

## Leucemias agudas



### Coordinadoras:

Navickas, Alicia  
alicia.navickas@hospitalelcruce.org

Rivas, María Marta  
mrivas@cas.austral.edu.ar

### Autores:

Agriello, Evangelina  
Belli, Carolina  
Cazap, Nicolás  
Cranco, Santiago  
Dick, Hernán  
Fernández, Isolda  
Ferrari, Luciana  
Funes, María Eugenia  
Giménez Conca, Alberto  
Gómez, Mariela  
González, Jacqueline  
Lang, Cecilia  
Maymo, Daniela  
Mela Osorio, María José  
Moirano, María Mercedes  
Paganini, María Inés  
Pereira, Mariana  
Ramirez, Roxana  
Rapan, Leticia  
Rey, Irene  
Suero, Alejandro  
Wolheim, Diego

### Declaración de conflictos de interés:

María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer y BMS por conceptos de conferencias y de Pfizer por asesorías en las que ha participado. Nicolás Cazap declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Servier y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Astellas y Amgen por concepto de asesorías. Isolda Fernández declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, BMS, Astellas Pharma, Novartis y Pfizer por conferencias en las que ha participado. Luciana Ferrari declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Pfizer y Servier por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. María Eugenia Funes declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias en las que ha participado. Alberto Giménez Conca declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer, Amgen y Abbvie por concepto de conferencias y/o asesorías en las que ha participado. María José Mela Osorio declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Astellas y Bristol por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado. Leticia Rapan declara haber recibido honorarios por parte de AstraZeneca por concepto de actividad educativa en la que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

## Índice

Leucemia linfoblástica aguda .....	399
Linfoma linfoblástico.....	425
Leucemia mieloide aguda .....	431
Leucemia promielocítica aguda .....	457
Situaciones especiales.....	464

*Las categorías de evidencia y consenso de esta guía son, en su mayoría, categoría 2<sup>a</sup> y 1.*

# Leucemia linfoblástica aguda



<b>6MTP:</b>	6-mercaptopurina.
<b>AD</b>	altas dosis.
<b>AloTCPH:</b>	trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.
<b>AutoTCPH:</b>	autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
<b>AraC:</b>	citarabina.
<b>AYA:</b>	adolescentes y adultos jóvenes.
<b>BMO:</b>	biopsia de médula ósea.
<b>CFM:</b>	citometría de flujo multiparamétrica.
<b>CID:</b>	coagulación intravascular diseminada.
<b>CTG:</b>	estudio citogenético.
<b>DNR:</b>	daunorrubicina.
<b>ERM:</b>	enfermedad residual medible
<b>FISH:</b>	inmunofluorescencia in situ.
<b>GO:</b>	gemtuzumab ozogamicin.
<b>IDA:</b>	idarrubicina.
<b>IT:</b>	intratecal.
<b>ITK:</b>	inhibidores de tirosina kinasa.
<b>LA:</b>	leucemias agudas.
<b>LCR:</b>	líquido céfalo raquídeo.
<b>LLA:</b>	leucemia linfooblástica aguda.
<b>LLB:</b>	linfoma linfooblástico.
<b>LMA:</b>	leucemia mieloblástica.
<b>LMC:</b>	leucemia mieloide crónica.
<b>MC:</b>	malformaciones congénitas.
<b>MO:</b>	médula ósea.
<b>MPAL:</b>	leucemias de linaje ambiguo.
<b>MTT:</b>	mitoxantrona.
<b>MTX:</b>	metotrexato.
<b>NOS:</b>	no especificado de otra manera.
<b>OMS:</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>PAMO:</b>	punción aspiración de médula ósea.
<b>Ph-:</b>	Philadelphia negativa.
<b>Ph+:</b>	Philadelphia positiva.
<b>PL:</b>	punción lumbar.
<b>PS:</b>	performance status.
<b>QT:</b>	quimioterapia.
<b>RC:</b>	remisión completa.
<b>RC1:</b>	primera remisión completa.
<b>RCi:</b>	respuesta incompleta.
<b>RIC:</b>	condicionamiento de intensidad reducida.
<b>RMC:</b>	respuesta molecular completa.
<b>RMM:</b>	respuesta molecular mayor.
<b>RMN:</b>	resonancia magnética nuclear.
<b>Rmol:</b>	remisión molecular.
<b>RT-PCR:</b>	reacción de la polimerasa cualitativa.
<b>qRT-PCR:</b>	reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.
<b>RR:</b>	riesgo de recaída.
<b>R/R:</b>	recaído/refractario.
<b>RT:</b>	radioterapia.
<b>Rx:</b>	radiografía.
<b>SDC:</b>	síndrome de diferenciación celular.
<b>SG:</b>	supervivencia global.

<b>SLC:</b>	síndrome de liberación de citoquinas.
<b>SLE:</b>	supervivencia libre de eventos.
<b>SLL:</b>	supervivencia libre de leucemia.
<b>SLP:</b>	supervivencia libre de progresión.
<b>SLR:</b>	supervivencia libre de recaída.
<b>SLT:</b>	síndrome de lisis tumoral.
<b>SNC:</b>	sistema nervioso central.
<b>SP:</b>	sangre periférica.
<b>TAC:</b>	tomografía axial computada.
<b>TMCPH:</b>	trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.
<b>VO:</b>	vía oral.

## I. Introducción

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

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

La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en el grupo pediátrico han alcanzado cifras muy favorables de alrededor del 90% en comparación a datos históricos en adultos del 30-40%. Sin embargo, en los últimos años con la utilización de protocolos tipo pediátricos en adolescentes y adultos jóvenes (AYA 15-39/40 años), han mejorado las sobrevividas llegando al 75% a 2-5 años con algunos protocolos de tratamiento.

**Tabla1.** Clasificación OMS. Revisión 2022 de leucemias agudas linfoblástica

OMS 5 <sup>ta</sup> edición 2022	OMS 4 <sup>ta</sup> edición 2016
Leucemia/Linfoma linfoblástico B tipo NOS	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con alta hiperdiploidía	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con hipodiploidía	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con iAMP21	Sin cambios
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>BCR::ABL1</i>	Leucemia/linfoma linfoblástico B con <i>t(9;22)(q34;q11.2)</i> ; <i>BCR-ABL1</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características <i>BCR::ABL1</i> similar	Leucemia/Linfoma linfoblástico B, <i>BCR-ABL1</i> similar
Leucemia/ Linfoma linfoblástico B con rearrreglo de <i>KMT2A</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con <i>t(v;11q23.3)</i> ; <i>KMT2A</i> rearrreglado
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>ETV6::RUNX1</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con <i>t(12;21)(p13.2;q22.1)</i> ; <i>ETV6-RUNX1</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con características <i>ETV6::RUNX1</i> similar	No incluido
Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con fusión <i>TCF3::PBX1</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B con <i>t(1;19)(q23;p13.3)</i> ; <i>TCF3-PBX1</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>IGH::IL3</i>	Leucemia/Linfoma linfoblástico B <i>t(5;14)(q31.1;q32.1)</i> ; <i>IGH/IL3</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con fusión <i>TCF3::HLF</i>	No incluido
Leucemia/Linfoma linfoblástico B con otras anomalías genéticas no definidas	Sin cambios
Leucemia/linfoma linfoblástico T, NOS	Leucemia/linfoma linfoblástico T

Leucemia/Linfoma linfoblástico precursor temprano T	Leucemia/Linfoma linfoblástico Early T
Entidad eliminada	Leucemia/Linfoma linfoblástico NK

Cuadro modificado de la 5ta edición de la OMS de leucemias agudas

**Tabla 2.** Clasificación ICC 2022 de leucemias agudas

Leucemia linfoblástica aguda B (LLA B)	Leucemia linfoblástica T (LLA T)
LLA B con anomalías genéticas recurrentes	LLA precursor temprano T con activación de BCL11B
LLa B con t(9-22) (q34.1;q11.2) / BCR -ABL: - Con compromiso sólo linfoide - Con compromiso multilinaje	LLA T precursor temprano NOS
LLA B con t(v;11q23) /KMT2A rearrreglado	LLA T NOS
LLA B con t(12;21) (p13.2;q22.1)/ETV6::RUNX1	Entidades provisorias de LLA T (con alteraciones diferentes a el rearreglo de BCL11B) - BCL11B activado - TAL1/2R - TLX1-R - TLX3-R - LMO1/2-R - NKX 2-R - SP11-R - BHL-H, OTRAS.
LLA B hiperdiploide	Entidad provisorias: LLA NK
LLA B con hiperdiploidía baja	
LLA B casi haploide	
LLA B con t(5;14) (q31.1;q32.3)/IL3::IGH	
LLA B con t(1;19)(q23.3;p13.3)/TCF3::PBX1	
LLA B BCR - ABL1 Símil: - Rearreglos tipo ABL1 - Activación JAK -STAT - NOS	
LLA B con iAMP21	
LLA B con reordenamiento del MYC	
LLA B con reordenamiento de DUX4	
LLA B con reordenamiento de MEF2D	
LLA B con reordenamiento de ZNF384	
LLA B con reordenamiento de NUTM1	
LLA B con reordenamiento de HLF	
LLA B con UBTF:ATXN7L3/PAN3,CDX2 ("CDX2/UBTF")	
LLA B con IKZF1 N159Y	
LLA B con PAX5 P80R	
Entidades provisorias de LLA B con: ETV6::RUNX1-símil Con PAX5 alterado Con mutación ZEB2 (p.H1038R) / IGH::CEBPE ZNF384-símil KMT2A-símil	

## Evaluación clínica y diagnóstico

- » **Cuadro clínico:** anemia, sangrados, fiebre, dolores óseos (frecuentes en pediatría), hepatoesplenomegalia, adenomegalias y síntomas neurológicos.
- » **Hemograma completo y frotis de sangre periférica (SP).**
- » **Punción aspiración de médula ósea (PAMO).**
  - Morfología y citoquímica: extendidos de médula ósea (MO) con tinción May-Grünwald-Giemsa. Los linfoblastos muestran positividad frecuente ante la reacción de P.A.S con patrones de gránulos finos o gruesos, en bloque o lacunar y negatividad para la mieloperoxidasa, cloroacetoesferasa y sudan black.
  - Inmunofenotipo.
  - Estudios citogenéticos.
  - Estudios moleculares.
- » **Biopsia de médula ósea (BMO).** En caso de no obtener MO (aspirado seco) o MO no representativa, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y realizar los estudios morfológicos.
- » Para el resto de las técnicas (citometría de flujo, citogenética convencional, hibridación fluorescente in situ (FISH), biología molecular), si hay blastos en número significativo (>20%), se pueden evaluar en SP.
- » **Evaluación de hemostasia:** APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD, PDF y ATIII (dosar ATIII si es posible previo al uso de asparaginasa).
- » **Evaluación química general:** LDH, uricemia, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma, ionograma, proteinograma, Ca, P, serologías pre-transfusionales, grupo y factor. Test de embarazo en mujer en edad fértil.
- » **Evaluación del líquido céfalo raquídeo (LCR):** examen fisicoquímico, citológico y citometría de flujo.
- » **Examen de fondo de ojo.**
- » **Estudio por imágenes**
  - **Radiografía (Rx) / Tomografía (TAC) de tórax y senos paranasales.**
  - **Ecografía abdomino-pelviana y testicular:** según semiología.
  - **Ecocardiograma:** fracción eyección ventricular izquierda.
  - **TAC/Resonancia magnética (RMN) cerebro:** en caso de signos-síntomas neurológicos, con LCR positivo considerar realizar.
  - **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.

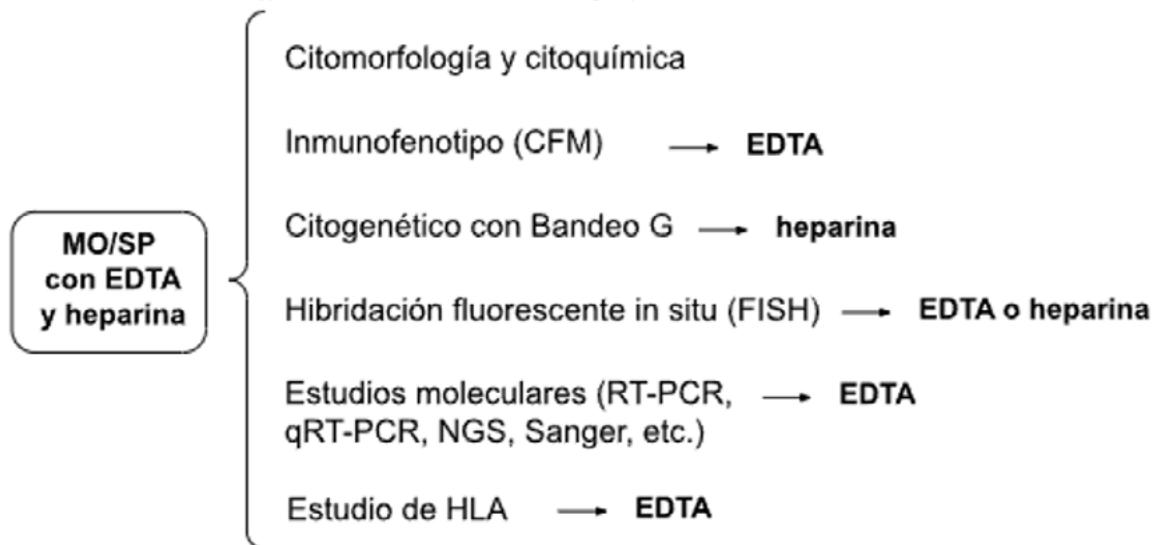
### Recordar siempre:

- 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

**El recuento de blastos en MO o SP requerido para el diagnóstico es >20% (OMS 2022).**

## II. Caracterización inmunofenotípica y genética

La caracterización del perfil biológico de la leucemia es fundamental para el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, y debe ser determinada al momento del diagnóstico. Por esta razón es indispensable disponer de muestras de MO y/o SP con EDTA y heparina para la realización de todas las técnicas requeridas en esta instancia (ver figura 1).

**Figura 1.** Técnicas de estudio y optimización de la muestra

**a) Inmunofenotipo en SP o MO por citometría de flujo multiparamétrica (CFM).** Permite definir el linaje celular comprometido al diagnóstico y, posteriormente, es una de las técnicas más usadas para la detección y cuantificación de enfermedad residual medible (ERM).

Se utilizan combinaciones de anticuerpos monoclonales que identifican proteínas evaluadas en simultáneo en citómetros de flujo de >8 colores (fluorescencias) (Tabla 2). En todos los casos de LLA B se sugiere evaluar expresión de CRLF2 al diagnóstico para tamizaje de fenotipo asociado a genotipo Phi símil.

**Tabla 2.1.** Panel inicial (Euroflow) Leucemias

CyMPO	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	mCD3	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
<b>Precursor</b> BCD19(+) CD22(+) CD79a(+)HLA-DR(+)	ProB	CD10(-), CD34(++), CD20(-), TdT (++), CD38(++), CD81(++)	NG2,(7.1),CD15 CD65, índice ADN	t(v;11q23.3)/ rearrreglos deKM- T2A(MLL)
	Común	CD10(+++), CD34(++), CD20(-/+) Cadena μ (-), TdT (++), CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD11b, CD9, CD13, CD33, CD52, CD24, CD21, índice ADN	t(9;22)(q34.1; q11.2)/ BCR::ABL1; t(12;21)(p13.2; q22.1)/ ETV6::RUNX1; Hiperdiploide Hipodiploide
	PreB	CD10(+) CD34(-) CD20(+), cadena μ + TdT++ CD38(++), CD81(++)	CD58, CD123, CD66c, CD38, CD81, CD11b, CD9, CD13, CD332 CD24, CD21, índice ADN	t(1;19)(q23; p13.3)/ TCF3::PBX1/ TCF3::HLF
<b>Madura B</b> (ver sección linfomas)	CD20(++) TdT (-) CD10(+) CD34(-) K (+) o λ (+),CD38(++), CD81(++)		CD43, CD95, IGM,	Rearreglos 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
<b>Precursor T CD7(++)</b> CD3c (+) CD3m (-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-), CD5(-), CD8(-), CD4(-), TdT(++), CD34(+/-)	CD44, CD127, CD10, C- D45RA, 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 C- D8(+), CD1a(-), mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (TIII)	CD1a (+), CD34(-), CD4(+), CD8(+), CD3m (+)	
<b>Madura T (TIV)</b> CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m (+), CD1a (-), TCR $\alpha\beta$ (+) o TCR $\gamma\delta$ (+)	

**Ploidía:** es el estudio del índice de ADN por citometría de flujo, que permite clasificar a los pacientes en los siguientes grupos con implicancia pronóstica:

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía, incluye haploides)
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (hiperdiploidía baja)
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (hiperdiploidía alta)
- >1,44: mayor a 67 cromosomas, incluye triploides y tetraploides.

En aquellos casos en los que se haya detectado una hiperdiploidía alta, 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).

