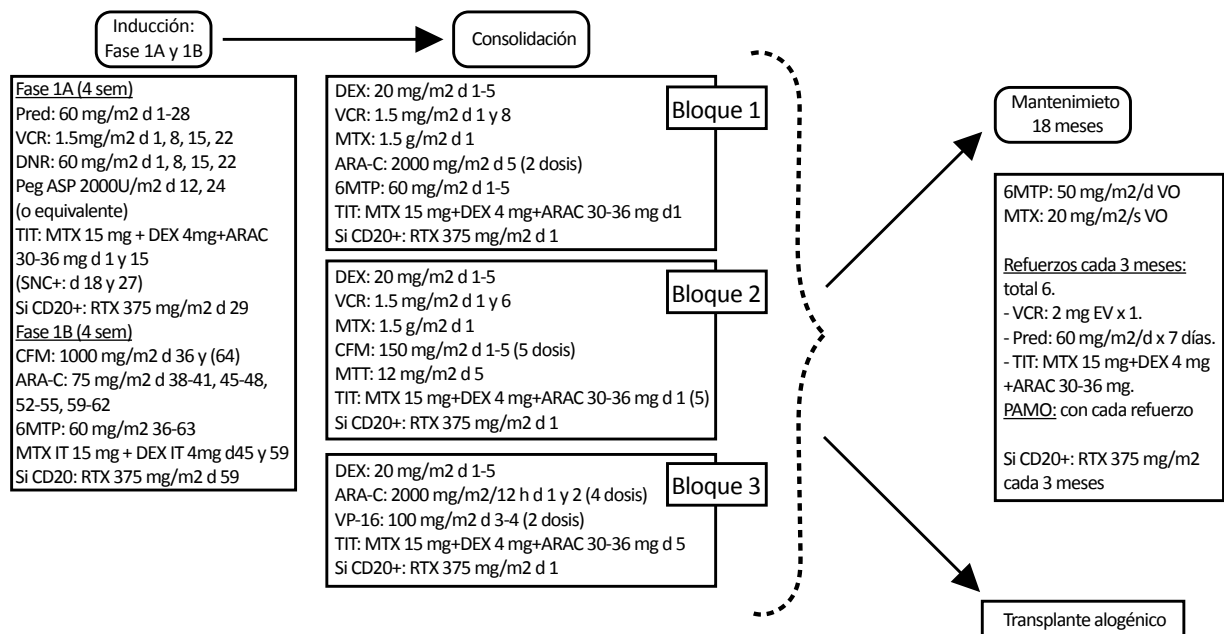
1° línea

- **Protocolos tipo BFM**

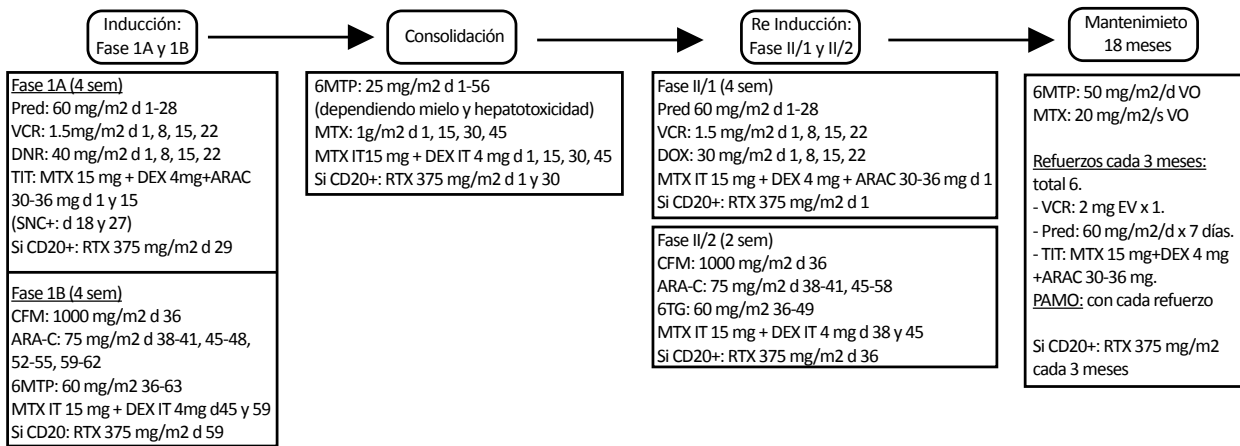
Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes Adultos (18-40 a).



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



Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes Añosos (>60 a).



• 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 y finaliza no antes de las 6 hs de la última CFM* o	300 mg/m ²	1 a 3
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o	600 mg/m ²	1 a 3
Mesna IC x 24 hs	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% Continua (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 finalizadoMTX 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/m ² /día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m ² /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/m ² /día(pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

FLANG	
Fludarabina 30 mg/m ² /día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m ² /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/m ² /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 GRAA-LL 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 lymphoblastic 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 , et al. Inotuzumab ozogamicin vs standard of care in patients 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 Hematol*. 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.

Linfoma linfoblástico



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 supervivencia libre de eventos y la supervivencia 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.

Incidencia

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

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 osteolíticas 26%), tejidos blandos, SNC (6%), testículo, etc.)	Poco frecuente (investigar compromiso de SNC)
Compromiso MO	Poco frecuente (13%)	Frecuente (15 al 20%)

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 antraciclina).
- 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 rearrreglos de receptor antigénico

- El LBL-T expresa: CD3 (linaje T específico), CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 and CD8. El CD99, CD34 and CD1a, son marcadores que indican madurez.
- El LBL-B expresa CD19 (linaje específico), CD79a (citoplasmático), CD22, CD20 (variable) and CD10. CD3 generalmente son negativos. La presencia de CD13 y CD33, no excluyen el diagnóstico.

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 delección bialélica del gen gamma del receptor T*

Estadificación:

- Adultos: Ann Arbor
- Niños: St. Jude's Hospital

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 físicamente.
 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%

Trasplante autólogo de médula ósea

Uso controvertido

Contemplado en el contexto de estudio clínico

Trasplante alogénico de médula ósea

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

Pacientes recaídos/refractarios (10-30%):

El tratamiento no está definido.

Drogas nuevas como:

- Nelarabina

- 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 aquellos con expresión aumentada de CD38) ha demostrado tener actividad.
- Para los LBL-B, el uso de inmunoterapia (células CAR-T 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. [Epub ahead of print].
- Sergio Cortelazzo, Andrés Ferrerib, Dieter Hoelzer 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



Índice

Tratamiento	400
LMA recaída/refractaria	406
Nuevas drogas en LMA	408
LMA y compromiso de SNC	408
Bibliografía	409

Definición

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.

Clasificación OMS (Tabla 1): Revisión 2016 de leucemias agudas

LMA y neoplasias relacionadas
<p>LMA con alteraciones genéticas recurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con t (8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 -LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> -LPA con <i>PML-RARA</i> <p>(las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos)</p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con t (9;11) (p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> -LMA con t (6;9) (p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> -LMA con Inv (3) (q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2-MECOM</i> -LMA (megacarioblástica) con t (1;22) (p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> <p>Entidad provisional: <i>LMA con BCR-ABL1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con <i>NPM1</i> mutado -LMA con <i>CEBPA</i> mutación bialélica, <p>Entidad provisional: <i>LMA con RUNX1 mutado</i></p>
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)
LMA no especificada (NOS): define LMA con > 20% de blastos
<ul style="list-style-type: none"> -LMA con mínima diferenciación -LMA sin maduración -LMA con maduración -Leucemia mielomonocítica aguda -Leucemia monoblástica/monocítica aguda -Leucemia eritroide pura -Leucemia megacarioblástica aguda -Leucemia basofílica aguda -Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
<p>Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM) -Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
<p>Leucemias agudas de linaje ambiguo</p> <ul style="list-style-type: none"> -LA indiferenciada -LA con fenotipo mixto (MAPL) con t (9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> -LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3); con <i>KMT2A</i> reordenado -LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS -LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS

Evaluación clínica y diagnóstica

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. En pacientes pediátricos, la hipertrofia gingival se observa en el 10% de los casos y la presencia de nódulos subcutáneos en el 1-2%, siendo más frecuentes en pacientes <1 año. Pueden preceder al compromiso medular y aumentar y disminuir de

tamaño, reportándose regresiones espontáneas.

La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja (meningitis leucémica – sarcoma mie-loide) y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos. Es más frecuente en lactantes, en FAB M4/M5 y leucemias hiperleucocitarias.

Laboratorio: hemograma – coagulograma – química general

-En pediatría (P), la mayoría de los pacientes presentan recuentos leucocitarios cercanos a 20.000/mm³, siendo inferior a 50.000/mm³ en el 70% de los casos. El 10% de los pacientes no presentan blastos en SP. En el 5% se detectan evidencias de CID asociada a LMA M3, M4 y M5, hiperleucocitosis e infección.

-En adultos (A), los que presentan recuentos leucocitarios superiores a 100.000/mm³ son considerados hiperleucocitarios y 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.

Métodos complementarios al diagnóstico

1. **Ecografía abdominal:** estudio basal (organomegalias – vesícula y vía biliar).
2. **Rx tórax/TC de tórax (Rx/TAC senos paranasales)**
3. **Ecocardiograma** (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI)
4. **TAC/RMN cerebro:** en caso de signos o síntomas neurológicos, RMN con gadolinio.
5. **Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.**
6. **Estudio de histocompatibilidad**
7. **Morfología – Citoquímica**
8. **Test de embarazo y criopreservación de esperma de acuerdo con posibilidad y preferencia.**

El aspirado de MO (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).

En edad pediátrica, la cresta ilíaca posterior es el sitio de punción habitual, en pacientes menores de 3 meses se realiza en la tuberosidad anterior de tibia.

Evaluación inicial con tinción May-Grünwald-Giemsa. Recuento de por lo menos 500 elementos en MO.

La citoquímica incluye: mieloperoxidasa (MPO), esterasa específica granulocítica (cloroacetoesterasa - CIAE) y esterases no específicas para el linaje monocítico (alfanaftilacetoesterasa o ANAE y la alfanaf-tilbutiratoesterasa o ANBE)- Fluoruro Na⁺ sensibles. La MPO es el marcador más específico de linaje mie-loide y el criterio de positividad es $\geq 3\%$ 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.

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

Tabla 3. Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

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-RAR α
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	Inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(p13.1;q22)	CBFB-MYH11

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

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.

Mediante técnicas moleculares se pueden detectar las siguientes alteraciones génicas: *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLLT3-KMT2A*, *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *KIT*, *RUNX1*, *ASXL1*, *TP53*, *IDH1/2* y *BCR-ABL1* (en M0) (**Tabla 4**).

El campo de la biología molecular en las patologías mieloides, y sus implicancias en LMA, ha evolucionado enormemente. Mientras que los estudios antes mencionados deben ser testeados en todos los pacientes, paneles de múltiples genes evaluados por de secuenciación de nueva generación (NGS) podrían ser sumamente útil para obtener una información más amplia acerca de la biología de la enfermedad, y así definir la evolución y 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. La realización de estudios a partir de sangre periférica puede ser una opción en aquellos pacientes con blastos en circulación.

Tabla 4. Estudios moleculares

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

Dada la promiscuidad de este gen, la técnica de elección para el estudio de rearrreglos de *KMT2A* es FISH con sondas de breakapart. La búsqueda del rearrreglo *BCR-ABL1* sería particularmente importante en los pacientes con LMA indiferenciada ya que de ser LMA Ph (+) se verían beneficiados con el tratamiento con ITK.

Una nueva entidad provisional “LMA con *RUNX1* mutado” ha sido incluida en la nueva clasificación OMS 2016, asociada con peor pronóstico. Representa el 10% de las LMA, asociada a sexo masculino, morfología más inmadura y cambios displásicos, y su incidencia aumenta con la edad. Es mutuamente excluyente con las LMA con anomalías genéticas recurrentes, y es frecuente la presencia de otras mutaciones.

Considerar mutaciones en *TP53* y *ASXL1* ya que han sido asociadas con mal pronóstico.

Factores pronósticos

- Recuento leucocitario: leucocitosis >10.000/mm³ confiere pobre pronóstico, particularmente en LMA con t(8;21) y LPA. (Ver capítulo de LPA).
- **Citogenético/molecular:** el cariotipo y determinadas alteraciones moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir la probabilidad de obtener RC, riesgo de recaída (RR) y SG, definiendo a 4 grupos: favorable, intermedio 1, intermedio 2, y adverso. (Tabla 5). La mayor incidencia de alteraciones de pronóstico intermedio-desfavorable en adultos mayores explica en parte la peor evolución de este grupo etario (> 60 años).

Tabla 5. Sistema pronóstico ELN (European Leukemia Network)

Grupo genético	Subtipos
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). En la clasificación de *European Leukemia Network* (ELN) se encuentra incluida en el grupo de riesgo adverso junto al cariotipo complejo; su determinación aislada ha demostrado impactar tanto o más adversamente que cuando está asociado a cariotipo complejo.

En LMA que involucre al factor de unión al núcleo (CBF), en particular en LMA con t(8;21), la mutación del gen KIT podría estar asociada con peor pronóstico y se aconseja monitorear la enfermedad residual medible (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 con t(8;21) muestran alta frecuencia de alteraciones citogenéticas adicionales. La pérdida de alguno de los cromosomas sexuales es de pronóstico favorable, mientras que la trisomía del cromosoma 8 parecería otorgar un riesgo adverso.

Las hiperdiploidías altas (>65 cromosomas), más frecuentes en adultos, se asocian a un pobre pronóstico, aunque no deben ser clasificadas de esta manera sin antes evaluar la presencia de alteraciones específicas. Los cariotipos hiperdiploides puros (ganancia de cromosomas completos sin alteraciones estructurales ni monosomías asociadas) tienen especialmente un mal pronóstico.

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

Se recomienda evaluar FLT3-ITD ratio por análisis de fragmentos. Estudios recientes sugieren que los pacientes con ratio <0.5 (bajo) tienen un riesgo comparable a los pacientes con NPM1 mutado/FLT3 no mutado. Ambos grupos son ahora considerados de riesgo favorable (**tabla 5**).

Las LMA Ph (+) son principalmente LMA-NOS, con alteraciones en el CBF o asociadas a cambios displásicos y su incidencia no supera el 3% de todas las LMA. La presencia de BCR-ABL1 la ubica en el grupo pronóstico desfavorable.

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, confiando 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.

- **Edad:** la LMA congénita, sumamente infrecuente (<5%), es diagnosticada en el período neonatal. Asociada a hiperleucocitosis (> 100.000/mm³), compromiso cutáneo, afectación del SNC (50%) y hepatoesplenomegalia masiva. En el 80% de los casos corresponden a FAB M4 o M5 con expresión de NG2 (7.1) por CFM y se correlacionan con anomalías del 11q23. Si bien estos pacientes tienen muy mal pronóstico, se han documentado remisiones espontáneas en ausencia de alteraciones en 11q23, por lo que se debe confirmar dicha alteración para iniciar tratamiento rápidamente.

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

- **LMA secundarias:** los pacientes con antecedentes de tratamientos quimioterápicos tienen > RR y < S G que aquéllos sin antecedentes. (Tabla 6).