#### a) Perfil citogenético-molecular

La determinación del perfil genético es indispensable para la estratificación de riesgo, lo que determina además la conducta terapéutica. También permite en el caso de ciertas anomalías, que sean utilizadas para el seguimiento de la ERM. En la tabla 5 se presentan las principales recomendaciones para el estudio de pacientes con LLA B y T al diagnóstico. Con fines prácticos la figura 2 muestra algoritmo sugerido para guiar el estudio de la LLA B. Además, las alteraciones citogenéticas y moleculares en muchas oportunidades, tienen correlato con el inmunofenotipo y con la edad. Tabla 6.

**Tabla 5.** Estudios citogenéticos/moleculares en LLA B y T.

Recomendaciones LLA-B	
Estudio citogenético con bandeado G	
<b>Estudios moleculares Mandatorios (FISH/RT-PCR)</b>	Rearreglo BCR::ABL1 (FISH detecta todos los transcritos, por RT-PCR considerar estudio de isoformas p190 y p210). Identificación del transcrito (p190 o p210) para el seguimiento de la ERM.
	Rearreglos del gen KMT2A (MLL)*.
	<i>Rearreglos del gen CRLF2 cuando hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo</i> ¶.
<b>Estudios moleculares Opcionales (FISH/RT-PCR)</b>	Rearreglo TCF3::HLF o rearreglos del gen TCF3 (E2A)(detecta TCF3::HLF y TCF3::PBX1) #. Imperativo en pediatría.
	Rearreglo ETV6::RUNX1. Imperativo en pediatría. Permite evaluar iAMP21 (amplificación es del gen RUNX1).
	Rearreglos del gen IGH (Rearreglo IL3::IGH en LLA B con hipereosinofilia).

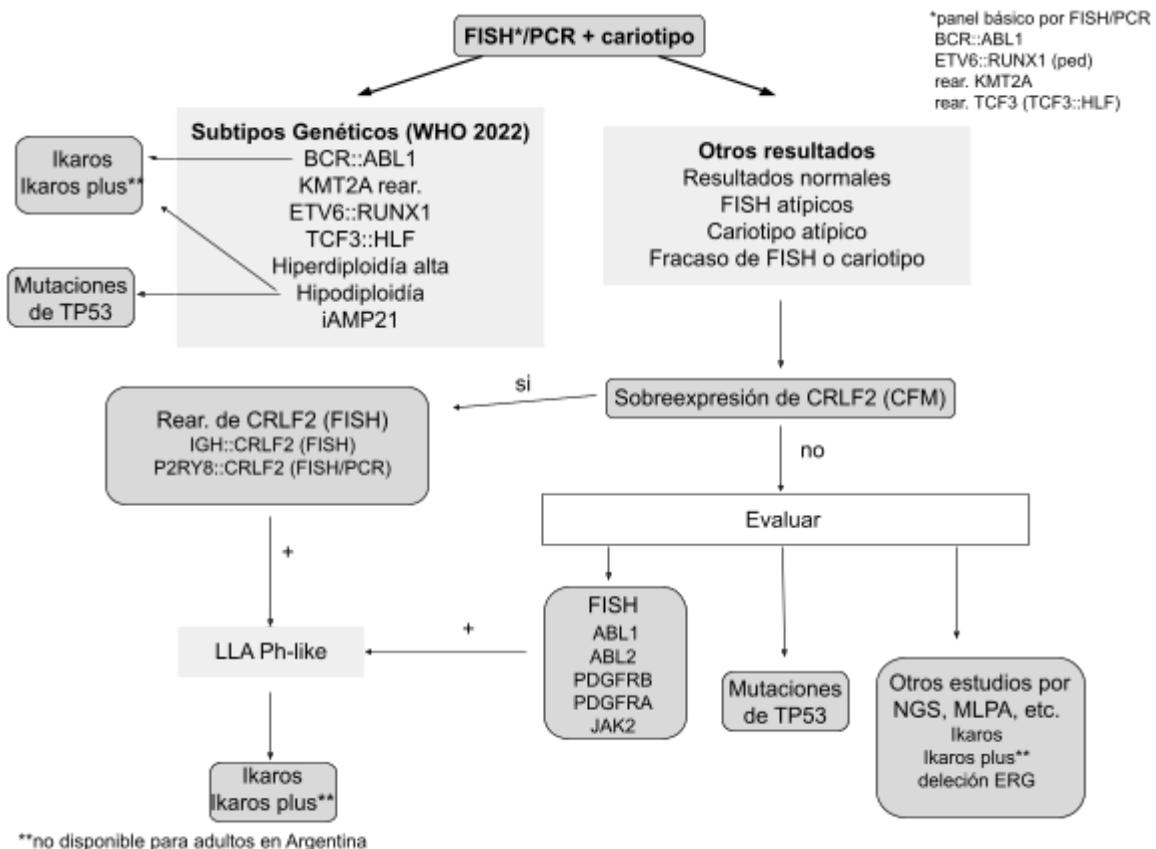
<b>Perfil Ph <i>similar</i></b> <b>(FISH/RT-PCR MLPA)</b>	Rearreglos de genes de fusión que involucren a CRLF2, ABL1, ABL2, PDGFRB, PDGFRB y JAK2. Evaluación de mutaciones que involucren a: FLT3, IL7R, SH2B3, JAK1, JAK3 y JAK2 (en combinación con genes de fusión de CRLF2).
De no poder llevar a cabo estos estudios al diagnóstico tener especial consideración en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento inicial o que recaigan tempranamente.	
<b>Estudios moleculares opcionales</b> <b>(Secuenciación)</b>	Mutaciones de TP53: considerar especialmente en LLA hipodiploides, recaídas o con rearreglos del gen MYC.
<b>RECOMENDACIONES LLA-T</b>	
<b>Estudio citogenético con bandejo G</b>	
<b>Estudios moleculares imperativos</b> <b>(FISH/RT-PCR)</b>	Rearreglo BCR::ABL1 (FISH detecta todos los transcritos, por RT-PCR considerar estudio de isoformas p190 y p210). Identificación del transcrito (p190 o p210) para el seguimiento de la ERM.
	Rearreglo SIL::TAL1 (permite el seguimiento de la ERM)
<b>Estudios moleculares opcionales</b> <b>(Secuenciación)</b>	Mutaciones de TP53: considerar especialmente en LLA hipodiploides y recaídas.

\* asociado a LLA pro-B

# asociado a LLA pre-B, mandatorio en pediatría.

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

**Figura 2.** Algoritmo sugerido para el estudio genético/molecular en LLA B



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

Riesgo	Citogenético	Rearreglo genético	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
<b>Bajo</b>	Hiperdiploidía alta (51-65 cr)	-	B	7%	25%
	t(12;21)(p13;q22) (criptica)	ETV6::RUNX1	B común, pre-B	2%	22%
	t(1;7)(p32;q35) y t(1;14)(p32;q11),y deleción intersticial de1p32	Desregulación del gen TAL1	T	12%	7%
<b>Bajo/ Intermedio</b>	t(1;19)(q23;p13.3)	TCF3::PBX1	Pre-B	3%	6%
<b>Alto</b>	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39 cr)	-	B	2%	1%
	Cariotipos casi triploides (60-68 cr)	-	B	Aumenta con la edad	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr)	-	B	Aumenta con la edad	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	BCR::ABL1	B (raro T)	25%	2%-4%
	t(4;11)(q21;q23.3) y otros rearreglos del 1q23	KMT2A (MLL)	Pro-B (raroT)	8%	5% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	IL3::IGH	B (con eosinofilia)	<1%	<1%
	Alt. del brazo largo del cromosoma 21	iAMP21 (amplificación es de RUNX1)	B común, pre-B	<1%	2%(~9años)
	t(17;19)(q22;p13)	TCF3::HLF	Pre-B	<1%	<1%
	---	Ph-símil (BCR::ABL1-símil) CRLF2, ABL1, ABL2, PDGFRB, PDGFRA, JAK	B	10%-30% (25% en AYA)	5-10%
	Alteraciones en 17p	Mutaciones de TP53	B y T	15% en B y 7% en T (91% en hipodiploides, rMYC y recaídas)	2-3% (30-40% en recaídas)
t(5;14)(q35;q32)	TLX3::BCL11B	T	1%	3%	

Importante: considerar, siempre que sea posible, la posibilidad de conservar muestra para estudios moleculares adicionales.

## LLA en adultos

### A- Factores de RIESGO ALTO (AR) 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/mm<sup>3</sup> en B y > a 100.000/mm<sup>3</sup> en T
3. Inmunofenotipo: pro-B, early-T, inmunofenotipo T (salvo cortical)

4. Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo (Tabla 6).
5. Compromiso de SNC (en algunos protocolos).
6. Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm<sup>3</sup> 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<sup>-4</sup>) (entre la semana 6-20 de acuerdo con el protocolo).

## B- Tratamiento

Se utilizan tratamientos basados en esquemas tipo BFM o el esquema Hyper CVAD-ADMTX-AraC (Tabla 7).

**Tabla 7.** Enfoque terapéutico en LLA Ph (-)

LLA Ph (-)	15-39/40 años (AYA)		Poliqumioterapia (poliQT) intensiva * • BFM • Hyper-CVAD
	≥ 40	≤ 60/65 o sin comorbilidades (apto)	Poli QT intensiva* • BFM • Hyper-CVAD
		> 60/65 y/o con comorbilidades severas (no apto)	Poli QT/ tratamiento NO intensivo • Vincristina + prednisona • Prednisona, vincristina, metotrexato, y 6-MP (POMP) • Regímenes basado en BFM • Mini HyperCVAD • HyperCVAD con dosis reducida ARAC 1 g/m <sup>2</sup>

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

### Iniciar estudio HLA tempranamente

Conocer tempranamente si el paciente cuenta con donante histoiéntico.

### Profilaxis del SNC

Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC

## 1. Adultos (< 60/65 años) Ph-

En general los tratamientos se dividen en fases que incluyen (esquemas tipo BFM) 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.

Los pacientes sin factores de mal pronóstico se definen como riesgo estándar (RS) y generalmente se excluyen de la intensificación y del tratamiento con Alo TCPH alogénico en la primera RC. Este último procedimiento se reserva a los casos pertenecientes al grupo AR, según la definición de riesgo adoptada por cada protocolo de tratamiento y grupo de estudio (ver tabla 2), para superar la alta probabilidad de recidiva asociada a la quimioterapia sola. Sin embargo, según el diseño exacto del protocolo, los pacientes AYA seleccionados con características intermedias/AR pueden tratarse con quimioterapia intensiva más regímenes de mantenimiento sin alo TCPH alogénico en la primera RC.

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 (PETHEMA964, GRAALL2003/5, DFCI-01-175, DFCI-00-01, CCG18817, CALGB10403, GMALL 07/03, GATLA LLA2020).

En las leucemias ph similar, aunque todavía no existe ningún tratamiento específico aprobado, determinadas alteraciones podrían ser utilizadas como blancos moleculares. En este aspecto, se pueden subdividir en tres subgrupos: 1) aberraciones que provocan desregulación de quinasas (PDGFRB, ABL1, ABL2, CSF1R) que podrían responder a los inhibidores de tirosina quinasas (ITK); 2) aberraciones o mutaciones en los receptores de citoquinas que activan la vía JAK/STAT (rCRLF2, EPOR, JAK, RAS) que podrían responder a inhibidores de JAK; y 3) alteraciones que podrían responder a otros inhibidores como anti FLT3.

**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 quimioterapia (poliQT) basados con esquemas de inducción con 4 o 5 drogas seguidos de intensificación con poli quimioterapia (consolidación /mantenimiento) (CALGB 8811, HyperCVAD MRC UKALL XII/ECOG1993) es un enfoque adecuado.

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

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

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

## **2. Adultos > 60/65 años Ph-**

Estos pacientes se caracterizan por tener alta incidencia de factores genéticos y moleculares de mal pronóstico, mala tolerancia a la quimioterapia con menor probabilidad de obtener RC (14-40%) SG a 3 años de 12 %. La edad por sí misma no es un parámetro suficiente para elegir tratamiento. La decisión terapéutica en cuanto a la intensidad del tratamiento en los distintos grupos etarios, dependerán del estado funcional, puntaje de comorbilidades y evaluación geriátrica completa, permitiendo la clasificación de los pacientes en “aptos” o “no aptos” para tratamientos intensivos.

El uso de protocolos clásicos de quimioterapia intensiva mostró tasas bajas de RC (40 -81%) con tasas altas de mortalidad temprana (23%) y corta SG (3-29 meses)

El empleo de esquemas de 1ª línea diseñados para este grupo etario 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 mejor tolerada, permitiendo la incorporación de asparaginasa, MTX y Ara-C en consolidación, aunque los resultados en sobrevida a largo plazo continúan siendo pobres. La incorporación de anticuerpos conjugados o biespecíficos en estudios fase 2 (inotuzumab/ blinatumumab) como monodroga o asociados a esquemas de quimioterapia de baja intensidad en primera línea (INO/mini hyperCVAD/Blina/ INITIAL 1/ SWOG1318/EWALL INO), mejoraron los resultados históricos con baja toxicidad y buena tolerancia, abriendo una posible estrategia terapéutica libre de quimioterapia o asociados a QT de baja intensidad para este grupo. Estas estrategias no se encuentran aprobadas en la Argentina.

**Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos tipo BFM modificados para adultos añosos con dosis reducidas de antraciclinas, evitar dosis de asparaginasa en inducción. Otra opción de esquema terapéutico es el miniHyperCVAD.**

**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, con pronóstico adverso dado por la presencia de la traslocación (9;22) con el reordenamiento bcr-abl. 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, coexpresión de marcadores mieloides, leucocitosis y compromiso del SNC.

De acuerdo al punto de ruptura del gen BCR pueden presentarse distintas isoformas: p190 (m-bcr) en 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.

Es muy frecuente la presencia de deleciones de IKZF1, asociadas inicialmente con mal pronóstico. Sin embargo, actualmente se sabe que es la presencia de las alteraciones denominadas IKZF1plus (IKZF1 + otras deleciones de CDKN2A/B y/o PAX5 u otras) las que conllevan un peor pronóstico, con mayor riesgo de recaída. 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 a las tres primeras, con pronóstico desfavorable. Las respuestas al tratamiento de la LLA Ph+ han cambiado considerablemente en los últimos 10 años. La incorporación de los ITK, ha mejorado drásticamente las sobrevividas. En adultos, el agregado de imatinib al esquema HiperCVAD o esquemas tipo BFM, logran tasas de RC del 93% y SG a 5 años de 43%. Posteriormente, los resultados a largo plazo y la penetrancia a SNC con tratamientos de QT + dasatinib parecen ser mejores (SG a 3 años de 69%) que aquéllos con imatinib. Sin embargo, en adultos, no existen trabajos prospectivos comparativos entre ambas drogas. El MDACC, con la combinación de ponatinib e HyperCVAD, ha reportado SLE y SG a 5 años de 68 y 75% y aún mejores resultados se han visto con el protocolo español PONALFIL (ponatinib + esquema tipo BFM y AloTCPh en 1° línea) con SLE y SG a 3 años de 70 y 97% respectivamente. En Argentina el uso de ponatinib en primera línea no se encuentra aprobado (a excepción de crisis blásticas linfoides o cualquier LLA T315I+).

El AloTCPh sigue siendo indicación de consolidación en primera línea. Sin embargo, se discute en algún subgrupo de pacientes con buena respuesta (remisión molecular completa a 3 meses). En la actualidad, la incorporación de nuevas drogas y esquemas libres de QT parecen estar marcando un nuevo rumbo en la terapéutica. El desafío principal sigue siendo la recaída de la enfermedad, por ello los esfuerzos parecen centrarse en la utilización de esquemas que la erradiquen tempranamente. El grupo italiano diseñó el ensayo D-ALBA, que combina corticoides a altas dosis y dasatinib durante 85 días, seguido de 2-5 ciclos de blinatumomab y terapia intratecal, obteniendo SLL y SG a 3 años de 71 y 80%. El MDACC en el estudio fase II con ponatinib y blinatumomab y terapia intratecal, obtuvo hasta su última actualización tasas RMC del 85%, SLE y SG estimadas a 2 años de 93%. En la Argentina no se encuentra aprobado en primera línea el uso de blinatumomab. La tabla 8 resumen los principales tratamientos recomendados según edad.

**Tabla 8.** Tratamiento en LLA Ph (+)

Paciente	Inducción	Consolidación
<b>Ph (+) 15-39 años</b> <b>Ph (+) 40-65 años sin comorbilidades</b>	1. ITK* + BFM régimen 2. ITK + Hyper-CVAD 3. Ensayo clínico	AloTCPh + mantenimiento con ITK Sin donante: ITK y QT+ ITK mantenimiento
<b>Ph (+) mayores de 65 años o con comorbilidades</b>	1. ITK + corticoides 2. ITK + vincristina + dexametasona 3. ITK + BFM régimen 4. ITK + mini-Hyper CVAD 5. Ensayo clínico	Continuar tratamiento + mantenimiento con ITK) • Pulsos mensuales de vincristina/prednisona (durante 2–3 años). Puede incluir metotrexato semanal + 6-MP diario según tolerancia. Se desconoce la duración óptima de ITK

Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2023

\*ITK: inhibidor de tirosina kinasa

Las recaídas e incluso las recaídas moleculares se asocian, en gran parte, a la aparición de mutaciones puntuales en el dominio quinasa de BCR::ABL1. La mutación más frecuente es la T315I. Existen alrededor de 100 mutaciones resistentes al imatinib. Por el contrario, existe sólo un número pequeño de mutaciones resistentes a ITK de 2ª generación (ITK2G). Los tratamientos secuenciales con diferentes ITK favorecerían las mutaciones “compound”, que son aquellas con más de una mutación en la misma molécula de BCR::ABL1. Estas mutaciones “compound” suelen ser resistentes al imatinib y también a los ITK2G; incluso también a ponatinib.