Tabla6. LMA-T Característica	Inhibidores topoisomerasa II	Agentes alquilantes
Latencia	2-3 años	5-7 años
FAB	M2 M4 M5	MDS M1 M4
Alt citogenéticas	t(9;11) t(8;21) alt. 11q23.3	-7 -5
SMD previo	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Intermedio	Pobre
<i>SMD: mielodisplasia.</i>		

Tratamiento

Principios del 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 enfermedad residual no medible 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.

- Adultos jóvenes (18-65/70años)

Tratamiento de inducción a la remisión

Consiste en el tradicional esquema “7+3”, que incluye 7 días de infusión continua intravenosa de **Ara-C** 100-200 mg/m²/día más 3 días de una antraciclina: **daunorrubicina** (DNR) 60-90 mg/m²/día, **mitoxantona** (MTT) 12 mg/m²/día o **idarrubicina** (IDA) 12 mg/m²/día.

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

Diversos estudios han evaluado modificaciones al esquema estándar:

- **Daunorrubicina 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).

- Citarabina 3 g/m² por 8 dosis (dosis altas): ha demostrado aumentar la tasa de RC en 1 trabajo del EORTC-GIMEMA, 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.

En el 2017 se aprobó en nuestro país **midostaurina** para el tratamiento de pacientes con **LMA de novo con mutación del FLT3** (ITD o TKD, a raíz del ensayo clínico del CALGB (estudio RATIFY) que demostró aumento en la SLE y SG en la inducción (con Ara-C y DNR) sin un beneficio demostrado en los que recibieron 1 año de mantenimiento; en Argentina se encuentra aprobada tanto para la inducción y consolidación, como para el mantenimiento.

El esquema de inducción consiste en **midostaurina** 50 mg VO cada 12 hs desde el día 8-21 de la inducción, junto a “7+3” con **Ara-C** 200 mg/m² en infusión continua de 7 días y **DNR** 60 mg/m² durante los primeros 3 días. Los pacientes que realizan consolidación con QT reciben el inhibidor en los mismos días y a la misma dosis que en la inducción, por un total de 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.

La frecuencia del compromiso del SNC es muy baja (< 5%), por lo que la profilaxis debe realizarse sólo en pacientes hiperleucocitarios, linaje monocítico, leucemia con linaje ambiguo o en pacientes con síntomas neurológicos, previo estudio de imágenes. La PL en pacientes asintomáticos puede ser realizada luego de alcanzada la recuperación hematológica.

A los 14 días de la inducción, sugerimos evaluación morfológica de MO para decidir conducta. (**Tabla 7**).

Tabla 7. LMA-Inducción: Conducta en MO +14/21

Aplásica/ hipocelular (<5% blastos)	Aguardar recuperación
Hipocelular con blastos	Reevaluar a los 7 días. (Considerar repetir esquema “7+3”).
Hiper celular con blastos (persistencia de infiltración)	Reinducción <ul style="list-style-type: none"> • Ara-C (1.5 a 3 g/m² c/12hs por 3 días) ± antraciclinas • FLAG-IDA/CLAG-M • “7+3” si hubo quimiosensibilidad • Ensayo clínico

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.

Tratamiento de consolidación

Depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular; para ello, recomendamos basarnos en la clasificación de riesgo de la *European Leukemia Net* (ENL) del 2017. 2 estrategias de consolidación: 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, y que podrían ser suficientes únicamente 1 o 2 ciclos. 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.

La determinación de ERM molecular en leucemias CBF (core binding factor) debe ser evaluada con cautela (aclaramiento lento) y correlacionarla con el inmunofenotipo para descartar la persistencia del clon leucémico.

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 terapéutica. (Ver sección Monitoreo de ERM en LMA)

- 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.*

- 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%.

Los pacientes aptos para recibir quimioterapia estándar tendrían mayores tasas de RC y supervivencia. De este modo, es importante estimar el riesgo/beneficio e identificarlos. 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.

Factores de mal pronóstico:

- Relacionados con el paciente: edad mayor a 75 años, comorbilidades, pobre PS.
- Relacionados con la enfermedad: historia previa de enfermedad hematológica o leucemia asociada a QT, cariotipo desfavorable, alteraciones moleculares, resistencia multi-droga.

Evaluación previa al inicio del tratamiento para definir pacientes aptos para QT estándar

- Evaluación geriátrica integral: PS, comorbilidades, estado nutricional/cognitivo, medicación habitual, entorno social.
- Índice de comorbilidad de Charlson (CCI).
- *Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index* (HCT-CI) (puntaje mayor o igual a 3 se relaciona con una mortalidad temprana de hasta el 30%).

No existe un algoritmo ampliamente aceptado.

En pacientes aptos se recomienda retrasar el inicio del tratamiento y adaptarlo según el perfil citogenético-molecular; los pacientes de RA no se beneficiarían con tratamiento intensivo (en nuestro país es difícil obtener el resultado a corto plazo).

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.

1) Inducción

Quimioterapia estándar o intensiva (“7+3”)

- Pacientes aptos (PS 0-2 y comorbilidad mínima) y citogenético/molecular de riesgo favorable-intermedio: antraciclinas (DNR 60 mg/m², IDA 12 mg/m² o MTT 12 mg/m²) por 3 días + Ara-C 100-200 mg/m² por 7 días. Baja tasa de respuesta completa en riesgo desfavorable.
- Con mutación en el gen FLT3, agregar midostaurina 50 mg c/12 hs (días 8 al 21).

Hipometilantes

- Pacientes aptos, con citogenético/molecular desfavorable.
- LMA 2° 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.

La dosis recomendada de azacitidina es de 75 mg/m²/día por 7 días, cada 28 días.

La dosis recomendada de decitabina es de 20 mg/m²/día por 5 días, cada 28 días.

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.
La dosis recomendada es de 20 mg c/12 hs (SC) por 10 días cada 4-6 semanas o 20 mg/m²/d (SC) por 14 días.

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.

La dosis recomendada de venetoclax se realiza en forma ascendente y varía según el agente con el cual se combine.

Días	Dosis diaria venetoclax	
1	100 mg	
2	200 mg	
3	400 mg	
4 y en adelante	400 mg asociado a hipometilantes	600 mg asociado a bajas dosis de citarabina

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 /l y podrían hospitalizarse para la primera dosis).

Tratamiento sostén

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

2) Consolidación

Se basa en la respuesta al tratamiento de inducción (RC-RCi vs respuesta nula), 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.

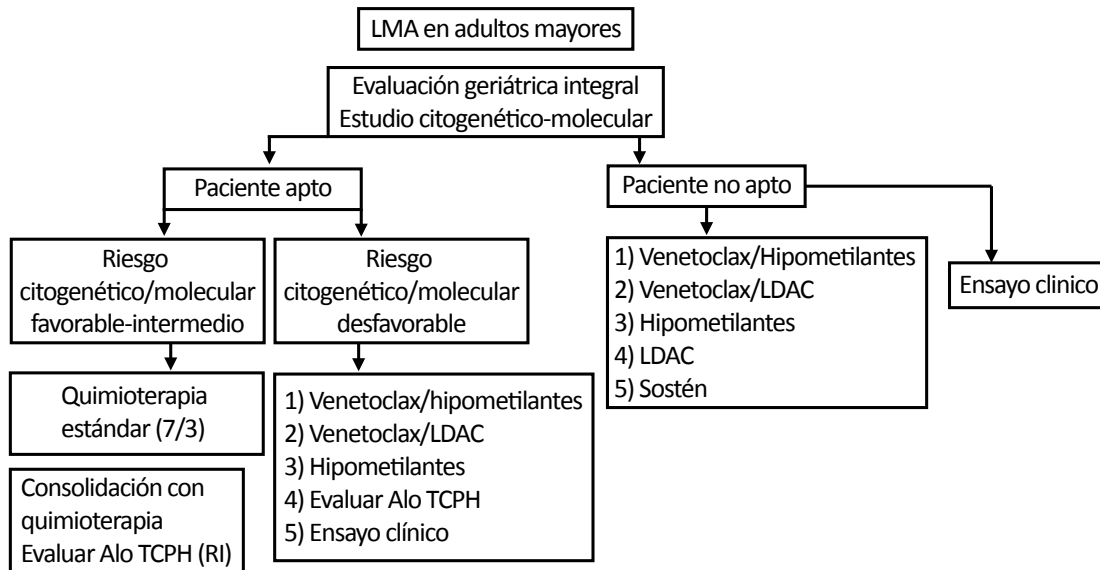
Pacientes en RC-RCi post-terapia estándar, con buen PS, riesgo citogenético/molecular favorable-intermedio pueden ser considerados para recibir dosis mayores de AraC (2-3 ciclos de 0,5-1 gr/m² cada 12 hs por 3 días o cada 24 hs por 6 días).

Si bien el RIC-AloTCPH es una opción potencialmente curativa, su indicación es limitada debido a la alta

comorbilidad. Podría considerarse RIC-AloTCPH como opción terapéutica en pacientes con RC post-inducción, con comorbilidades aceptables y donante disponible.

Pacientes en RC-RCi post-tratamiento hipometilante 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.

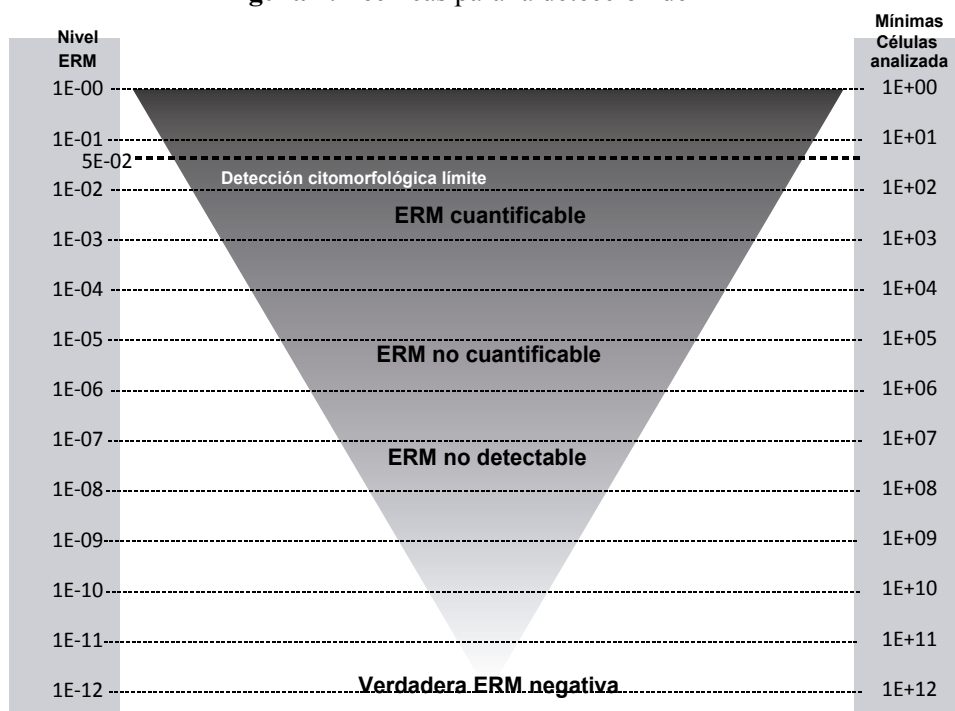
Nuevas drogas aprobadas por la FDA para LMA en pacientes añosos no aptos para tratamiento intensivo: ver sección *Nuevas drogas en LMA*.



Monitoreo ERM en LMA

La ERM es un factor pronóstico independiente de gran importancia para estratificar el riesgo y planificar el tratamiento. ERM se refiere a la presencia de niveles bajos de enfermedad, los cuales no son detectables por los métodos citomorfológicos convencionales (Figura 1). 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).

Figura 1. Técnicas para la detección de ERM



La persistencia de la mutación en NPM1 como así también de los genes de fusión RUNX1-RUNX1T1 y CBFβ-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 8 se resumen las recomendaciones del panel de expertos de *European Leukemia Net* respecto a ERM en LMA por biología molecular.

La evaluación de ERM por CFM con ≥8 colores también permiten establecer con adecuada sensibilidad la persistencia del clon leucémico. Para el uso de esta tecnología la estandarización y los controles de calidad son esenciales para demostrar su impacto pronóstico independiente. Actualmente, diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial, pos-consolidación y durante mantenimiento.

Tabla 8. ERM por biología molecular en LMA. Recomendaciones ELN

Gen	Momento	SP/MO	Objetivo	Comentario	Referencias
NPM-1	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 (cita 4)
	Luego de 2 ciclos de quimioterapia	MO	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 (cita 5)
	Final de tratamiento	SP	No detectable	SG a 3 años 80%	Ivey et al
	Final de tratamiento	MO	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
	Seguimiento	MO	<200 copias /10.000 copias ABL	No asociado a recaída	Krönke et al
En aquellos 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 contrlres cada 3 meses durante 2 años					

RUNX1/ RUNX1T1	Final de tratamiento	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 (cita 6)
	Final de tratamiento	MO	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 (cita 7)
	Seguimiento	SP	<100 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=100 copias) SG a 5 años 95% vs 59% (si es >=100 copias)	Yin et al (cita 8)
	Seguimiento	MO	<500 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=500 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >=500 copias)	Yin et al
<p>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</p>					
CBFB- MYH11	Final de tratamiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 36% vs 78% (si es >=10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 97% (si es >=10 copias) SG a 5 años 91% vs 57% (si es >=10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	<50 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=50 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >=50 copias)	Yin et al
	<p>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</p>				

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

LMA recaída/refractaria

Definiciones

Refractariedad primaria: corresponde a pacientes que no alcanzan RC luego de 1- 2 ciclos de QT de inducción. Entre 10-40% de los pacientes con LMA son refractarios primarios.

Sin embargo, la persistencia de blastos en MO del día +14 se asocia a pronóstico adverso y permite direccionar el tratamiento.

- MO hipocelular con blastos día +14/21: se sugiere reevaluar a los 7 días (alternativamente repetir inducción con esquema de QT idéntico al 1° [si clínicamente posible: ausencia de infección no controlada]). Este subgrupo tiene similares resultados con QT convencional o con esquemas con altas dosis de AraC.
- MO hiper celular con >20% blastos día +14/21: En este caso se realiza reinducción con intensificación de dosis permitiendo potenciar el tratamiento tempranamente (AraC [1.5 a 3 g/m² c/12hs por 3 días] ± antraciclina, FLAG-IDA/CLAG-antracíclico, ensayo clínico).

Los pacientes que no logran RC luego de 2 ciclos de inducción son REFRACTARIOS PRIMARIOS y su pronóstico es significativamente peor.

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.

Revaluación del perfil molecular: la revaluación del perfil mutacional al momento de la recaída es necesaria porque la evolución clonal puede resultar en la pérdida de algunos genes mutados previamente, con la expansión de los subclones presentes en niveles que eran bajos en el diagnóstico inicial. Esta información útil para elegir posibles terapias dirigidas.

Se recomienda revaluación molecular al momento de la recaída

Tanto en los casos de refractarios primarios como en las recaídas 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 esta 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.

Los índices pronósticos para pacientes R/R son útiles para identificar a los pacientes con mejores resultados. Uno de ellos es el índice de GOELAMS. (Ver **Tabla 9**).