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

**Tabla 9.** Opciones terapéuticas basadas en el perfil mutacional de BCR::ABL1

Terapia	Contraindicada cuando la siguiente mutación se encuentra presente
Bosutinib	T315I, V299L, G250E, or F317L <sup>y</sup>
Dasatinib	T315I/A, F317L/V/I/C, or V299L
Nilotinib	T315I, Y253H, E255K/V, or F359V/C/I or G250E
Ponatinib	Ninguna

*Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2023*

### 3- Evaluación del tratamiento y seguimiento

La enfermedad residual medible es el factor pronóstico independiente de mayor importancia en la LLA. Los métodos usados para la cuantificación de ERM son: 1) CFM a  $\geq 8$  colores, 2) PCR en tiempo real (qRT-PCR) o *Next Generation Sequencing* (NGS) de los reordenamientos de inmunoglobulinas o genes del receptor de células T (IG/TR), y 3) qRT-PCR de genes de fusión.

*Next Generation Flow* (NGF) es la citometría de flujo que utiliza nuevas estrategias de alta sensibilidad basadas en procedimientos completamente estandarizados propuestos por el grupo Euroflow, las cuales son aplicables a  $\geq 98\%$  de los pacientes y logran una sensibilidad similar a la qRT-PCR.

**Figura 3.** Diagrama esquemático para la detección de ERM.



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

En paciente con LLA Ph+, a pesar de que la detección de la ERM puede ser realizada por citometría de flujo, la mayoría de los estudios coinciden en que la detección molecular por PCR cuantitativa (qRT-PCR) de BCR::ABL1 tiene sensibilidad y especificidad mayores.

Sin embargo, hoy en día se está considerando que la evaluación de ERM sobre la base del reordenamiento del gen del receptor de inmunoglobulina (IG) podría ser más confiable y con mayor poder de discriminación para el riesgo de recaída que la qRT-PCR de BCR::ABL1.

De todos modos, en la Argentina en pacientes adultos no existe disponibilidad para la realización de PCR ni NGS para el reordenamiento del gen del receptor de IG.

Para el monitoreo por qRT-PCR de BCR::ABL1 p190 y p210 la muestra de elección es MO con EDTA. Es importante que el estudio sea realizado por laboratorios estandarizados. En los últimos años, ha cobrado fundamental importancia la obtención de la RMC a los tres meses del tratamiento de primera línea como predictor de SG.

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 MO cada 3 meses. El LCR se controla con cada quimioterapia IT según la frecuencia establecida por protocolo.

Los controles posteriores a la finalización del mantenimiento pueden no estar estandarizados en frecuencia y duración.

Se recomienda seguimiento clínico y evaluación de eventuales toxicidades tardías secundarias al tratamiento.

#### 4. LLA recaída/refractaria(R/R) del adulto

En adultos la LLA recaída/refractaria suele tener un pronóstico muy ominoso con sobrevividas a 5 años < 10%. La estrategia terapéutica es lograr la RC, idealmente con ERM negativa y consolidar la respuesta con AloTCHP.

Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescates son de alrededor del 20 al 45% y son, en general, no duraderas con un enfoque de QT sola. Sin embargo, se puede alcanzar una supervivencia a largo plazo con AloTCHP.

Los factores pronóstico en pacientes recaídos incluyen la duración de la RC1, el sitio de recaída, 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 (>2 años desde la IRC), 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. Existen criterios diagnósticos para cada tipo de recaída, detallados en Tabla 10.

**Tabla 10.** Criterios diagnósticos según tipo de recaída

Tipos de Recaídas	Criterios Diagnósticos
MO aislada	1. Linfoblastos $\geq$ 25% de las células nucleadas de la MO
SNC aislado	2. Células > 5/ $\mu$ L en LCR & morfología ambigua en el preparado de citospin 3. Masa intracerebral en la TC/RMN y/o linfoblastos en el LCR: Biopsia si fuera necesario para el Dx
Testicular aislada	4. Agrandamiento testicular uni/bilateral (volumen testicular > 2 desvíos estándar medido con el orquidómetro de Prader): El diagnóstico deberá ser confirmado por la biopsia, si fuera necesario
Otras localizaciones extramedulares aisladas	5. Biopsia si fuera necesario para el Dx
Combinada	6. Compromiso simultáneo de 2 o más localizaciones 7. MO con infiltración de > 5% linfoblastos + un sitio extramedular

Entre las opciones de tratamiento de rescate, esquemas como FLAG-IDA producen tasas de respuesta de 39% a 83%, pero con medianas de SLLy SG de 6 (3-38) y 4.5 (1-38) meses respectivamente. Con AloTCHP

la mediana de SLL mejora a 10 meses (7-38).

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

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% (IC954-16%). 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.

El agregado de bortezomib a esquemas de rescate ha demostrado aumentar la tasa de respuesta con impacto en SG, principalmente en pacientes con LLA T y con enfermedad extramedular. Si bien se utiliza ampliamente en la Argentina en el tratamiento del mieloma múltiple, la indicación de este fármaco para el tratamiento en LLA recaída refractaria no está aprobada por el ANMAT

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 una molécula biespecífica contra CD3 y CD19 que genera la destrucción de los blastos por medio de los linfocitos T citotóxicos. Se encuentra aprobado por la FDA, EMA y ANMAT para pacientes con LLA de precursores B, CD19 positivo R/R (estudio TOWER) o en primera o segunda remisión completa con ERM igual o superior al 0,1% (estudio BLAST). En pacientes RR la tasa de RC con o sin recuperación hematológica fue del 44%, con una mediana de SG de 7,7 meses. Se recomienda citorreducción con dexametasona, ciclofosfamida o vincristina, ya que reduciría la incidencia e intensidad de efectos adversos.

En los pacientes con ERM, con una mediana de seguimiento de 59.8 meses, la mediana de SG fue de 36.5 meses (95% IC: 22.0–NA).

De acuerdo al estudio ALCANTARA es efectivo en LLA Ph+ R/R como monoterapia.

En esta situación la combinación blinatumomab con ITK (dasatinib - ponatinib) parece ser efectiva.

Un estudio fase 2 del MDACC donde se combina blinatumomab + ponatinib en pacientes con LLA Ph+ arroja resultados de SLE 2 años: 33% y SG 2 años: 42%.

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.

El **inotuzumab ozogamicina (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 vs QT intensiva estándar logró una tasa de RC significativamente mayor (80,7% vs 29,4%,  $p<0,001$ ). Aunque no se cumplió el objetivo primario de SG, hubo significancia (SG 2 años 22.8 vs 10 meses, HR 0.77,  $p=0.04$ ). Se encuentra aprobada para pacientes R/R CD22(+) por la FDA, EMA y ANMAT. Se recomienda citorreducción si linfoblastos circulantes  $\geq 10.000/\text{mm}^3$  con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos  $\leq 10.000/\text{mm}^3$ .

Además de premedicación con un corticoide, antipirético y antihistamínico.

No se recomiendan más de dos ciclos (sobre todo si el paciente es candidato a AtoTCHP) por el riesgo de enfermedad venooclusiva (VOD).

Combinaciones con QT de intensidad reducida y con reducción de dosis de IO parecen ser más efectivas y sin presentar una toxicidad significativa; la combinación de miniHyperCVAD (+/- blinatumomab) logra una SG a 3 años 37% (mediana 14 meses).

**Tabla 11.** Aprobación de agentes de inmunoterapia en LLA- B según distintos entes reguladores.

	FDA	EMA	ANMAT
INOTUZUMAB OZOGAMICIN	- LLA B R/R	- LLA B R/R - LLA Ph+ R/R que fallan a ITK	- LLA B R/R
BLINATUMOMAB	- LLA B R/R - LLA B EN RC1 O RC2 con ERM >0,1%	- LLA B R/R - LLA B con ERM >0,1% (adultos y niños)	- LLA B R/R - LLA B con ERM >0,1% (adultos y niños)

De todos modos, las nuevas drogas parecen ser insuficientes si no consideramos, consolidación con AtoT-CHP.

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

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

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

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

**Tabla 12.** Estrategias terapéuticas en diferentes escenarios de LLA R/R o LLA ERM+

LLA B recaída post AtoTCHP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CART CELLS CD19 (no disponible)</li> <li>• Blinatumomab si presenta baja carga tumoral</li> <li>• miniHCVAD + InO +/- Blinatumomab</li> </ul>
LLA B recaída con EEM y compromiso SNC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LLA B R/R con EEM: Elección CART cells CD19 (no disponible)</li> <li>• miniHCVAD +/- InO (también como puente a CART cells)</li> <li>• SNC+: CART cells (no disponible), miniHCVAD +/- InO, Blinatumomab con aclaramiento previo LCR (IT)</li> </ul>
LLA B recaída con alta carga tumoral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• InO +/- miniHCVAD</li> </ul>
LLA B recaída con ERM+ o baja carga tumoral en candidatos a AtoTCHP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab seguido de AtoTCHP</li> </ul>
LLA B recaída con ERM+ o baja carga tumoral en inelegibles a AtoTCHP	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CART CELLS CD19 (no disponible)</li> <li>• Alternativamente, InO +/- miniHCVAD seguido Blinatumomab consolidación</li> <li>• o InO seguido de Blinatumomab</li> </ul>

Adaptado. Aldoss I et al.. Am J Hematol. 2023;98(4):666-680.

## 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 1% a 11%, mientras que asociado a compromiso sistémico se encuentra en un 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

**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 cmH<sub>2</sub>O), hiperproteorraquia (>50 mg/dl) e hipogluorraquia (<60 mg/dl) y el aumento de recuento de leucocitos (>5/mm<sup>3</sup>).

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 ser realizada por expertos, considerando que la sensibilidad depende directamente de la calidad y del volumen de LCR disponible para el análisis. Las muestras de LCR deben ser colocadas directamente en un tubo con EDTA e inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 7 días luego de extraído para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degrada en la primera hora. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Si bien la mayoría de los protocolos indican la realización de la PL al diagnóstico, es controvertida su realización cuando el recuento de blastos es elevado.

### **El compromiso de SNC no es criterio de estratificación de riesgo per se.**

En cada PL se debe examinar en el LCR:

- 1- Recuento celular y química (proteorraquia y gluorraquia)
- 2- Citomorfología y conteo diferencial en *cytospin* (según disponibilidad *cytospin* y/o CFM).
- 3- CFM de LCR (según disponibilidad *cytospin* y/o CFM).

### **Status 1 (negativo):**

Todos deben cumplirse:

- Sin evidencia clínica de enfermedad de SNC incluyendo parálisis de pares craneales
- Sin evidencia de imágenes patológicas en TAC y/o RMN atribuibles a LLA
- Fondo de ojo normal
- Ausencia de blastos en LCR (*cytospin* y/o CFM)

### **Status 2:**

Si se cumple alguno de los siguientes:

- Presencia de blastos y relación GR/GB ≤100: 1 analizados con el *cytospin* (0 ≤ 10 GR/uL x cámara) y

con un recuento de mononucleares por cámara  $< 5/uL$ . Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera no traumática y el LCR no contaminado con sangre.

- Blastos identificados y relación GR/GB  $>100:1$  (o  $>10$  GR/uL x cámara) analizados con cytopsin. Con esta relación GR/GB la punción lumbar se considera traumática y el LCR contaminado de sangre.
- Punción lumbar traumática (LCR contaminado de sangre): se combina con un recuento de GB inicial  $> 50.000/uL$ .
- LCR contaminado con sangre y CFM LCR positiva.

### Status 3 (positivo):

Si se cumple alguno de los siguientes:

- Presencia de lesión tumoral en cerebro o meninges evidenciada en TAC o RMN.
- Parálisis de par craneal, aunque no se detecten blastos en el LCR ni lesiones ocupantes demostrables por TAC y/o RMN
- Compromiso de retina, aunque no se detecten blastos en el LCR ni masas en la TAC y/o RMN.
- Punción lumbar no traumática donde se evidencia la presencia medida en cámara de  $> 5 /uL$  que analizadas en el *cytopsin* corresponden mayoritariamente a blastos.

Si el LCR fuera dudoso de ser calificado como traumático, el diagnóstico de compromiso de SNC puede realizarse siguiendo los siguientes parámetros:

- Rto celular  $>5/uL$  (cámara), + mayoría de blastos (*cytopsin*) + relación GR/GB:  $\leq 100:1$  (*cytopsin*) (o  $\leq 10$  GR/uL x cámara).
- Rto celular  $>5/uL$  (cámara) + relación GR/GB:  $>100:1$  (*cytopsin*) (o  $>10$  GR/uL x cámara) + blastos en LCR  $\times 2 >$  que en SP.

En el caso de un status 2/3, el LCR debe volver a controlarse cuidadosamente hasta lograr una punción lumbar sin blastos.

**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.

No se recomienda la administración de MTX intratecal mientras que el paciente se encuentre recibiendo los rescates de leucovorina, ya que al atravesar ésta última la BHE contrarresta el efecto terapéutico del MTX. 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 y hoy en día no están incorporadas como prácticas habituales en los distintos protocolos de primera línea.

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

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

### B. Compromiso testicular

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

**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

**Clínica:** los síntomas consisten en dolor y tumefacción testicular de evolución aguda.

**Diagnóstico:** 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.).

**Tratamiento:** la RT testicular en forma profiláctica no tiene indicación y aquellos regímenes actuales de poli quimioterapia 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 metotrexato (1-5 g/m<sup>2</sup>). Si resuelve la enfermedad testicular al final de la inducción, estos pacientes no reciben RT. Los que tienen persistencia de enfermedad reciben 24 Gy de RT bilateral durante el mantenimiento.
- El estándar de tratamiento para la RTA consiste en QT sistémica intensiva + RT testicular bilateral + profilaxis IT de SNC.
- Los pacientes con recaídas tempranas son los que están en riesgo de fallo de tratamiento; en éstos se debe considerar la consolidación con un Alo TCPH.

**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) ARACMTX

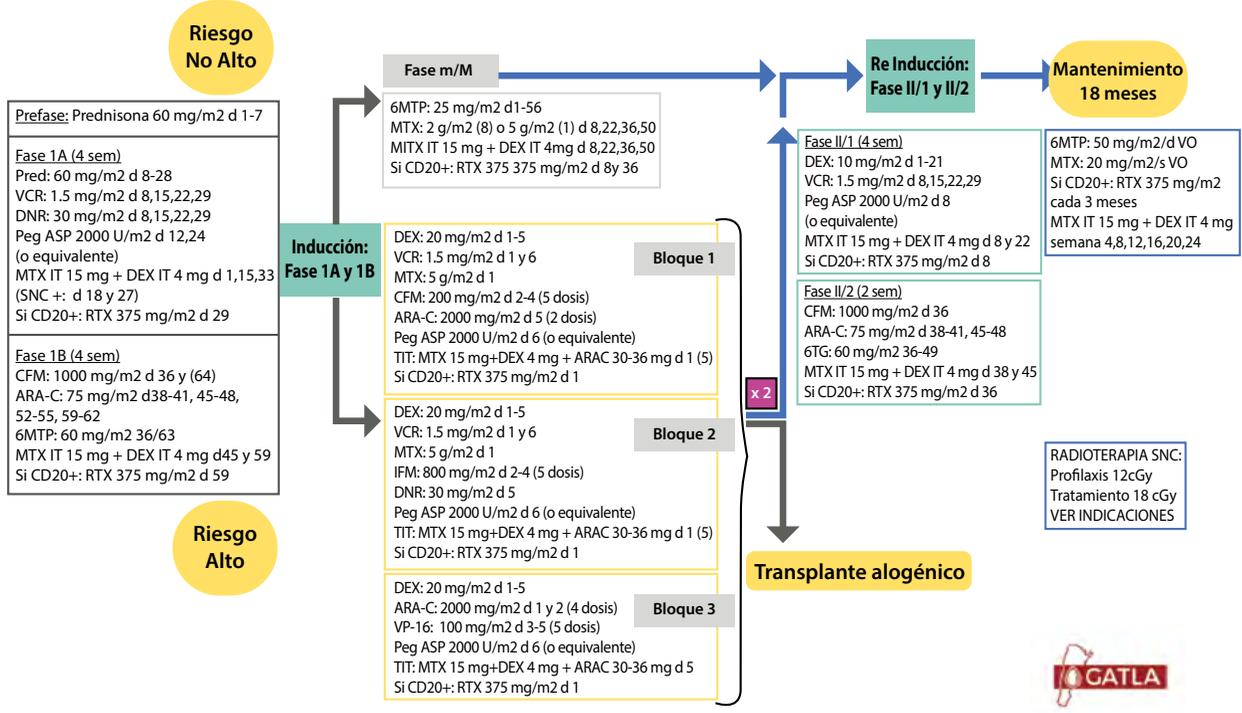
### Recaídos/refractarios y ERM +

- Protocolo FLAG-Ida o similares.
- Blinatumomab
- Inotuzumab +/- combinaciones QT