Nuevos tratamientos

En los últimos 2 años, por lo menos 5 nuevos tratamientos para la LMA (todos aprobados por FDA no todos por ANMAT) se encuentran disponibles. **CPX-351**, formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina en una proporción molar de 5:1; **midostaurina**, un inhibidor multiquinasa que induce detención del ciclo celular y apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3ITD o FLT3TKD o que sobreexpresan receptores no mutados de FLT3; **gemtuzumab ozagomicin (GO)**, un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con droga y **los inhibidores orales de la isocitrato deshidrogenasa (IDH)**, enasidenib (IDH2) e ivosidenib (IDH1).

A su vez, hay ensayos clínicos en fases avanzadas de **inhibidores de las vías de BCL2 y MDM2, inhibidores Hedgehog, agentes hipometilantes de 2º generación e inhibidores del FLT3 altamente selectivos**. Posiblemente se integren a las estrategias de tratamiento en un futuro próximo.

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.

Dentro de la clasificación de Leucemia Mieloblástica Aguda y Neoplasias Precursoras Relacionadas de la OMS se halla la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (BPDCN). Es una neoplasia hematológica agresiva, causada por células dendríticas plasmocitoides transformadas que sobreexpresan la subunidad alfa del receptor de interleucina-3 (IL3RA o CD123). Un nuevo **anticuerpo biespecífico anti-células T (BITE) tagraxofusp (SL-401)** es una interleucina-3 humana fusionada a toxina diftérica truncada dirigida a CD123. Este fármaco fue recientemente aprobado por la FDA para uso en este subtipo de enfermedad con resultados prometedores.

Tabla 9. Índice pronóstico para pacientes con LMA refractaria/recaída. Índice GOELAMS

Factor	Puntos
RC1 duración	
≥ 12 meses	0
≤ 12 meses	1
FLT3-ITD estatus	
Negativo	0
Positivo	1
Citogenética	
Favorable/Intermedio	0
Alto riesgo	1
Puntuación otorga pronóstico:	
bueno= 0 puntos (SLE 45% a 2 años)	
intermedio= 1 punto (SLE 31% a 2 años)	
malo= 2-3 puntos (SLE 12% a 2 años)	

Nuevas drogas en LMA

Como ya se mencionó, en los últimos 2 años ha habido grandes avances en el conocimiento de las distintas vías fisiopatológicas en esta enfermedad, lo que permitió el desarrollo de nuevas drogas con distintos mecanismos de acción (inmunoterapia, blancos moleculares de vías de señalización, etc.). Algunas de estas ya fueron nombradas en los distintos apartados de este capítulo.

Los siguientes 8 fármacos fueron aprobados por FDA y EMA.

Solamente dos de ellas se encuentran aprobadas por ANMAT en la Argentina (midostaurina y venetoclax).

- **Gemtuzumab ozogamicin:** fue aprobado en el 2000 para pacientes > 60 años en 1ª recaída; posteriormente, fue retirado del mercado hasta el 2017 donde, a través de 2 estudios randomizados (ALFA- 070 AML16) que demostraron beneficio (tanto en inducción como en consolidación) en SLE y SG, sin aumentar la toxicidad, volvió a incorporarse al arsenal de drogas disponibles. Aprobado para LMA CD33+ en inducción y en recaída.
- **Inhibidores de FLT3:** dentro de esta amplia familia, **midostaurina** y gilteritinib; la primera en inducción y consolidación, como ya se comentó, y la última para LMA R/R.
- **CPX-351:** 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.
- **Venetoclax**
- **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.

LMA y compromiso de SNC

➤ Presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación (Cytospin o CFM).

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 compromiso de SNC. La PL debería realizarse por expertos, especialmente la inicial, y ante la sospecha de ser traumática, no se administre medicación y se repita.

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

La CFM se considera más sensible que el Cytospin para la detección de blastos en LCR, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Sin embargo, se necesita información adicional para determinar su importancia clínica en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.

Es importante que la PL no haya sido traumática. Ante la sospecha de contaminación con sangre, se considerará que existe compromiso del SNC en los siguientes casos:

- 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.
- Engrosamiento meníngeo evidente en las imágenes de la RMN o TAC de cerebro.
- 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.

Se recomienda la punción lumbar con doble o triple medicación intratecal si glóbulos blancos > 50.000, FAB M4 o M5, en linaje ambiguo o ante síntomas neurológicos. Previamente realizar TAC o RNM. Las

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

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.

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.

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 2.2019 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: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91(80):824-46.
- 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.
- Felicitas T, Richard F, Michael H et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(3):319-327.
- 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.
- Krauth MT, Eder C, Alpermann et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia*. 2014; 28:1449-1458.
- Gerrit J, Schuurhuis, Gert J Ossenkoppele et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;1 31:1275-1292.
- Willekens C, Blanchet O, Renneville A et al. Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial. *Haematologica*. 2016;101(3):328-335.
- 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	413
Factores pronósticos. Grupos de riesgo	415
Tratamiento	416

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

Introducción

Es un subtipo de LMA en cuyos blastos, la presencia de la oncoproteína PML-RARa, producto de la fusión de genes localizados en los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 respectivamente, genera 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.

Diagnóstico

Evaluación clínica inicial

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 los otros tipos de LMA, se presenta con leucopenia y cuando los recuentos leucocitarios superan a $10.000/\text{mm}^3$ son considerados “*hiperleucocitarios*”, característicos de la variante microgranular, con recuentos $>50.000/\text{mm}^3$.

Estudio hematológico

Citomorfoloía y citoquímica de SP y MO

Laboratorio:

- 1) Hemostasia: APTT - TP - TT - fibrinógeno - DD - PDF.
- 2) LDH – glucemia - uremia - creatininemia - uricemia - hepatograma - serologías pre-transfusionales - grupo y factor.

En mujeres en edad fértil: prueba de embarazo.
 ATRA es teratogénico. Contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

Estudio de imágenes

- 1) Rx tórax previo 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.

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.

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 rearrreglo PML-RARalfa; bcr1-2-3 para el posterior monitoreo de la ERM.

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 (-/+). La expresión de CD56, CD2 y CD34 tiene impacto pronóstico negativo.

Inmunofluorescencia indirecta

Es útil y rápido para evaluar el patrón de la proteína PML en células leucémicas, mediante el anticuerpo monoclonal PG-M3. Permitiría un diagnóstico precoz, pero no reemplaza a la PCR en el seguimiento, la cual define la isoforma del rearrreglo para un adecuado monitoreo.

Estudios citogenético y molecular

En más del 98% de los pacientes las células leucémicas portan la t(15;17) (q24;q21) que causa la fusión de los genes RAR α (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 serían evidentes con RT-PCR y/o FISH.

Existen variantes citogenéticas diferentes de la clásica que corresponden a otros rearrreglos del gen RAR-alfa (Tabla 2). Estos casos se pueden detectar con el estudio citogenético o con el FISH para RAR α break apart.

Al diagnóstico: citogenético, RT-PCR \pm FISH

Tabla 2. Sensibilidad al ATRA y ATO de los 12 genes de fusión reportadas a la actualidad excluyendo PML-RARA

Rearreglo RARA	Translocación	Nº de casos reportados	Sensibilidad ATRA	Sensibilidad ATO
ZBTB16-RARA	t(11;17)(q23;q21)	>30	Respuesta pobre	Respuesta pobre
NPM-RARA	t(5;17)(q35;q21)	?	Sensible	ND
NuMA-RARA	t(11;17)(q13q21)	1	Sensible	ND
STAT5b-RARA	der(17) t(17;17) (q21;q21)	9	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
TBLR1-RARA	t(3;17)(q26;q21)	1	Insensible	ND
GTF2I-RARA	t(7;17)(q11;q21)	1	Sensible	Sensible
IRF2BP2-RARA	t(1;17)(q42;q21)	3	Sensible	Sensible
FNDC3B-RARA	t(3;17)(q26;q21)	1	Sensible	Sensible

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.

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:** <o> 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 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. El PETHEMA lo había considerado junto a los predictores clásicos para definir riesgo de recaída y la estrategia terapéutica (**Tabla 3**).

Grupos de riesgo

PETHEMA y GIMEMA definieron 3 grupos de riesgo de recaída que han condicionado la conducta terapéutica en esquemas que combinan ATRA y quimioterapia (**Tabla3**).

Tabla 3. Grupos de riesgo según PETHEMA-GIMENA

Leucocitos	Plaquetas	RIESGO de Recaída
<10.000/mm ₃	>40.000 mm ³	Bajo (RB)
<10.000/mm ₃	≤ 40.000 mm ³	Intermedio (RI)
≥10.000/mm ₃		Alto (RA)
La expresión de CD56≥20% al diagnóstico, implicará tratar al paciente según el grupo de riesgo superior (intermedio si es bajo, alto si es intermedio) aplicado a <60 años		
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de: muerte en inducción y recaída.		

Tratamiento

La introducción del ATRA (ácido all-trans rectifico) en el tratamiento ha mejorado ampliamente los resultados. 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.

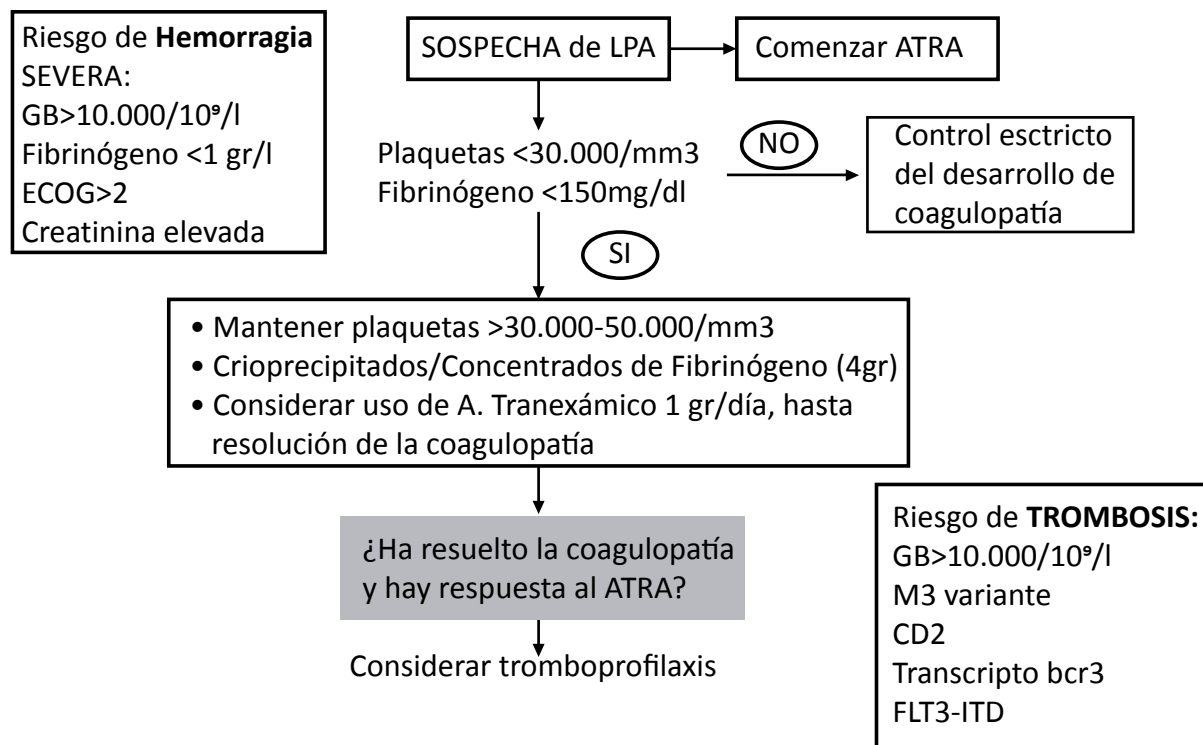
Enfoque inicial ante la sospecha de LPA.

Ante la sospecha diagnóstica citomorfológica de LPA, se impone iniciar el tratamiento con **ATRA** sin demora junto al **sostén hemoterapéutico**, que consiste en corregir la plaquetopenia y los factores de coagulación deficientes.

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.

Utilizar: Transfusiones de plaquetas, crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno y plasma fresco congelado de acuerdo a la respuesta y evolución. Considerar antifibrinolíticos si predomina la fibrinólisis.

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

Tratamiento de la coagulopatía**Tratamiento de inducción**

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

Consideraciones en pacientes de riesgo estándar (RB/RI)

1. **ATRA+ATO:** Primera línea. Aprobado en 2017 por ANMAT:

- ATO: 0.15 mg/kg/día IV, hasta RC o un máximo de 60 días,
- ATRA: 45 mg/m²/día VO, día 1 hasta RC,
- Prednisona 0,5 mg/kg VO, 14 días.

2. **ATRA+QMT** (Protocolo AIDA) debe ser considerado como 2da opción cuando ATO se encuentra contraindicado o sin acceso.

ATRA + QT basada en antraciclinas

ATRA + idarrubicina (AIDA):
 ATRA 45mg/m²/día dividido en 2 tomas diarias,
 hasta RC o hasta 90 días. Idarrubicina (Ida)
 12mg/m²/día (día 2, 4, 6 y 8)

En caso de no disponer de idarrubicina, usar la daunorrubicina sola o esquema "7/3" + ATRA.

Consideraciones en pacientes de RA.

- 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.
- Indicar corticoterapia para la profilaxis del SDC ante leucocitos >5000- 10.000/mm³: Dexametasona 2,5 mg/m² c/12hs EV hasta el día 15 días.
- 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, se suele considerar realizar punción lumbar con quimioterapia, como profilaxis de recaída al final de la inducción.

Complicaciones durante el tratamiento de inducción

- Efectos adversos de los agentes citodiferenciadores: 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 a leucocitosis, puede instalarse durante el período de recuperación de leucocitos y se puede repetir.
Tratamiento:
 - Ante un ascenso rápido de GB (>10.000) debe realizarse citorreducción con hidroxiurea (2-4 gr/día o idarrubicina 12 mg/m² (1-2 dosis).
 - Dexametasona 10 mg cada 12 hs EV.
 - Si el cuadro clínico es severo, interrumpir ATRA hasta la resolución de signos y síntomas.

La administración de ATRA continúa hasta establecer RC por hemograma y examen morfológico de médula ósea (máximo 90 días).

El ATO comparte con ATRA la posibilidad de desencadenar SDC y además 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 el tratamiento mantener: Ca: < 9.0 mg/dl, K > 4,0 mEq/l y Mg > 1,8mEq/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).