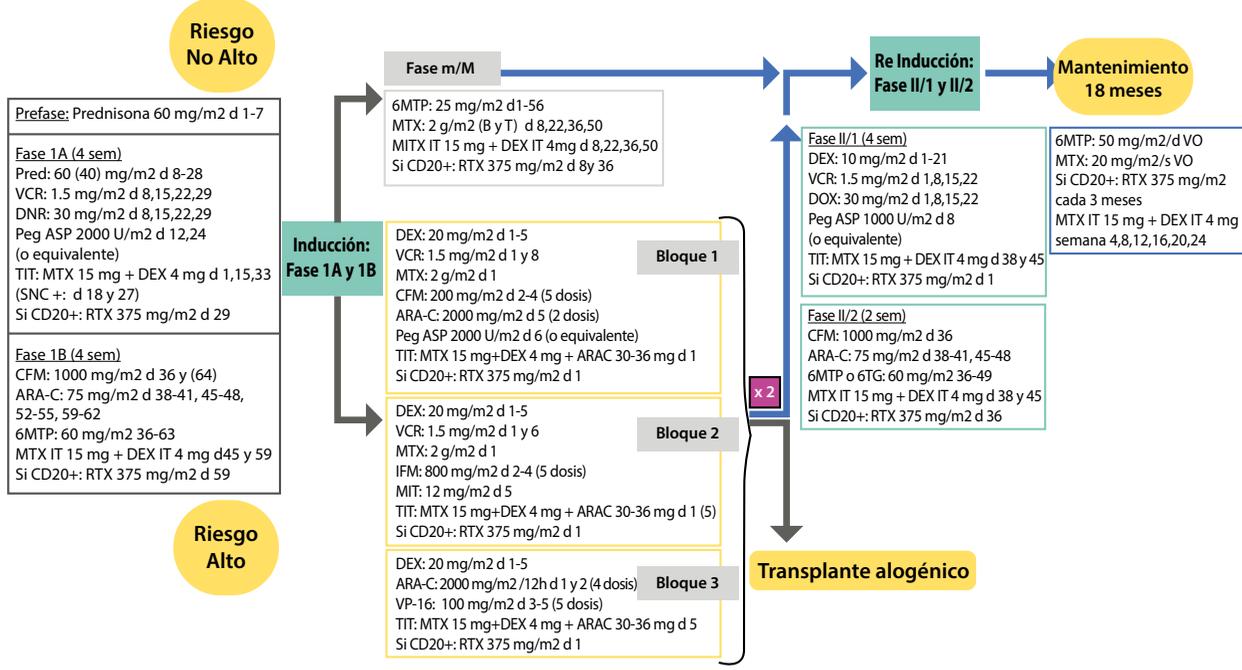
### 1° línea

- Protocolos tipo BFM

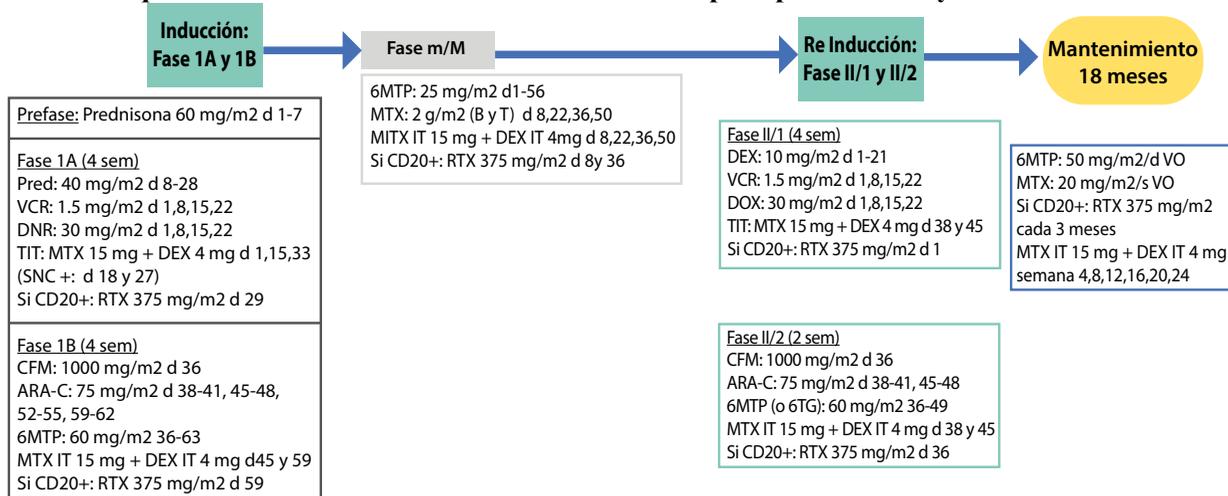
### Esquema de tratamiento GATLA 2020 LLA Ph-para pacientes AYA (18-40a).



### Esquema de tratamiento GATLA 2020 LLA Ph- para pacientes adultos (41-60 a).

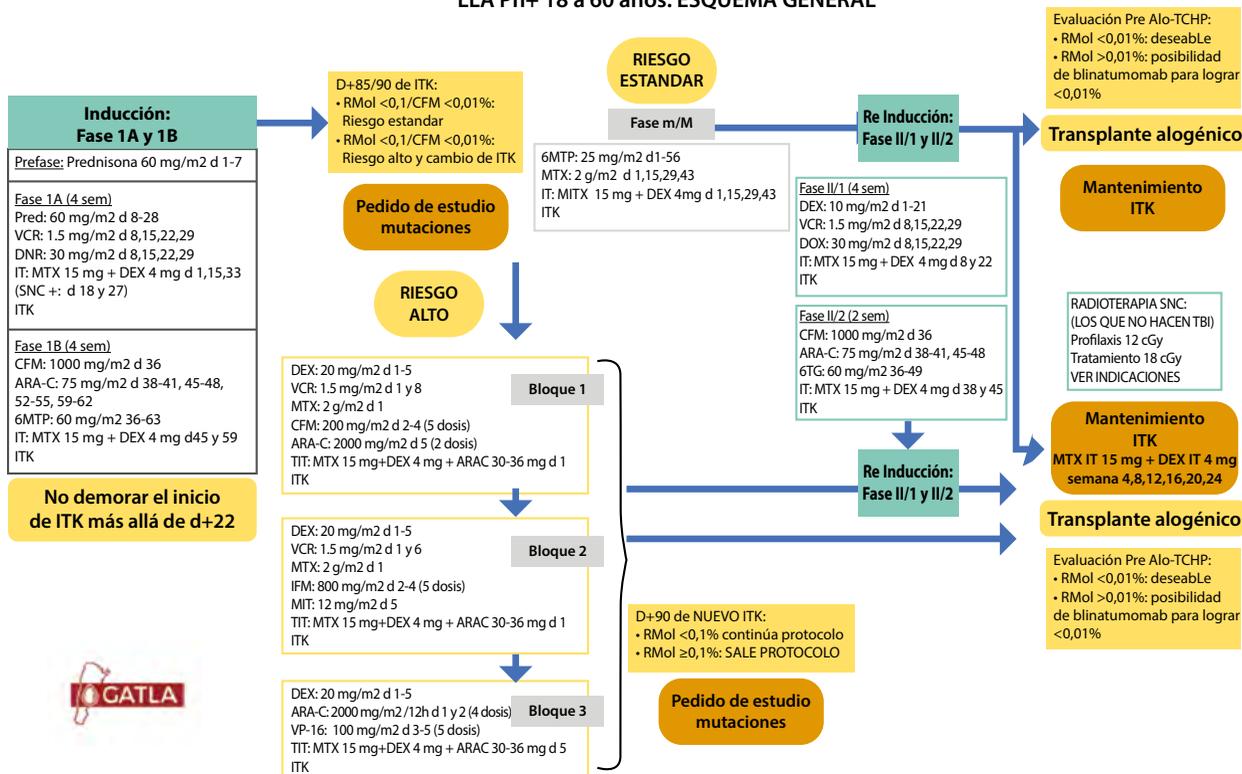


### Esquema de tratamiento GATLA 2020 LLA Ph- para pacientes mayores de 60 años.



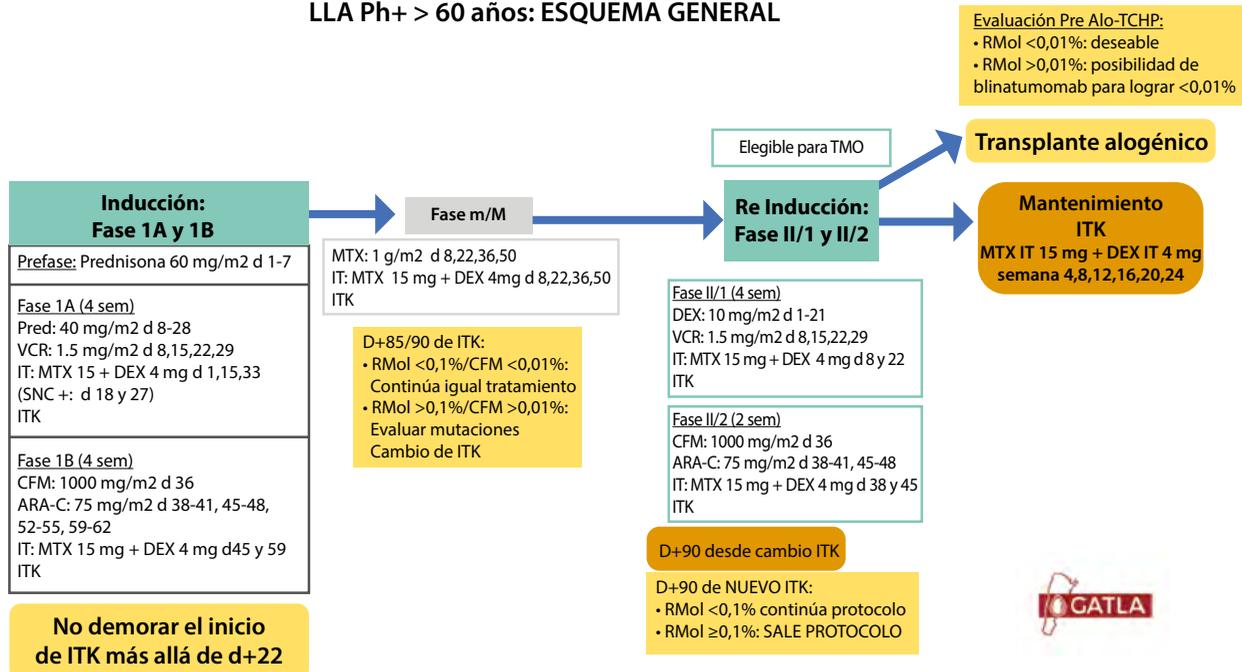
### Esquema de tratamiento GATLA 2022 LLA Ph+ para pacientes 18-60 años.

#### LLA Ph+ 18 a 60 años: ESQUEMA GENERAL



## Esquema de tratamiento GATLA 2022 LLA Ph+ para pacientes >60 años

### LLA Ph+ > 60 años: ESQUEMA GENERAL



### • Protocolo HyperCVAD/AD (altas dosis) ARAC

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

HyperCVAD Fase A (ciclos 1, 3, 5 y 7)	Dosis	Días
Ciclofosfamida IV(en 3 hs) c/12 hs	300 mg/m <sup>2</sup>	1 al 3 (6 dosis)
Doxorrubicina IV	50 mg/m <sup>2</sup>	4
Vincristina IV	1.4 mg/m <sup>2</sup>	4y11
Dexametasona IV o VO	40 mg	1a4y11a14
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM Y finalizan o antes de las 6 hs de la última CFM* o	300 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	1 a 3
Mesna IC: inicial h previo a CFM Y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o	600 mg/m <sup>2</sup>	1 a 3
Mesna IC x 24hs,		1 a 3
Peg-asparaginasa IV	2000 UI/m <sup>2</sup> (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 peg filgrastim)		

HyperCVAD/ADARACMTX FASE B (ciclos 2, 4, 6y8)	Dosis	Días
Metotrexato 20% en 2 hs-80% I Continua (24hs)	1000 mg/m <sup>2</sup>	1
Leucovorina VO c/6 hs 8 dosis Leucovorina IV c/6 hs si nivel: MTX > 20µmol/L hora 0. MTX > 1 µmol/L hora 24, MTX >0.1 µmol/L hora 48 De finalizado MTX, y hasta < 0.1µmol/L	15 mg 50 mg	Inicia a las 24 hs de finalizado el MTX.
Citarabina IV (en 2 hs) c/12hs	3000 mg/m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup> VO x semana
Vincristina	2 mg IV x mes
Prednisona	200 mg/día x 5 días x mes (con vincristina)

### Recaídos/refractarios

#### • ProtocoloFLAG-Ida.

FLAG-IDA	
Fludarabina 30 mg/m <sup>2</sup> /día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m <sup>2</sup> /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 <sup>2</sup> /día(pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

#### **Blinatumomab:**

##### **Dosis:**

##### **Peso >45 kg:**

- **LLA R/R:** 9 µg/d por 7 días, luego 28 µg/d por 21 días
- **LLA EMR+:** 28 µg/día por 28 días

##### **Peso <45 kg:**

- **LLA R/R:** 5 µg/m<sup>2</sup>/día (no superar los 9 µg/día) por 7 días, luego 15 µg/m<sup>2</sup>/día (no se deben superar los 28 µg/día) por 21 días
- **LLA EMR+:** 15 µg/m<sup>2</sup>/día (no se deben superar los 28 µg/día) por 28 días

#### **Inotuzumab ozogamicin:**

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de IO para todos los pacientes es de 1,8 mg/m<sup>2</sup> por ciclo, Días 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) y 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero puede extenderse a 4 semanas si el paciente logra una RC o una RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de IO es de 1,5 mg/m<sup>2</sup> por ciclo

Días 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) y 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes. que logran una RC/RCi o 1,8 mg/m<sup>2</sup> por ciclo administrados en 3 dosis divididas en los días 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) y 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) para los pacientes que no logran un CR/CRi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

**Mini Hiper CVD - Inotuzumabi****Fase A (ciclo 1 y 3)**

Ciclofosfamida 150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas. Día 1-3

Dexametasona 20 mg/d. Día 1-4 y 11-14

Sin antraciclinas

Vincristina 2 mg como dosis máxima. Día 1 y 8

**Fase B (ciclo 2 y 4)**

Metotrexato 250 mg/m<sup>2</sup>. Día 1

Citarabina 0.5 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas. Día 2 y 3

**Inotuzumab**

Ciclo 1: 0.9 mg/m<sup>2</sup>. Fraccionado 0.6 mg/m<sup>2</sup> en día 2 y 0.3 mg/m<sup>2</sup> día 8.

Ciclo 2,3 y 4: total of 0.6 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo. Fraccionado 0.3 mg/m<sup>2</sup> en día 2 y 0.3 mg/m<sup>2</sup> en día 8.