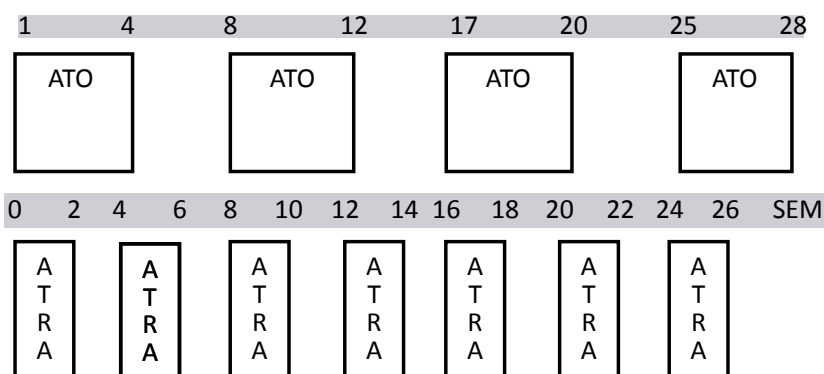
Tratamiento de consolidación

El objetivo es alcanzar la respuesta molecular al finalizar las consolidaciones (RC sin ERM → respuesta completa sin ERM). Las estrategias de consolidación en el esquema PETHEMA, están basadas en la clasificación por riesgo de recaída (RR).

Esquema de consolidación : ATRA + ATO 28 semanas

ATO 0.15 mg/kg/d por 5 días por 4 semanas (4 ciclos).

ATRA 45 mg/m² por 15 días cada 15 días por (7 ciclos).



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

Consolidación según inducción y riesgo (PETHEMA)

Inducción		Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
ATRA + Ida (AIDA)	C 1	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días IDA 5mg/m ² /d x 4 días (1-2-3-4)	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días x 15 días IDA 5mg/m ² /d x 4 días (1-2-3-4) ARAC 500 mg/ x 4 días. 1, 2, 3, 4.	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días IDA 5mg/m ² /d x 4 días (1-2-3-4) ARAC 1000mg/m ² / x 4 d (1-2-3-4)
	C 2	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días MTX 10mg/m ² /d x 3 días	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días MTX 10mg/m ² /d x 3 días	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días MTX 10mg/m ² /d x 5 días
	C 3	ATRA 45mg/m ² /d x 15 día IDA 12mg/m ² / x 1 día	ATRA IDA 12mg/m ² / x 1d ARAC 500mg/m ² / x 2 días	ATRA IDA 12mg/m ² / x 1d ARAC 500mg/m ² / x 4 días
ATRA: ácido all-trans retinoico - Ida: idarrubicina - MTX: Mitoxantrona Se puede disminuir la dosis en mayores de 60 años (consolidación correspondiente a BAJO RIESGO)				
Todos los regímenes de consolidación, contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación.				

Profilaxis de SNC

Debe realizarse sólo en pacientes de alto riesgo o con sangrado de SNC; debe posponerse hasta RC.
El ATO atraviesa la barrera hemato-encefálica alcanzando niveles entre un 30-50% de los plasmáticos.

Evaluación de respuesta

Confirmar RMol por RT-PCR al FINALIZAR 3era consolidación
Tiene valor pronóstico

Mantenimiento

Para pacientes de riesgo estándar (<10.000 leucocitos/mm³ al diagnóstico) no está justificado.
Cuando el esquema de tratamiento se basó en ATRA + quimioterapia el mantenimiento está recomendado fundamentalmente en pacientes de riesgo intermedio y alto

Mantenimiento: esquema de tratamiento PETHEMA:
ATRA intermitente: 45 mg/m²/d x 15 días cada 3 meses
6-mercaptopurina (6MP) 50 mg/m² día
Metotrexate 15 mg/m²/semana
En periodos de 3 meses entre los pulsos de ATRA por 2 años.

El beneficio de realizar tratamiento de mantenimiento, dependerá del esquema utilizado durante la inducción y consolidación, por lo tanto será apropiado realizarlo dentro del protocolo seleccionado. Es posible que la utilidad del mismo, dependa de múltiples variables: tipo de antraciclina, intensidad de la QT durante inducción/consolidación y RR del paciente.

Monitoreo EMR

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

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 3era consolidación en esquemas ATRA+Qt: 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.

PCR (+) en dos determinaciones, proceder a esquema de rescate lo antes posible para evitar una recaída hematológica.

Si la segunda PCR es NEGATIVA, completar el mantenimiento y realizar monitoreo frecuente (cada 2-3 meses) por un adicional de 2 años.

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).

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.

Tratamiento de la recaída

- Si el tratamiento fue ATRA + quimio → ATO + ATRA +/- QMT

Re- inducción: ATO 0,15 mg/Kg/día (máximo 60 días) ± ATRA (dosis habitual) hasta RC.

Consolidación: ATO 2 ciclos (5 días x semana x 5 semanas)

R mol → TAMO.
No R Mol → TALO

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

- Si no se accediera a ATO + ATRA + quimioterapia intensa:

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).

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-TALO), 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.

Recaída SNC

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

Sarcoma granulocítico

Radioterapia - cirugía (según localización) + QT con ARAC

Situaciones especiales

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.

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.

Bibliografía

- Sanz, Miguel, Pier Fenaoux, Tallman M et col. Management of Acute Promyeloctytic 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 promyeloctytic leukemia. BJH. 2016, 172, 841-854.
- Lo Coco F, Avvisatti M, Vignetti M. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL. NEJM. 2013;369(vol 2)-112-121.
- 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.
- Burnnet A, Russell N. Lancet Oncology. 2015; 6:1295-1305.
- Karen A Breen, David Grimwade, Beverley J Hunt. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyeloctytic leukaemia. British Journal of Haematology. 2012;156(1):24-36.
- Breccia M, Latagliata R, Cannella L et al. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyeloctytic leukemia: Association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. Haematologica. 2010;95:853-854
- Ades L, Raffoux E, Chevret S et al: Is AraC required in the treatment of standard risk APL? Long term results of a randomized trial (APL2000 from the French Belgian Swiss APL Group. Blood.2010;116:11 (suppl; abstr13).
- Chendamarai E et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyeloctytic 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 promyeloctytic leukemia. On behalf of the EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) 20 March 2011.
- de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyeloctytic leukemia treated with all trans retinoic acid and idarubicin. Blood. 2008;111(7): 3395-3402.
- Estey E. Newly Diagnosed Acute Promyeloctytic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(20):2743-2749.
- Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Degos L y col. A Randomized Comparison of All Transretinoic Acid (ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA Plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyeloctytic Leukemia. Blood. 1999;94:1192-1200.
- Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K et al: Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyeloctytic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29:2753-2757.
- Jacamo RH, Melo RA, Souto FR et al: Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyeloctytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. Haematologica. 2007;92:1431-1432.
- Gore SD, Gojo I, Sekeres MA et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyeloctytic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1047-53.
- Keyhani M. Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyeloctytic leukemia.

- J Clin Oncol. 2012;30:217.
- Lehmann S, Ravn A, Carlsson L et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: A population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia*. 2011;25:1128-1134.
 - Lengfelder E, Hofmann W K, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;26:433-442.
 - Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al: Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*. 2010;116:3171-3179.
 - Lo-Coco F. ED in APL: tip of the iceberg? *Blood*. 2011;118:1188-1189.
 - Mandelli F, Diverio D, Avvisati G y col. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all trans retinoic acid and idarrubicina (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*. 1997;90:1014-1021.
 - 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.
 - Mahmoudi N. Research on acute promyelocytic leukemia conducted in Iran. *J Clin Oncol*. 2012;30:218.
 - Mi J-Q, Li J-M, Shen S-J and Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. State Key Laboratory for Medical Genomics and Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China. March 2012.
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2012.NCCN.org.
 - Park JH, Qiao B, Panageas KS et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*. 2011;118:1248-1254.
 - Powel BL, Moser B, Stock W y col. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010;116: 3751- 3757.
 - Ravandi F, Estey E et al: Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol*. 2009;27:504-510.
 - 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, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-1891.
 - 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.
 - Sanz MA Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):495-503.
 - Shen ZX, Shi ZZ, Fang J et al: All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:5328-5335.
 - Tallman MS, Altman J K. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(25):5126-5135.
 - Tallman MS, Manji GA. Don't just stand there, do something: Strategies for the prevention of early death in acute promyelocytic leukemia-A commentary. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:173-174.
 - Testi AM et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for treatment of newly Acute Promyelocytic Leukemia (APL) in children. *Blood*. 2005;106:447-453.
 - Tomohiko Kamimura, Toshihiro Miyamoto, Mine Harada, Koichi Akashi. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Science*. 2011;102(11):1929-1937.
 - Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leucemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 111(5): 2505-2515,2008
 - Zhang Li et al. Quantification of PML/RARα 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.