**Bibliografía**

- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia-Version1.2023 NCCN
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36:1720–1748.
- Duffield AS, Mullighan CG, Borowitz MJ. International Consensus Classification of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Virchows Arch*. 2023;482(1):11-26.
- Florent Malard, Mohamad Mohty. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020; 395: 1146–62.
- Akkari YMN, Bruyere H, Hagelstrom ET, et al. Evidence-based review of genomic aberrations in B-lymphoblastic leukemia/lymphoma: Report from the cancer genomics consortium working group for lymphoblastic leukemia. *Cancer Genetics*. 2020;243: 52–57.
- Ribera JM, Oriol A, Sanz MA et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología Pediatric-Based Protocol ALL-96. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1843-1849.
- 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.
- DeAngelo 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.
- Stock W, Luger S, Advani A et al. A Pediatric Regimen for Older Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of CALGB10403. *Blood*. 2019;133:1548-1559.
- Gökbüget N, Beck J, Brandt K et al. Significant Improvement of outcome in Adolescents and Young adults (AYAs) aged 15-35 years with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) with a pediatric derived adult ALL protocol; results of 1529 AYAs in 2 consecutive trials of the German Multicenter Study Group For Adult ALL (GMALL). *Blood*. 2013; 122(21):839.
- 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.
- 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 back-bone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. *Haematologica*. 2013;98:463. Abstr1124.
- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. PETHEMA, Group. Results of the PETHEMAALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2007;78:102-110.
- Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, Kantarjian H. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia—From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free

- Regimens A Review. *JAMA Oncol.* 2022. doi:10.1001/jamaoncol.2022.2398.
- Soverini S, Bassan R and Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019; 12:39.
  - Foà R, and Chiaretti S. Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386:2399-411.
  - Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2019;133(2):130-136.
  - Kantargian H, 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 INOVATE trial. *J Clin Oncol.* 201836(suppl)abstract7013.
  - 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.
  - Jabbour E, Sasaki K, Short NJ et al. Long-Term Follow-Up of Salvage Therapy Using a Combination of Inotuzumab Ozogamicin and Mini–Hyper-CVD With or Without Blinatumomab in Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer.* 2021;127:2025-2038.
  - 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.
  - Aldoss I, Shah BD, Park JH et al. Sequencing antigen-targeting antibodies and cellular therapies in adults with relapsed/refractory B-cell acutelymphoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 2023;98:666–680.
  - 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.
  - Short NJ, Kantarjian HM, Ravandi F et al. 612. Long-term safety and efficacy of hyper-CVAD plus ponatinib as frontline therapy for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[abstract]. *Blood.* 2019;134(suppl 1):283.
  - Ribera J-M, Garcia O, Ribera J et al. Ponatinib and chemotherapy in adults with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: final results of PONALFIL clinical trial. *Blood.* 2021;138(1):1230. doi:10.1182/blood-2021-148310.
  - Chiaretti S, Bassan R, Vitale A et al. Updated results of the GIMEMA LAL2116 D-ALBA trial for newly diagnosed adults with Ph+ ALL. *HemaSphere.* 2021;5(1): e566
  - Short NJ, Kantarjian H, Konopleva M et al. Updated results of a phase II study of ponatinib and blinatumomab for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2021; 138:2298.
  - Sasaki Y, Kantarjian HM, Short NJ et al. Genetic correlates in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated with HyperCVAD plus dasatinib or ponatinib. *Leukemia.* 2022;36:1253–1260.
  - Miyagawa N et al. Phase 2 study of combination chemotherapy with bortezomib in children with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2023: doi: 10.1007/s12185-023-03609-8. Online ahead of print.
  - Gokbuget N. How I treat older patients with ALL, *Blood.* 2022;122 (8) :1366-75.
  - Luskin M. ALL in older adults: curtain call for conventional therapy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec 10;2021(1):7-14.
  - Jammal et al. Management of Acute Lymphoblastic Leukaemia in Older Adults. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2022 Mar;20(3):161-168.
  - Felice MS, Rubio PL, Rossi JG et al. Impact of IKZF1 Deletions in the Prognosis of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Argentina. *Cancers.* 2022, 14:3283.
  - Ferrari L, Rivas MM, Belli C et al. PH negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and young adults treated according a MRD adapted BFM ALL IC 2009 protocol: Argentine real-world data on 171 patients. *Annals of Hematology.* (2023) 102:1087–1097.



## Linfoma linfoblástico

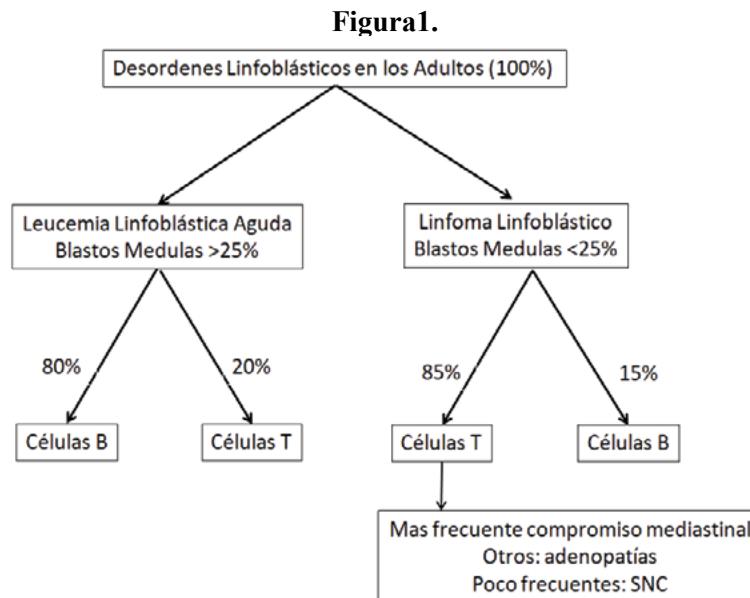


## I. Definición

Es una neoplasia de células linfoides inmaduras, pudiendo ser de estirpe B o T. El linfoma linfoblástico B (LLB-B) se origina en médula ósea, mientras que el T (LLB-T) tiene su origen en el timo. Es el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en niños y adolescentes (25 al 30%). Actualmente la 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 2022. 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. Ver figura 1



## II. Incidencia

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

## III. Factores predisponentes

- Ataxia telangiectasia
- Síndrome de Nijmegen
- Infecciones virales: HIV, HTLV-1, HHV-8, HCV
- Trisomía 21
- Variantes alélicas de los genes: *IKZF1*, *ARID5B*, *CEBPE*, *CDKN2A*
- Exposición a: bencenos, pesticidas, campos electromagnéticos, radiaciones ionizantes.
- Enfermedades autoinmunes

## IV. Clínica. Tabla 1

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

## V. 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: HIV, HTLV-1, HHV-8, HCV
- Ecocardiograma (indicación de antraciclina).
- Estudios de imágenes: TC, PET TC, RMN (es útil cuando se sospecha compromiso en estructuras cerebrales, esqueleto o corazón).

**Tabla 2.** Incidencia y valor pronóstico en alteraciones genéticas

Alteraciones Genéticas	Incidencia	Significado
Hiperdiploidía (+5 cromosomas)	Poco frecuente	Buen Pronóstico
Hipodiploidía se asocia a p53 (32-39 cromosomas)	10% de los adultos	Mal Pronóstico
t(9;22)(q34;p11)	Poco frecuente	Mal Pronóstico
<b>LBL-B</b>		
t(12;21)(p13;q22) BCR-ABL1-like Rearreglo 11q23 t(1;19)(q23;p13.3) mutación iAMP21	Desconocida	Desconocida
<b>LBL-T</b>		
Oncogenes que controlan la transcripción: TAL1, TAL2, LYL1, OLIG2, LMO1, LMO2, TLX1 (HOX11), TLX3 (HOX11L2), NKX2-1, NKX2-2, NKX2-5, gen HOXA, MYC, MYB, and TAN1	Desconocida	Desconocida
t(9;17)(q34;q22-23) conduce activación de los siguientes oncogenes SET, ABL1, NUP214, and NOTCH	10%	
NOTCH1/FBXW7	60-70%	Buen Pronóstico
Del 6q	19%	Mal Pronóstico
Mutación PHF6	25%	Buen Pronóstico
Mutaciones en IL7R, JAK1, JAK3, NRAS y KRAS	36%	Desconocido
PTEN, PIK3R1 y PIK3CA	25%	Mal Pronóstico

### Factores de pronóstico adverso

- Edad avanzada
- Raza negra
- Estadio avanzado
- Fenotipo leucemia/linfoma T precursor temprano
- Alteraciones genéticas: t(9:17)(q34;3) y del 6q

### Factores pronósticos favorables:

- Mutación: NOTCH1/FBXW7 sin RAS/PTEN

**Otros factores pronósticos en revisión:**

- Respuesta PET-TC
- EMR

**VI. 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.

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

**IX. Trasplante autólogo de médula ósea**

- Uso controvertido
- Contemplado en el contexto de estudio clínico

**X. Trasplante alogénico de médula ósea**

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

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

- El tratamiento no está definido.
- Nuevas drogas:
  - Nelarabina
  - Clofarabina
  - Anticuerpos específicos antiCD3 y antiCD52
  - Bortezomib
  - Ruxolitinib (en caso de la presencia de mutaciones que impliquen la vía JAK/STAT)
  - Daratumumab (en aquéllos con expresión aumentada de CD38) ha demostrado tener actividad.

## Uso de inmunoterapia:

- CAR-T cells
- Blinatumomab
- Inotuzumab

**Bibliografía**

- Rohan Kehar, Vishal Kukreti, Michael Crump et al. Treatment Outcomes in the Management of Lymphoblastic Lymphoma (LBL) in Adults: An Institutional Review. *Blood*. 2017; 130:4156.
- Birgit Burkhardt and Michelle L. Hermiston et al. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019 feb 27. doi: 10.1111/bjh.15793.
- Sergio Cortelazzo, Andrés Ferrerib, Dieter Hoelzerc et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 113:304-317.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2023 NCCN.org.
- Tamara Intermeoli, Alessandra Weber et al. Lymphoblastic Lymphoma: a Concise Review. *Current Oncology Reports*. (2022) 24:1–12

- Kathryn A. F. Kline, Michael E. Kallen et al. Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Lymphoblastic Lymphoma: Same Disease Spectrum but Two Distinct Diagnoses. *Current Hematologic Malignancy Reports* <https://doi.org/10.1007/s11899-021-00648-y>
- Rita Alaggio, Catalina Amador et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* (2022) 36:1720 – 1748.



# Leucemia mieloide aguda



**Índice**

Introducción .....	434
Clasificación.....	434
Evaluación clínica y diagnóstica.....	437
Caracterización biológica.....	439
Factores pronósticos.....	442
Tratamiento .....	444
Criterios de respuesta.....	448
Monitoreo de ERM .....	449
LMA recaída/refractaria.....	452
Nuevas drogas.....	452
LMA y compromiso de SNC .....	453

**Abreviaturas:**

<b>AloTCPH:</b>	trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas
<b>Ara-C:</b>	citarabina
<b>AutoTCPH:</b>	trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas
<b>BMO:</b>	biopsia de médula ósea
<b>CC:</b>	cariotipo complejo
<b>CCI:</b>	índice de comorbilidades de Charlson
<b>CFM:</b>	citometría de flujo multiparamétrica
<b>CIR:</b>	incidencia acumulada de recaída
<b>CM:</b>	cariotipo monosómico
<b>CPH:</b>	células progenitoras hematopoyéticas
<b>DNR:</b>	daunorrubicina
<b>ELN:</b>	de las siglas en inglés, <i>Euroepan LeukemiaNet</i>
<b>ERM:</b>	enfermedad residual medible
<b>ERM-LL:</b>	enfermedad residual medible de bajo nivel, de las siglas en inglés <i>low level</i>
<b>FISH:</b>	hibridación fluorescente <i>in situ</i>
<b>GO:</b>	gentuzumab ozogamicina
<b>HCT-CI:</b>	índice de comorbilidades de trasplante de Sorror
<b>HiDAC:</b>	altas dosis de citarabina
<b>HLA:</b>	antígenos leucocitarios humanos
<b>HMA:</b>	hipometilantes
<b>ICC:</b>	de las siglas en inglés, <i>International Consensus Classification</i>
<b>IDA:</b>	idarrubicina
<b>LA:</b>	leucemia aguda
<b>LCR:</b>	líquido cefalorraquídeo
<b>LLA:</b>	leucemia linfoide aguda
<b>LMA:</b>	leucemia mieloide aguda
<b>LMA:</b>	leucemia mieloide aguda relacionada a mielodisplasia
<b>LMMJ:</b>	leucemia mielomonocítica juvenil
<b>LOH:</b>	pérdida de heterocigocidad
<b>LPA:</b>	leucemia promielocítica aguda
<b>MO:</b>	médula ósea
<b>MPO:</b>	mieloperoxidasa
<b>MTT:</b>	mitoxantrona
<b>NF:</b>	neurofibromatosis
<b>NGS:</b>	de las siglas en inglés, <i>next generation sequencing</i>
<b>NH:</b>	neoplasia hematológica

<b>NMP:</b>	neoplasia mieloproliferativa
<b>NMPG:</b>	neoplasia mieloide con predisposición germinal
<b>OMS:</b>	organización mundial de la salud
<b>PAMO:</b>	punción aspiración de médula ósea
<b>PL:</b>	punción lumbar
<b>PS:</b>	de las siglas en inglés, <i>performance status</i>
<b>PTI:</b>	púrpura trombocitopénica idiopática
<b>QI:</b>	quimioterapia intensiva
<b>QT:</b>	quimioterapia
<b>RC:</b>	respuesta completa
<b>RCh:</b>	respuesta completa con recuperación hematológica parcial
<b>RCi:</b>	respuesta completa con recuperación hematológica incompleta
<b>RNM:</b>	resonancia nuclear magnética
<b>RR:</b>	recaída/refractaria
<b>qRT-PCR:</b>	PCR en tiempo real cuantitativa
<b>SG:</b>	sobrevida global
<b>SLE:</b>	sobrevida libre de enfermedad
<b>SMD:</b>	síndrome mielodisplásico
<b>SNC:</b>	sistema nervioso central
<b>SP:</b>	sangre periférica
<b>TC:</b>	tomografía computada
<b>TS:</b>	de las siglas en inglés, <i>targeted sequencing</i>
<b>VAF:</b>	de las siglas en inglés, <i>variant allele frequency</i>
<b>VEN:</b>	venetoclax
<b>VO:</b>	vía oral
<b>WES:</b>	de las siglas en inglés, <i>whole exome sequencing</i>
<b>WGS:</b>	de las siglas en inglés, <i>whole genome sequencing</i>

## I. Introducción

Las leucemias mieloides agudas (LMA) son un subgrupo de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética de etiología diversa y potencial evolución clonal. Estas neoplasias resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas (CPH) anormales con diferentes grados de diferenciación, que infiltran la médula ósea (MO) y en ocasiones, otros órganos o sistemas generando alta morbimortalidad. 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.

## II. Clasificación

En el año 2022 se actualizaron las clasificaciones de LMA a nivel internacional incluyendo la propuesta de Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 1) y del Consenso Internacional (ICC) (Tablas 2-3), basándose en la integración de datos morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares. Si bien existen puntos de controversia, ambas otorgan mayor peso al perfil genético en la definición de entidades clasificatorias. Por este motivo resulta imprescindible contar con herramientas diagnósticas adecuadas que permitan clasificar, pronosticar y tratar este grupo complejo de patologías de la forma más correcta posible.

Nota: se detallan las clasificaciones actualizadas según la OMS y de la ICC del año 2022. Las mismas se describen de forma completa haciendo foco en LMA, con la intención de facilitar su comprensión. La tabla 4 detalla el porcentaje de blastos requeridos para el diagnóstico de acuerdo a los hallazgos genéticos de cada entidad clasificatoria.

**Tabla 1.** Clasificación de neoplasias mieloides e histiocíticas/dendríticas OMS 2022

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Mastocitosis
3. Neoplasias mielodisplásicas
4. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
<b>5. Leucemia mieloide aguda</b> <b>5.1 LMA con alteraciones genéticas definidas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia promielocítica aguda con fusión <i>PML::RARA</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>RUNX1::RUNX1T1</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>CBFB::MYH11</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>DEK::NUP214</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>RBM15::MRTFA</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con fusión <i>BCR::ABL1</i> #</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con reordenamiento <i>KMT2A</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con reordenamiento <i>MECOM</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con reordenamiento <i>NUP98</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con mutación <i>NPM1</i></li> <li>• Leucemia mieloide aguda con mutación <i>CEBPA</i> #</li> <li>• LMA relacionada a mielodisplasia <math>\Psi</math> #</li> <li>• LMA con otras alteraciones genéticas definidas # Únicas alteraciones que requieren <math>\geq 20\%</math> de blastos</li> </ul> <b>5.2 LMA definida por diferenciación (requieren <math>\geq 20\%</math> de blastos)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación</li> <li>• Leucemia mieloide aguda sin maduración</li> <li>• Leucemia mieloide aguda con maduración</li> <li>• Leucemia basofílica aguda</li> <li>• Leucemia mielomonocítica aguda</li> <li>• Leucemia monocítica aguda</li> <li>• Leucemia eritroide aguda</li> <li>• Leucemia megacarioblástica aguda</li> </ul> <b>5.3 Sarcoma mieloide</b>

<p><b>6. Neoplasias mieloides secundarias:</b>  <i>se consideran "calificadores" en caso de otro hallazgo clasificatorio establecido.</i></p> <p><b>6.1</b> Neoplasias mieloides post terapia citotóxica (LMA, SMD o SMD/NMP - pTC)</p> <p><b>6.2</b> Neoplasias mieloides asociadas a predisposición germinal (<b>LMA, SMD, NMP o SMD/NMP</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin desórdenes plaquetarios o disfunción orgánica previa: <i>CEBPA; DDX1; TP53</i></li> <li>• Con desórdenes plaquetarios preexistentes: <i>RUNX1; ANKRD26; ETV6</i></li> <li>• Con potencial disfunción orgánica: <i>GATA2; síndromes de fallo medular; telomeropatías; RASopatías; síndrome de Down; SAMD9; SAMD9L; BLM.</i></li> </ul>
<b>7. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa</b>
<p><b>8. Leucemias agudas de linaje mixto o ambiguo</b></p> <p>8.1 Leucemia aguda de linaje ambiguo con anomalías genéticas definitorias:  <i>BCR::ABL1; KMT2A; otras (ZNF384; BCL11B)</i></p> <p>8.2 Leucemia aguda de linaje ambiguo, definida inmunofenotípicamente:  <i>B/mieloide; T/mieloide; tipos raros; NOS; indiferenciada.</i></p>
<p><b>9. Neoplasias de células histiocíticas/dendríticas</b></p> <p>9.1. Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides</p> <p>9.2. Neoplasias de células de Langerhans y otras células dendríticas</p> <p>9.3. Neoplasias histiocíticas</p>
<b>10. Síndromes genéticos tumorales con predisposición a la neoplasia mieloides</b>