Situaciones especiales



Índice

Sarcoma mieloide.....	425
Embarazo y leucemia.....	425
Leucemia mieloblástica.....	426
Leucemia promielocítica.....	426
Leucemia linfoblástica aguda.....	427
Leucemias de linaje ambiguo.....	427
Leucemias agudas hiperleucocitarias.....	429
Síndrome de lisis tumoral.....	430
Toxicidad por asparaginasa.....	431
Bibliografía.....	432

1. Sarcoma mielóide

El SM, también denominado sarcoma granulocítico, tumor mielóide 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%.

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, orofaríngeo.

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, rhabdomyosarcoma 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.

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.

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 2º y el 3º 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.

- Leucemia mieloblástica

Tratamiento de inducción

- *Citarabina (AraC)*: no recomienda su uso en el 1er. trimestre. La administración en el 2º y 3º 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.

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.

- Leucemia promielocítica

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 2º y el 3º 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.

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.

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.

- Leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento de inducción con las drogas habituales, durante el 1° 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 3° trimestre).

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

La exposición a *corticoides* se relaciona con MC, RCIU, RPM, BPN en el 1° 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 1° 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 1° trimestre, con MC. Se consideraría seguro su uso durante el 2° y 3° trimestre.

El tratamiento con *doxorubicina* 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 1° 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 3° trimestre.

El uso de *6-mercaptopurina* no ha sido relacionado con un aumento del riesgo de MC utilizada durante el 1° 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 1° 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, 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)

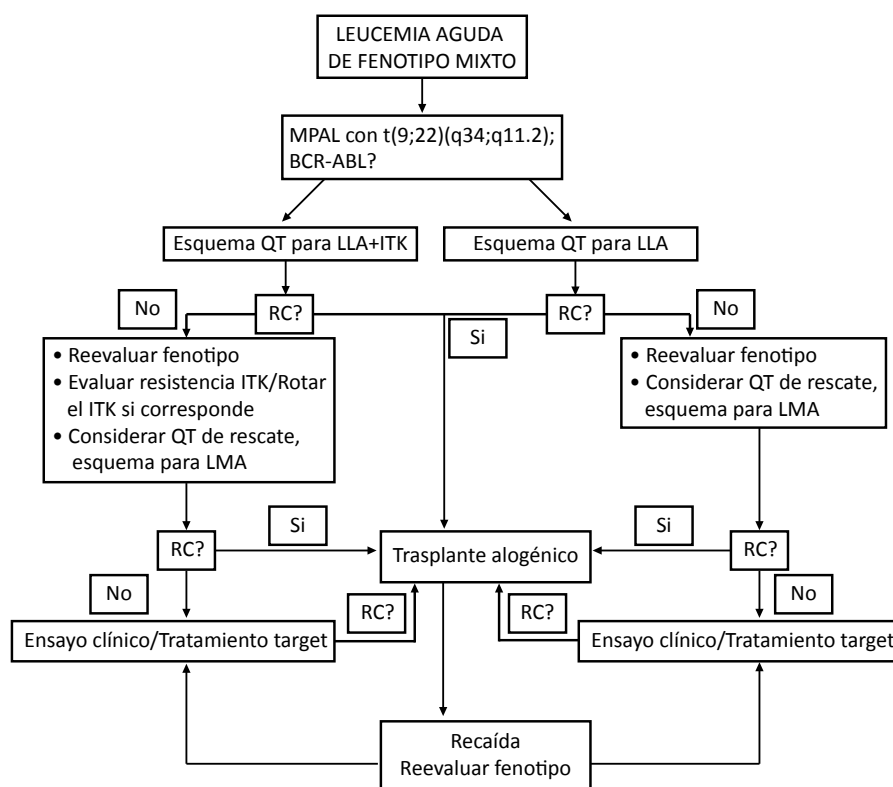
Subtipo
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR/ABL1</i>
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); con rearreglo MLL
Leucemia aguda con fenotipo mixto B/ Mieloide, NOS
Leucemia aguda con fenotipo mixto T/ Mieloide, NOS

Tabla 2. Criterios diagnósticos en leucemias agudas de linaje ambiguo

Línea mieloides	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 o 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, linfocito B o T), es criterio suficiente para MPAL.

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

Figura 1. Algoritmo terapéutico

4. Leucemias agudas hiperleucocitarias

Es el recuento de leucocitos mayor a $100.000/\text{mm}^3$ en LMA y mayor a $300.000/\text{mm}^3$ 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 mielóide) 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 $100.000/mm^3$.
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 $30.000/mm^3$.
- **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 preexistente, quimioterápicos ciclo-específicos, edad avanzada.

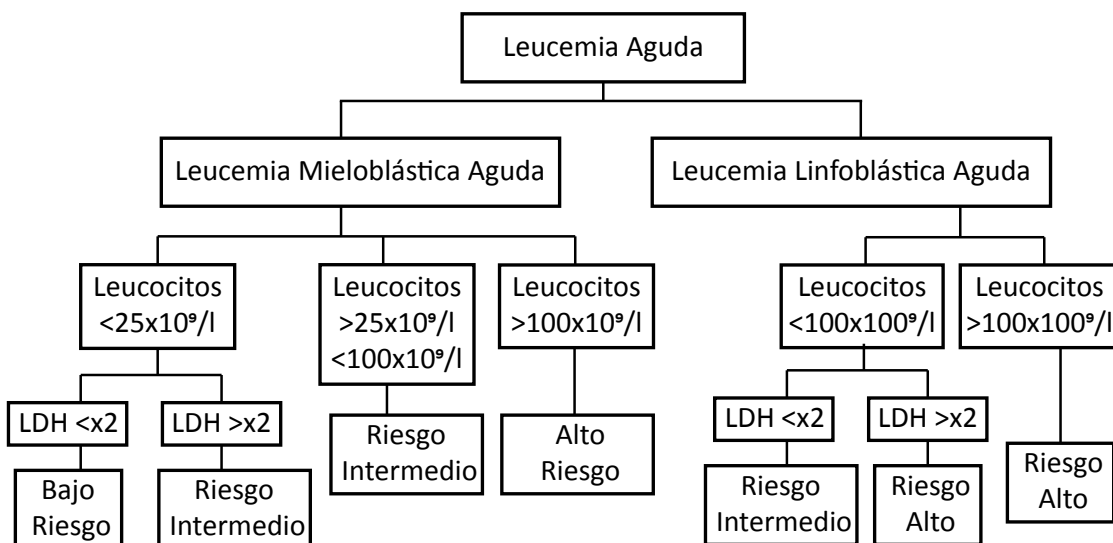
Diagnóstico: de acuerdo a la definición de Cairo-Bishop

-SLT bioquímico

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.

Esquema de evaluación de riesgo de SLT en leucemias agudas

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

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 QT. 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.

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

Asparaginasa <i>E. coli</i>	Asparaginasa <i>Erwinia</i>	Asparaginasa pegilada
Dosis: 6.000 UI/m ² 3 x semana	Dosis: reemplaza cada dosis de Peg-asp por 6 dosis de 10-25.000 UI/m ² 3 x semana*	Dosis: 2-2.500 UI/m ² cada 14 días (Pediatria) 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 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.

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 immunotherapy 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.