*Ψ E11. LMA relacionada a mielodisplasia (LMA-RM): Neoplasia con  $\geq 20$  % de blastos que expresan un inmunofenotipo mieloides y presentan anomalías citogenéticas y/o moleculares específicas asociadas con SMD que surge de novo o después de un historial conocido de SMD o SMD/NMP (se excluyó terapia previa).*

*Diagnóstico LMA-RM: 1 alteración citogenética o molecular de las siguientes y/o antecedente de SMD o SMD/NMP. El criterio morfológico se eliminó de la clasificación diagnóstica.*

*Alteraciones citogenéticas LMA-RM: cariotipo complejo ( $\geq 3$  anomalías); del(5q) o pérdida por t(5q) desequilibrada; monosomía 7, delección 7q o pérdida por t(7q) desequilibrada; del(11q); del(12p) o pérdida por t(12p) desequilibrada; monosomía 13 o del(13q); del(17p) o pérdida por t(17p) desequilibrada; isocromosoma 17q; idic(X)(q13).*

**Alteraciones moleculares LMA-RM:** *ASXL1; BCOR; EZH2; SF3B1; SRSF2; STAG2; U2AF1; ZRSR2.*

**Tabla 2. Clasificación de neoplasias mieloides y leucemias agudas ICC 2022**

1. Neoplasias mieloproliferativas
2. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa
3. Mastocitosis
4. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
5. Citopenias clonales premalignas y síndromes mielodisplásicos
6. Desórdenes pediátricos y/o asociados a mutaciones germinales

**7. Leucemias mieloides agudas**→ **Leucemia promielocítica aguda (LPA) [≥10%]**

*LPA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA; LPA con otros reordenamientos RARA*

*Incluye LMA con t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; cryptic inv(17q) o del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA; Otros genes rara vez se reordenan con RARA:TBL1XR1 (3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).*

→ **LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 [≥10%]**→ **LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 [≥10%]**→ **LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A [≥10%]**→ **LMA con otros reordenamientos de KMT2A [≥10%]**

*Incluye LMA con t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1::KMT2A; t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN::KMT2A; t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10::KMT2A; t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1::KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A::ELL; t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A::MLLT1 (ocurre predominantemente en población pediátrica).*

→ **LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 [≥10%]**→ **LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EVI1) [≥10%]**→ **LMA con otros reordenamientos MECOM [≥10%]**

*Incluye LMA con t(2;3)(p11-23;q26.2)/MECOM::?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ETV6::MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM::RUNX1.*

→ **LMA con otras translocaciones recurrentes raras (>10%) α**→ **LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 [≥20%]**

*La categoría de SMD/LMA no se utilizará para LMA con BCR::ABL1 debido a su superposición con la progresión de LMC (fase acelerada).*

→ **LMA con NPM1 mutado [≥10%]**→ **LMA con mutaciones en marco de bZIP CEBPA [≥10%]**→ **LMA y SMD/LMA con TP53 mutado [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)] β**→ **LMA y SMD/LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2.**→ **LMA con anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]: cariotipo complejo (≥ 3 anomalías cromosómicas clonales no relacionadas en ausencia de otra clase que defina anomalías genéticas recurrentes), del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q) y/o anomalías clonales idic(X)(q13)**→ **LMA no especificado de otro modo (NOS) [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)] Δ**→ **Sarcoma mielóide****8. Proliferaciones mieloides asociadas con el síndrome de Down****9. Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas****10. Leucemia aguda de linaje ambiguo**

## → Leucemia aguda indiferenciada

## → Leucemia aguda de fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR::ABL1

## → MPAL, con t(v;11q23.3); KMT2A reordenado

## → MPAL, B/mielóide, NOS

## → MPAL, T/mielóide, NOS

**11. Leucemia/linfoma linfoblástico B****12. Leucemia/linfoma linfoblástico T**

*Nota: el % indicado en cada entidad hace referencia al % de blastos requeridos para el diagnóstico en SP o MO.*

*α Alteraciones genéticas raras: t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1;*

*t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MR-TF1 (megacarioblástica);*

*t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1; t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1;*

*t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1; t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP;*

*t(10;11)(p12.3;q14.2)/PI-CALM::MLLT10; t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A;*

*NUP98 y asociados; t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS::ERG;*

*t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3; inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2.*

*β LMA-TP53: VAF ≥10% con o sin pérdida del alelo TP53 salvaje*

*Δ LMA-NOS: independiente de la presencia o ausencia de displasia morfológica*

**Tabla 3.** Calificadores de neoplasias hematológicas con diagnóstico específico (no clasificatorio) – ICC 2022

<b>1. Relacionada con tratamiento</b> Antecedente de exposición a quimioterapia, radioterapia, intervenciones inmunológicas.
<b>2. Progresión de síndrome mielodisplásico (SMD)</b> SMD debe ser confirmado por diagnóstico estándar
<b>3. Progresión de síndrome mielodisplásico/neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP)</b> SMD/NMP debe confirmarse mediante diagnóstico estándar
<b>4. Predisposición de la línea germinal</b> → Sin afección constitucional orgánica múltiple: <i>CEBPA</i> ; <i>DDX41</i> ; <i>TP53</i> → Asociado con un desorden plaquetario constitucional: <i>RUNX1</i> ; <i>ANKR26</i> ; <i>ETV6</i> → Asociado con un desorden constitucional con afección orgánica múltiple: <i>GATA2</i> ; <i>SAMD9</i> ; <i>SAMD9L</i> ; síndromes de fallo medular; LMMJ asociada a NF; LMMJ asociada al síndrome CBL; NH asociadas al síndrome de Down. → LLA con predisposición germinal: <i>PAX5</i> ; <i>IKZF1</i>

*Nota: es considerado el antecedente personal médico como un “calificador” otorgando relevancia clasificatoria a la caracterización del perfil genético.*

**Tabla 4.** Diferencias entre las clasificaciones y el porcentaje de blastos requeridos para el diagnóstico de LMA

	<b>ELN 2022 &amp; ICC2022</b>	<b>OMS 2022</b>
SMD/LMA (sin alteraciones genéticas que definen LMA)	10-19%	Designado como SMD-IB2 (10-19% MO o 5-19%SP bastones de Auer)
Alteraciones genéticas relacionadas a SMD	≥20%	≥20% ( LMA-RM incluidas dentro de LMA con alteraciones genéticas definidas)
LMA con alteraciones genéticas definidas. BCR::ABL1 Mutación CEBPA	≥ 10% MO/SP ≥20% ≥ 10% MO/SP Incluye sólo mutaciones bzip	Independiente del % de Blastos ≥20% ≥ 20% MO/SP Incluye mutaciones bialélicas y bzip
LMA mutación TP53	Entidad separada en la clasificación jerárquica. ≥20% (VAF >10%)	-
LMA relacionada c/terapia	Añadida como calificador de diagnóstico	Incluido como entidad separada “LMA-pTC”(NM-pCT)
Definida por diferenciación	-	≥20%
NOS	≥20%	-

### III. Evaluación clínica y diagnóstica

#### a. Anamnesis:

- Datos demográficos
- Antecedentes personales y familiares, especificando trastornos hematológicos previos (citopenias, PTI, diátesis hemorrágicas, neoplasias hematológicas, etc.) y oncológicos.
- Exposición ambiental/laboral.
- Comorbilidades.
- Exposición a terapia citotóxica. *Ver tabla 5.*
- Predisposición a infecciones/inmunosupresión.
- Disfunción orgánica.

Tabla 5. LMA-pTC

Característica	Inhibidores topoisomerasa II	Agentes alquilantes/Radioterapia
Latencia	2-3 años	5-7 años
Alteraciones citogenéticas/moleculares	<i>KMT2/11q23; RUNX1/21q22; RARA/17q21.2.</i>	-7; -5; Cariotipo complejo; <i>TP53</i>
SMD previo	Infrecuente	Frecuente

**b. Cuadro clínico:** Los signos y síntomas en LMA de novo no exceden los 2-3 meses de evolución. Las organomegalias son más evidentes en subtipos con componente monoblástico y en hiperleucocitarios, en los cuales es frecuente la hipertrofia gingival, infiltración de piel (leucemia cutis) y leucostasis. La incidencia de compromiso del sistema nervioso central (SNC) es muy baja y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos. En presencia de trastornos fenotípicos y/o disfunción orgánica no relacionada a LMA se debe considerar una potencial neoplasia con predisposición germinal según corresponda.

### c. Laboratorio

Hemograma, frotis de sangre periférica, coagulograma, química general y serologías virales

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

### d. Evaluación de la médula ósea

La punción - aspiración de médula ósea (PAMO) es el procedimiento de rutina para la evaluación citomorfológica, citoquímica, inmunofenotípica, citogenética y molecular. En hiperleucocitarios, estas determinaciones pueden realizarse en sangre periférica.

**IMPORTANTE:** es fundamental disponer de muestras anticoaguladas con EDTA y heparina para cumplir con los requisitos pre-analíticos de las distintas técnicas de diagnóstico.

## Figura 1. Técnicas de estudio y optimización de la muestra ver figura 1 cap LLA

La biopsia de médula ósea (BMO) se recomienda realizarla en todos los pacientes al diagnóstico.

- **Citomorfoloía:** medulograma o sangre periférica (SP) (recuento de 500 o 200 células respectivamente) con tinción de May-Grünwald Giemsa
- **Citoquímica:** mieloperoxidasa (MPO), esterasa específica granulocítica (cloroacetoesferasa - CIAE) y esterasas no específicas para el linaje monocítico (alfa-naftilacetoesferasa o ANAE y la alfa-naftilbutiratoesterasa o ANBE)- fluoruro Na<sup>+</sup> sensibles. La MPO es el marcador más específico de linaje mielóide y el criterio de positividad es ≥3% en blastos.

Ver demás estudios diagnósticos en sección “técnicas de estudio” (inmunofenotipo y perfil genético).

### e. Estudios complementarios al diagnóstico

- Ecografía abdominal
- TC de tórax y senos paranasales
- Ecocardiograma doppler
- TC/RMN de cerebro y punción lumbar: Ver sección de compromiso de SNC.
- Test de embarazo y consulta ginecológica sobre fertilidad (mujeres edad fértil) y criopreservación de esperma (hombres) de acuerdo con posibilidad y preferencia.
- Scores de comorbilidades (Charlson, ECOG, Test geriátrico, etc).
- CONSIDERAR: evaluación odontológica y psicológica.
- Deben realizarse estudios de histocompatibilidad (HLA) al diagnóstico de la enfermedad en pacientes candidatos a trasplante alogénico de CPH.
- PET/CT, en caso de sospecha clínica de enfermedad extramedular

- La evaluación diagnóstica de este grupo de entidades debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de las mismas.
- Se resalta la importancia sospechar y/o identificar las neoplasias mieloides con predisposición germinal (NMPG) por el impacto que implica en el manejo terapéutico, en la selección de un potencial donante de CPH y para poder brindar consejo genético familiar adecuado. Investigar en caso de:
- Antecedente personal de  $\geq 2$  neoplasias, una de ellas hematológica
- Antecedente personal de neoplasia hematológica y  $\geq 1$  de las siguientes:
- Familiar de 1<sup>a</sup>/2da generación con una neoplasia hematológica;
  - Familiar de 1<sup>a</sup>/2da generación con un tumor sólido con  $\leq 50$  años de edad;
  - Familiar de 1<sup>a</sup>/2da generación con una anomalía hematológica.
- Presencia de una mutación en un gen potencialmente germinal, especialmente si se mantiene mutado una vez alcanzada la remisión
- Desarrollo de una neoplasia hematológica a temprana edad (ej: SMD  $\leq 40$  años)

#### IV. Caracterización biológica

##### a. Inmunofenotipo:

El inmunofenotipo por CFM es fundamental para determinar las líneas involucradas en el clon leucémico e identificar patrones de expresión antigénica anómalos (aberrantes) que luego serán útiles para cuantificar la enfermedad residual medible (ERM). (Tabla 6 y 7)

**Tabla 6.** 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, CD10, CD35, CD64, CD14, CD30Oe, CD11b, CD36, Esterasa no específica (NSE), lisozima, CD11c
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42a, CD42b, (glicoprot. Ib),
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica Plasmocitoide	CD123, CD203, CD22, CD4
Marcadores aberrantes	CD56, CD19, NG2, CD7, CD25, CD9

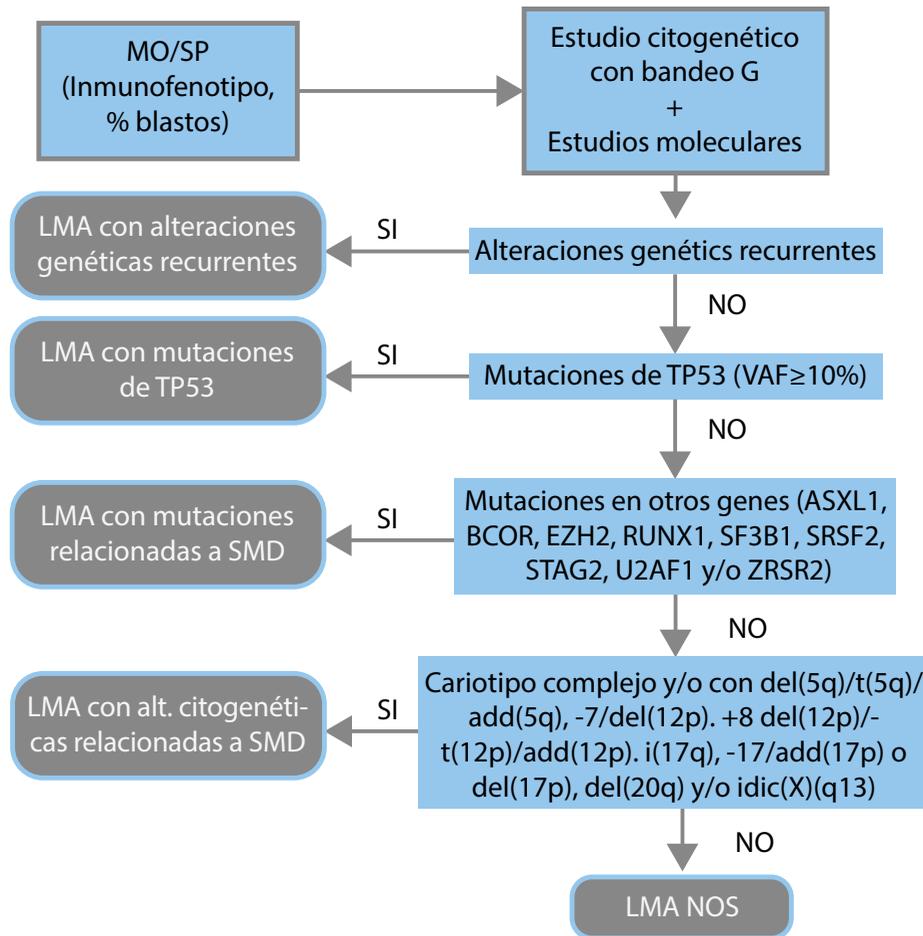
**Tabla 7.** Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

Inmunofenotípico	Cariotipo	Molecular
MPO+, CD13+, CD33+d, CD34+, CD19+, CD56+/-, HLA-DR+	t(8;21)(q22;q22.1)	<i>RUNX1::RUNX1T1</i>
MPO+, CD13+ heter, CD33ho-mog, HLA-DR-	t(15;17)(q24;q21)	<i>PML::RARA</i>
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(p13.1;q22)	<i>CBFB::MYH11</i>
SMD previo	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Intermedio	Pobre

##### b. Perfil genético

La caracterización genética es fundamental para el manejo de las LA proporcionando información para definir el tipo de LMA, categorizar el riesgo pronóstico, tomar decisiones terapéuticas, así como para el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento. La figura 2 muestra un algoritmo que permite la clasificación de las LMA basado en las recomendaciones de *European Leukemia Net* (ELN) del año 2022, una vez obtenidos los resultados citogenéticos y moleculares.

**Figura 2.** Algoritmo para clasificación de entidades dentro de las LMA, basado en las recomendaciones de ELN (2022).

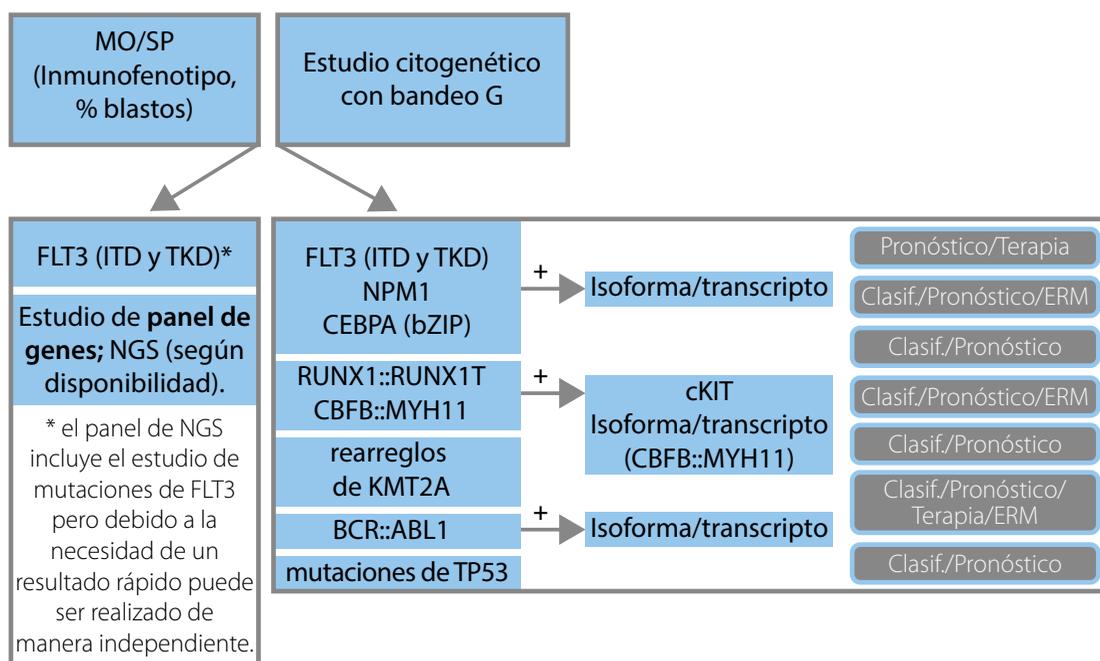


El estudio citogenético convencional (bandeo G) es **imperativo** en la evaluación diagnóstica de las LMA, debiendo ser analizadas un mínimo de 20 metafases para definir el cariotipo como normal.

En ocasiones la presentación clínica y el inmunofenotipo son orientativos del subtipo genético (Tabla 7). En esos casos, y si no se evidencian en el cariotipo, se puede realizar la búsqueda del rearrreglo mutación específica por técnicas de FISH, RT-PCR y/o técnicas de secuenciación, especialmente útiles para evidenciar alteraciones crípticas (ver figura 3 y tabla 8).

Ante la sospecha clínica, inmunofenotipo y/o morfología compatible con LPA, se recomienda evaluar el rearrreglo *PML::RARA* por FISH o RT-PCR o rearrreglos del gen *RARA* por FISH (permite detectar otros rearrreglos poco frecuentes).

**Figura 3.** Algoritmo de estudios citogenéticos-moleculares para el diagnóstico de LMA.



**Tabla 8.** Técnicas disponibles para estudios moleculares en LMA.

Alteración	RT-PCR	PCR (ARN/ADN)	FISH	Utilidad
t(8;21)	<i>RUNX1::RUNX1T1</i>		<i>RUNX1::RUNX1T1</i>	Clasif./ Pronóstico/ERM
inv(16) o t(16;16)	<i>CBFB::MYH11</i>		<i>CBFB</i> *	Clasif./ Pronóstico/ERM
t(9;11)	<i>MLLT3::KMT2A</i>		<i>KMT2A</i> *	Clasif./ Pronóstico/ERM
t(9;22)	<i>BCR::ABL1</i>		<i>BCR::ABL1</i>	Clasif./ Pronóstico/ ERM/ Terapia
t(6;9)			<i>DEK::NUP214</i>	Clasif./Pronóstico
		<i>NPM1</i>		Clasif./ Pronóstico/ERM
		<i>CEBPA (bZIP)</i>		Clasif./Pronóstico
		<i>RUNX1</i>		Clasif./Pronóstico
		<i>cKIT</i>		Pronóstico
		<i>FLT3 (ITD y TKD)</i>		Pronóstico/Terapia
		<i>ASXL1</i>		Clasif./Pronóstico
		<i>TP53</i>	<i>Delección TP53</i>	Clasif./Pronóstico
		<i>IDH1 y 2</i>		Pronóstico/Terapia
t(4;11)	<i>AFF1::KMT2A</i>		<i>KMT2A</i> *	Clasif./ Pronóstico/ERM

\*Sonda break apart evidencia reordenamiento

La determinación del perfil genético completo sólo es posible a través de las técnicas de secuenciación como NGS, que estudian múltiples mutaciones y rearrangos de genes en simultáneo. De esa manera, se logra clasificar y determinar correctamente el riesgo de cada paciente, así como también predecir su evolución. Sin embargo, el nuevo escenario genético-molecular de las LMA puede requerir un tamizaje rápido de algunas alteraciones por PCR convencional, como es el caso de FLT3 (ITD y TKD).

Se recomienda preservar muestra al diagnóstico previo a la indicación del tratamiento para el estudio por NGS. Es imprescindible conocer el panel de genes disponible y la tecnología utilizada a fin de que el estudio de NGS incluya los genes relevantes y pueda aportar la información necesaria para el paciente en estudio.

### Secuenciación de nueva generación (NGS):

La NGS permite la secuenciación de un panel de genes diana (TS, *Targeted Sequencing*), del genoma completo (WGS, *Whole-Genome Sequencing*) o únicamente de la región codificante del genoma (WES, *Whole-Exome sequencing*) dependiendo de la tecnología y el protocolo utilizado. En particular para las neoplasias mieloides, se recomienda la utilización de paneles que permiten obtener información de genes específicos relevantes en la patogénesis de la enfermedad con una alta profundidad de cobertura. Los paneles disponibles en nuestro medio incluyen entre 40-63 genes (completos, algunos exones, y regiones “hot spot o calientes”), algunos de ellos, también están diseñados para detectar alteraciones en el número de copia y reordenamientos de manera simultánea. La sensibilidad de los ensayos de NGS normalmente están determinados por la profundidad de cobertura alcanzada y, en general, la utilización de paneles permite detectar variantes con una sensibilidad del 2-5%. Por lo tanto, además de detectar las variantes “drivers” o fundadoras, también colabora en determinar la arquitectura de la progresión clonal. Si se tiene en consideración el número de genes analizados de manera simultánea con la misma muestra y la sensibilidad alcanzada, la metodología resulta costo-efectiva.

La frecuencia alélica de la variante (VAF) corresponde a la proporción de lecturas de la región de interés que contienen una variante (secuencia alternativa) respecto del total de lecturas en la posición. Se considera una medida semicuantitativa de la abundancia de la variante detectada. Este valor puede verse afectado por múltiples mecanismos que incluyen aneuploidías cromosómicas, amplificaciones/deleciones en el gen donde se encontró la variante, o regiones de pérdida de heterocigocidad (LOH) manteniendo (por ej. disomías uniparentales) o no el número de copias. Algunos de estos mecanismos pueden evidenciarse según el abordaje de la metodología de secuenciación o al complementar con matrices (CGH o SNP) o FISH.

- El uso generalizado de TS ha llevado a la identificación de variantes genéticas heredadas de forma germinal en ciertos genes que comúnmente se encuentran mutados dentro de neoplasias hematológicas.
- Independientemente de la sospecha clínica, técnicamente las NMPG pueden sospecharse cuando se presentan con una VAF entre 30-60% (estado heterocigoto) o >80% (estado homocigoto o LOH) y su presencia debe confirmarse en un tejido con baja probabilidad de sufrir mutaciones somáticas y donde pueda excluirse la contaminación con células hematopoyéticas, siendo el cultivo de fibroblastos el patrón oro. Dada la complejidad técnica de trabajar con cultivo de fibroblastos en nuestro medio, otros tejidos utilizados/aceptados para la búsqueda de variantes germinales son los folículos pilosos, biopsias de piel o hisopado de mucosa yugal, siempre que se excluya la contaminación del mismo con sangre periférica.
- Las NMPG también puede ser confirmadas por la detección de una mutación con VAF elevado (30-60%) en 2 o más familiares del paciente.
- Este grupo de neoplasias deben sospecharse especialmente en ciertos pacientes teniendo en cuenta su historia personal/familiar (ver sección “Evaluación clínica y diagnóstico”). Sin embargo, considerar que la variante germinal puede aparecer *de novo* en el caso índice y que la penetrancia en algunos casos es variable, por lo que la ausencia de historia familiar no excluye la presencia de NMPG. Además, se deben considerar como posibilidad diagnóstica en todos los pacientes con una malignidad hematopoyética independientemente de la edad, ya que algunos alelos de predisposición de la línea germinal, como *DDX41*, pueden conducir a neoplasias malignas hematopoyéticas en pacientes adultos mayores o ancianos.

### V. Factores pronósticos

Las alteraciones citogenéticas y moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir respuesta completa (RC), recaída/refractariedad (RR) y supervivencia global (SG). Sin embargo, la ERM tiene valor pronóstico independiente en los pacientes que alcanzan RC, respuesta completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) o respuesta completa con recuperación hematológica parcial (RCh), por lo que el grupo de riesgo genético/molecular inicial puede modificarse en el curso de la enfermedad por el impacto de la ERM durante el tratamiento. La tabla 5 muestra la clasificación de riesgo de acuerdo a las alteraciones citogenéticas y moleculares según la ELN 2022: favorable, intermedio y adverso.

Tabla 9. Grupos de riesgo ELN (2022)

Grupo	Subtipos
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> <i>NPM1</i> mutado sin <i>FLT3-ITD</i> <i>CEBPA</i> mutado en marco de <i>bZIP</i>
<b>Intermedio</b>	<i>NPM1</i> mutado con <i>FLT3-ITD</i> <i>NPM1 wild-type</i> con <i>FLT3-ITD</i> (sin lesiones genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> Anomalías citogenéticas y/o moleculares no clasificadas como favorables o adversas
<b>Adverso</b>	t(6;9)(p23.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3)/ <i>KMT2A</i> rearreglado t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> t(8;16)(p11.2;p13.3)/ <i>KAT6A::CREBBP</i> inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2, MECOM(EV11)</i> t(3q26.2;v)/ <i>MECOM(EV11)</i> rearreglado -5 o del(5q); -7; -17/alt(17p) Cariotipo complejo, cariotipo monosómico <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2</i> mutados <i>TP53</i> mutado

- **CBFB (t(8;21)(q22;q22.1) e inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22))**. Las mutaciones concurrentes del gen *KIT* y/o *FLT3* no afectan la categorización de riesgo favorable en las LMA CBFB. Sin embargo, algunas publicaciones sugieren que la mutación del gen *KIT* podría estar asociada con peor pronóstico, por lo que se aconseja monitorear la ERM por la técnica de mayor sensibilidad disponible. La ERM negativa anularía el efecto negativo del *KIT* mutado sobre el pronóstico de la enfermedad. La presencia de alteraciones secundarias es frecuente en pacientes con t(8;21) e inv(16), sobre todo en los primeros, y suele involucrar a los cromosomas 8, 9, 21 y 22. En ninguno de los dos grupos citogenéticos tienen un impacto significativo sobre el pronóstico, aunque algunos estudios sugieren un peor pronóstico en t(8;21) cuando son acompañadas de la del(9q), y mejor pronóstico para la inv(16) cuando se acompañan de trisomía 22 y/o pérdida de cromosomas sexuales.
- ***NPM1***. Las LMA con *NPM1* mutado son de riesgo favorable, excepto que se presente junto con *FLT3-ITD* (riesgo intermedio) o con alteraciones citogenéticas de riesgo adverso.  
***CEBPA***. Únicamente las mutaciones “en marco” del gen *CEBPA* a nivel de la región bZIP son consideradas de riesgo favorable, independientemente del compromiso mono o bialélico.
- ***FLT3***. Las mutaciones en *FLT3* incluyen las duplicaciones internas en tándem (*FLT3-ITD*) y las mutaciones en el dominio quinasa D835 o I836 (*FLT3-TKD*) cuyas frecuencias son 30% y 10% respectivamente. Ambas representan blancos terapéuticos para el uso de inhibidores. Los pacientes con mutación *FLT3-ITD* (que no cumplan criterios para otra categoría de riesgo) son considerados de riesgo intermedio independientemente de la relación alélica cuando son tratados con midostaurina, mientras que *FLT3-TKD* no determina el riesgo. El método recomendado para la evaluación de mutaciones de *FLT3* es por análisis de fragmentos de acuerdo a ELN 2022.
- ***KMT2A***. Los reordenamientos del gen *KMT2A* son de riesgo adverso, excepto la t(9;11)(p21.3; q23.3)/*MLLT3::KMT2A* que confiere riesgo intermedio. Se excluyen del riesgo adverso la duplicación parcial en tándem del gen *KMT2A*.
- **Cariotipo complejo/monosomal**. El cariotipo complejo (CC) se define como la presencia de  $\geq 3$  anomalías cromosómicas no relacionadas en ausencia de otras alteraciones genéticas definidas y se considera de riesgo adverso. El cariotipo hiperdiploide, con 49 o más cromosomas, es raro en LMA ( $< 2\%$  de los casos) y no es considerado complejo. Por lo tanto, en ausencia de otras alteraciones de alto riesgo, debe ser considerado de riesgo intermedio. Una categoría citogenética con particular mal pronóstico es el “cariotipo monosomal” (CM) definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (excluye pérdida de los cromosomas sexuales X o Y) o una monosomía autosómica en combinación con al menos una alteración estructural (excepto alteraciones en el CBF).

Las **mutaciones en genes relacionados a mielodisplasia** (*ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*) no deberían ser usadas como factor pronóstico si coexisten con otras alteraciones que definen riesgo favorable.

- **TP53**. Las mutaciones de *TP53* se presentan en 2-18% de LMA, principalmente en pacientes con CC o CM y definen riesgo adverso con VAF  $\geq 10\%$  independientemente del compromiso mono o bialélico. Estos pacientes tienen escasa respuesta a la quimioterapia (QT) convencional.
- **IDH1/IDH2**. Mutaciones en *IDH1* e *IDH2* 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*). No existe evidencia suficiente al momento para determinar su impacto en el pronóstico y no modifica la conducta terapéutica inicial, aunque representan un blanco terapéutico.
- **RUNX1**. Las mutaciones de *RUNX1* confieren pronóstico desfavorable y están presentes en el 10% de las LMA. Se asocia con la edad avanzada, sexo masculino, cambios displásicos y mutaciones genéticas concurrentes.

## VI. Tratamiento

**El tratamiento de la LMA consiste en una fase de inducción para lograr la remisión de la enfermedad y otra de consolidación para erradicar la enfermedad residual que, dependiendo de las características del paciente y de la enfermedad, puede ser QT y/o trasplante alogénico (AloTCPH).**

Las estrategias terapéuticas van a depender de las características del paciente (edad- PS- patologías previas o uso de quimioterápicos), como también de las características citogenéticas, moleculares y de ERM.

### 1. Adultos jóvenes (18-65/70 años)

#### a- Tratamiento de inducción a la remisión

Consiste en el tradicional esquema “7+3”, que incluye 7 días de infusión continua intravenosa de citarabina (Ara-C) 100-200 mg/m<sup>2</sup> más 3 días de una antraciclina: daunorrubicina (DNR) 60-90 mg/m<sup>2</sup> mitoxantrona (MTT) 12 mg/m<sup>2</sup> o idarrubicina (IDA) 12 mg/m<sup>2</sup>. (Ver “Esquemas de tratamiento en LMA”)

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

#### Modificaciones al esquema estándar

- En pacientes menores a 45 años, Altas dosis de Ara-C (HiDAC) han demostrado aumentar la tasa de RC, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SG, en un trabajo del EORTC-GIMEMA.
- Esquemas como FLAG /FLAG-IDA son otras alternativas propuestas para tratamiento de inducción.
- En LMA con mutación del *FLT3* (*ITD* o *TKD*) se incorpora midostaurina 50 mg cada 12 hs vía oral (VO) desde el día 8 al 21, tanto en la inducción como en la consolidación. En aquéllos que reciban AloTCPH como terapia de consolidación, por el momento no hay una estrategia de mantenimiento posterior que esté aprobada.
- Pacientes con alteraciones del CBF o *NPM1* mutada tienen especial avidez por la citarabina, por lo que se benefician con esquemas con altas dosis de esta droga y análogos de purina, ya que estos últimos aumentan la concentración intracelular del metabolito activo del Ara-C (FLAG-IDA, CLAG-M) más inmunoterapia con gemtuzumab ozogamicina (GO). Ej: FLAG-IDA + GO. Esta combinación tiene un grado de recomendación grado 1A. Sin embargo, GO no está disponible en Argentina. En pacientes de más de 60 años, o que por el performance se considere no apto para recibir r HiDAC, el esquema 7+3 con GO es una opción aceptable.

#### Evaluación de respuesta

- Si bien no es una recomendación firme y universal, sugerimos evaluación morfológica de MO a los 14 días de la inducción para eventual conducta. Tabla 10.

**Tabla 10. LMA-Inducción: conducta en MO +14/21**

Aplásica/ hipocelular	Aguardar recuperación
Hipocelular con blastos	Reevaluar a los 7 días. (Considerar repetir esquema “7+3”)
Hiper celular con blastos	Reinducción (*)

(\*) Al día +28/35, evaluación morfológica y por CFM (Tabla 11).

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. La ERM por CFM al final de la inducción se propone como un factor pronóstico relevante y como herramienta para dirigir la terapéutica posterior, individualizando el caso dependiendo del tipo de leucemia y factores pronósticos del diagnóstico. (Ver sección “Monitoreo de ERM en LMA”).

**Tabla 11.** LMA-Inducción: conducta en MO +28/35

Respuesta completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;5% de blastos en medulograma</li> <li>• Reconstitución de la hemopoyesis</li> <li>• Resolución de infiltrados extramedulares</li> </ul>	Consolidación según riesgo
RC con ERM negativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RC con CFM o PCR negativa (ver sección “Monitoreo de ERM en LMA”)</li> </ul>	
Sin RC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla en lograr RC</li> </ul>	Reinducción: opciones terapéuticas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ara-C (1.5 a 3 g/m<sup>2</sup> c/12hs por 3 días) ± antraciclinas</li> <li>• FLAG-IDA/CLAG-M</li> <li>• Ensayo clínico</li> </ul>

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

#### **b- Tratamiento de consolidación**

Depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular; para ello, recomendamos basarnos en la clasificación de riesgo de la ELN del 2022. Las estrategias de consolidación son 2: quimioterapia o AloTCPH.

##### **◆ Riesgo favorable**

La indicación es Ara-C 1,5 g/m<sup>2</sup> cada 12 hs por 6 dosis totales, en 3 días consecutivos (menos tiempo de aplasia post quimioterapia) o en días alternos (1-3-5), por 2 a 4 ciclos, dado que la probabilidad de recaída suele ser menor a la mortalidad relacionada al tratamiento.

Dosis mayores se encuentran por encima de la meseta terapéutica por lo que agregarían mayor toxicidad sin aumentar el efecto antileucémico. El agregado de antracíclicos podría tener un beneficio en pacientes con grupo de riesgo adverso.

El trasplante autólogo de CPH (autoTCPH) es una alternativa a las consolidaciones con altas dosis de citarabina, en un subgrupo de pacientes.

**Pacientes con FLT3 mutado tienen indicación del agregado de midostaurina al tto de consolidación y aquéllos con mutaciones del CBF o NPM1 del agregado de GO, como ya ha sido mencionado anteriormente.**

##### **◆ Riesgo intermedio**

- **Candidatos a trasplante: la indicación es AloTCPH relacionado o no relacionado.**

- **No candidatos a trasplante: quimioterapia con Ara-C.**

##### **◆ Riesgo adverso**

**La indicación es el AloTCPH.**

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

## **2. Adultos mayores (>65/70 años).**

Es importante señalar en primer lugar que cuando hablamos de LMA, la edad media de presentación es 68-70 años; se trata de hecho de una enfermedad que afecta en mayor proporción a los adultos mayores. Muchos pacientes con LMA son diagnosticados a una edad avanzada, con un peor pronóstico por tener menores tasas de RC, mayor refractariedad, y una SG a 5 años de 5-10%.

Entonces ante una LMA en un adulto mayor:

- Definir la aptitud ante la QT intensiva
- Conocer el riesgo citogenético molecular
- Conocer los diversos esquemas de tratamiento

Para una identificación de aquellos adultos mayores aptos se recurre a cuatro o cinco variables de manera conjunta que nos permiten definir si un paciente es FIT (apto para recibir QI), UNFIT (no apto para recibir QI) o FRÁGIL (que recibirá medidas de soporte mínimas). Estas variables son: **el estado funcional (PS), el índice de comorbilidades y una evaluación geriátrica que incluya el estado cognitivo, nutricional y el entorno o contención social del paciente (Tabla 11).**

El PS se mide de 0 a 4, con una mortalidad temprana elevada para este grupo etario cuando el estado funcional es de 2 o más.

Las comorbilidades se miden con el índice de Charlson (CCI) o índice de comorbilidades de Trasplante de Sorrow (HCT-CI).

**Tabla 10.- Índice de Charlson modificado**

<b>Enfermedad vascular cerebral (ACV)</b>	<b>1</b>
<b>Diabetes *(c/lesión de órgano blanco: ej. renal)</b>	<b>1</b>
<b>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica**</b>	<b>1</b>
<b>Insuficiencia cardíaca***</b>	<b>1</b>
<b>Demencia</b>	<b>1</b>
<b>Enfermedad arterial periférica (sintomática)</b>	<b>2</b>
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	<b>1 (creatinina &gt; 2 mg) o 2 si en diálisis</b>

\*Con lesión de órgano blanco, renal (creatinina elevada) arterial (coronario, vascular periférico o enfermedad cerebrovascular)

\*\* Disnea grado 2 o más) en el Sorrow evaluación funcional < 65%

\*\*\* Insuficiencia cardíaca no reversible o FEV no reversible <40% (la no reversibilidad es un hecho más común en el adulto mayor)

<https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>

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

**Un índice de Charlson mayor a 2 determina que el paciente es no apto**

• **Evaluación geriátrica mínima:**

**Paciente No apto = incapaz de una de las siguientes**

Escalas de la vida diaria (IADSL) Katz. Barthel

- Higiene personal diaria
- Aspecto personal o presentación
- Preparación de la comida
- Vestimenta (vestirse o desvestirse)
- Movilidad física
- Transporte
- Realiza compras
- Se maneja financieramente

**Tabla 11.- PS o Ecog + comorbilidades de Charlson + evaluación geriátrica**

<b>Apto</b>	PS < 2, sin comorbilidades, y evaluación geriátrica normal
<b>No apto</b>	PS de 2 o > Charlson abreviado >2, evaluación geriátrica con alteraciones
<b>Frágil</b>	Mucha carga de comorbilidad, o un Ecog >2 o una evaluación geriátrica muy alterada

## ◆ Protocolos de tratamiento en adultos mayores (ver figura 5)

### a- Pacientes aptos

#### Quimioterapia estándar o intensiva (“7+3”)

- Pacientes aptos y citogenético/molecular de riesgo favorable.
- En pacientes aptos se recomienda retrasar el inicio del tratamiento y adaptarlo según el perfil citogenético molecular. El tratamiento debe intentar ser individualizado, considerando las características particulares de cada paciente, y consensuarlas.

#### Esquemas no intensivos\* (Citarabina bajas dosis, hipometilantes +/- venetoclax)

- Paciente con citogenético/molecular intermedio/desfavorable
- LMA 2ª.

### b- Pacientes no aptos

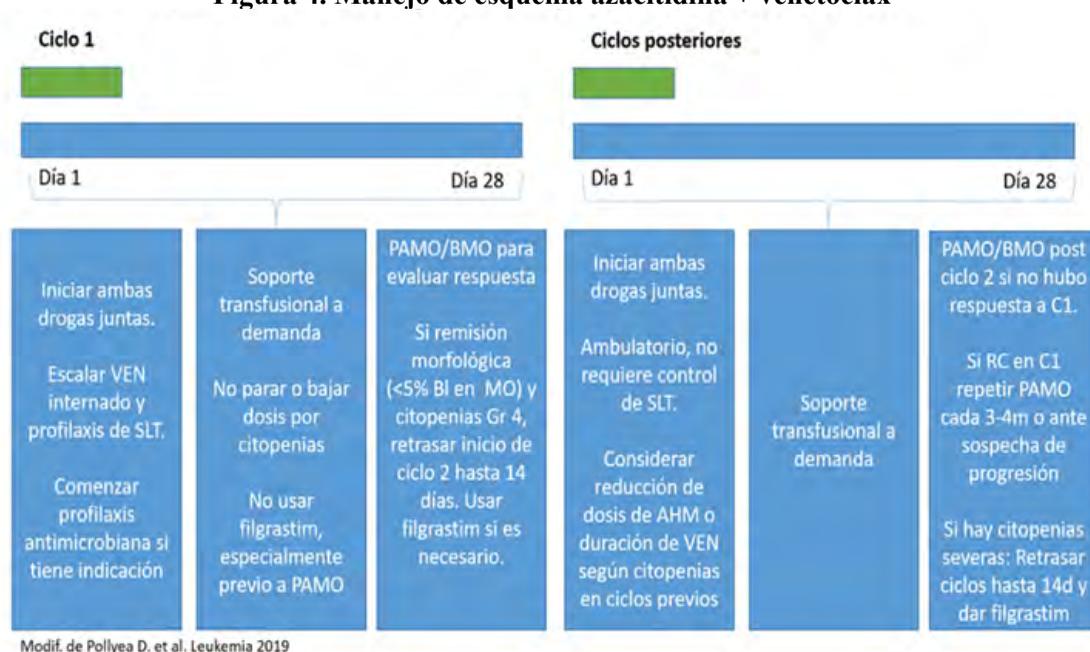
#### Esquemas no intensivos\* (Citarabina bajas dosis, hipometilantes +/- venetoclax)

(Ver anexo “Esquemas de tratamiento en LMA”)

\*En el estudio VIALE A, el venetoclax en combinación con azacitidina (a dosis habituales), en ciclos cada 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante demostró mayor SG comparada a tratamiento con azacitidina (14,7 vs 9,6 meses). En el estudio VIALE C el venetoclax combinado con bajas dosis de citarabina, también demostró beneficios en la SG (8,4 vs 4,1 meses) comparado con dosis bajas de citarabina en una población de pacientes mayores, con una mediana de edad de 76 años en ambos grupos.

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 de leucocitos menor a  $25 \times 10^9/l$  y podrían hospitalizarse para la primera dosis) y realizar la dosis recomendada en forma ascendente.

Figura 4. Manejo de esquema azacitidina + venetoclax



La biodisponibilidad del venetoclax se ve modificada significativamente en su interacción con otras drogas, como por ejemplo antifúngicos utilizados para profilaxis. En caso de combinarlos se recomienda la reducción de la dosis del venetoclax (Ver tabla 14).

**Tabla 14.- Ajuste de dosis de venetoclax en combinación con antifúngicos**

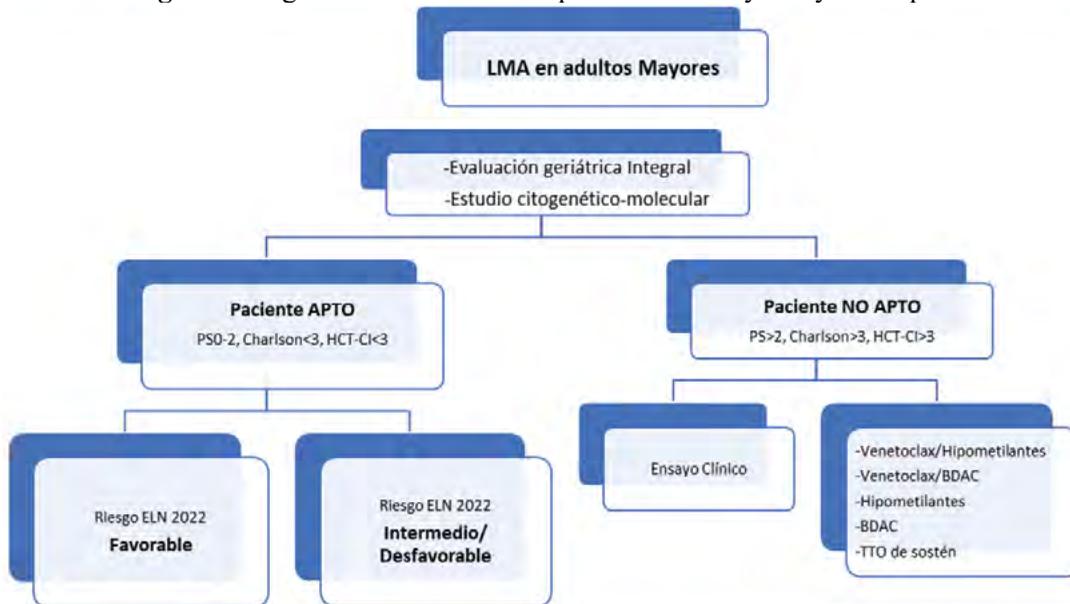
Antifúngico	Recomendación por prospecto (ven mg/D)
Posaconazol	70
Voriconazol	100
Isavuconazol, fluconazole	200
Caspofungina, equinocandinas	400

Una preocupación actual es la toxicidad elevada de este esquema, principalmente hematológica. Ante citopenias prolongadas en ciclo 1, luego de alcanzar la RC, se recomienda reducir días de venetoclax y/o reducción de dosis y días de hipometilantes.

### Hipometilante oral

La azacitidina oral fue aprobada, para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con LMA que alcanzaron RC o RCi tras el tratamiento de inducción con o sin tratamiento de consolidación y que no se consideran candidatos a AloTCPH, incluidos los que eligen no someterse al mismo.

**c-Pacientes no aptos/frágiles:** hidroxiurea 1-2 gr/m<sup>2</sup>/día como citorreductor y soporte transfusional con hemoderivados

**Figura 5.** Algoritmo de tratamiento para adultos mayores y/o no aptos

## VII. Criterios de respuesta

**Tabla 15.** Criterios de respuesta ELN 2022

Respuesta*	Definición
RC <sup>1</sup>	Blastos en MO <5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular PMN ≥1.000/μL Plaquetas ≥ 100.000/μL
RCh <sup>1-2-3</sup>	Blastos en MO <5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular PMN ≥500/μL Plaquetas ≥ 50.000/μL

RCi <sup>1-3</sup>	Blastos en MO <5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular PMN < 1000/ $\mu$ L Plaquetas < 100.000/ $\mu$ L
EMLL <sup>2-4</sup>	Blastos en MO < 5% Ausencia de blastos circulantes o de blastos con bastones de Auer Ausencia de enfermedad extramedular Sin requerimiento de recuperación hematológica
RP <sup>2</sup>	Criterios de RC Blastos en MO 5-25% Descenso % de blastos respecto al basal $\geq$ 50%
NR	Pacientes evaluables que no cumplen criterios previamente descriptos
NE	Sin posibilidad de evaluar respuesta por muerte, pérdida de seguimiento o muestra de MO técnicamente inevaluable.
RC, RCh o RCi con ERM neg <sup>5</sup>	Definida por CFM o qRT-PCR Debe confirmarse a las 4 semanas Es incluida en esta categoría la ERM-LL <sup>6</sup>
Refractariedad	Si NR en el punto de referencia definido para designar respuesta*
Recaída	Luego de lograr RC, RCh o RCi: Blastos en MO $\geq$ 5% Blastos circulantes en $\geq$ 2 muestras de SP separadas $\geq$ 1 semana Enfermedad extramedular
Recaída de ERM	Luego de lograr RC, RCh o RCi con ERM neg: Conversión de ERM negativa a positiva (CMF o qRT-PCR) Aumento de $\geq$ 1 log <sub>10</sub> del número de copias de la ERM-LL entre dos muestras (qRT-PCR) Debe confirmarse con nueva muestra a la brevedad

**RC:** respuesta completa. **MO:** médula ósea. **PMN:** polimorfonucleares. **RCh:** respuesta completa con recuperación hematológica parcial. **RCi:** Respuesta completa con recuperación hematológica incompleta. **EMLL:** estado morfológico libre de leucemia. **RP:** respuesta parcial. **NR:** no respuesta. **NE:** no evaluable. **SP:** sangre periférica.

\*Definir punto de referencia para designar respuesta (ej: 2 ciclos de QT de inducción intensa en pacientes fit o 180 días en pacientes que reciben tratamiento de baja intensidad).

<sup>1</sup>Tener en cuenta que los recuentos hematológicos pueden mejorar luego de la evaluación medular, lo cual hay que considerar para definir el criterio de respuesta final previo al próximo tratamiento. Las respuestas son evaluadas cumpliendo al menos 7 días sin uso de FSC-G y sin transfusión de plaquetas. Considerar que durante la recuperación medular post QT pueden evidenciarse un bajo % de blastos en MO que, en general, desaparecen luego de una semana, no debiendo ser considerados como enfermedad persistente.

<sup>2</sup>Término mayormente usado en EC.

<sup>3</sup>En caso de usar el término RCh, en RCi se definen los pacientes con PMN <500/ $\mu$ L y plaquetas <50.000/ $\mu$ L

<sup>4</sup>Recuento mínimo de 200 células, con celularidad  $\geq$  10%.

<sup>5</sup>La ERM positiva por CFM se define por  $\geq$  0.1% de células CD45+ que expresen el inmunofenotipo target. La ERM positiva por qRT-PCR debe alcanzar un límite de detección de 10-3 o menor según validación técnica, expresados como porcentaje (de gen de referencia) o como reducción logarítmica (de la muestra del diagnóstico).

<sup>6</sup> La ERM molecular detectable a bajo nivel (ERM-LL, low level) es definida como <2%. Únicamente utilizada en las LMA con NPM1 mutado y CBF por la evidencia de bajo de riesgo de recaída.

### VIII. Monitoreo de la ERM en LMA

La determinación de la ERM en LMA es aún un objetivo técnico y clínico en desarrollo.

Los métodos disponibles para la cuantificación de ERM para uso clínico son: 1) cuantificación de transcritos de interés respecto a un gen control por PCR en tiempo real (qRT-PCR); 2) CFM a  $\geq$  8 colores (fluorescencias) con alta sensibilidad (>107 células nucleadas totales evaluadas).

El método de elección para la determinación de la ERM es aquél que alcance la mayor sensibilidad en cada paciente.

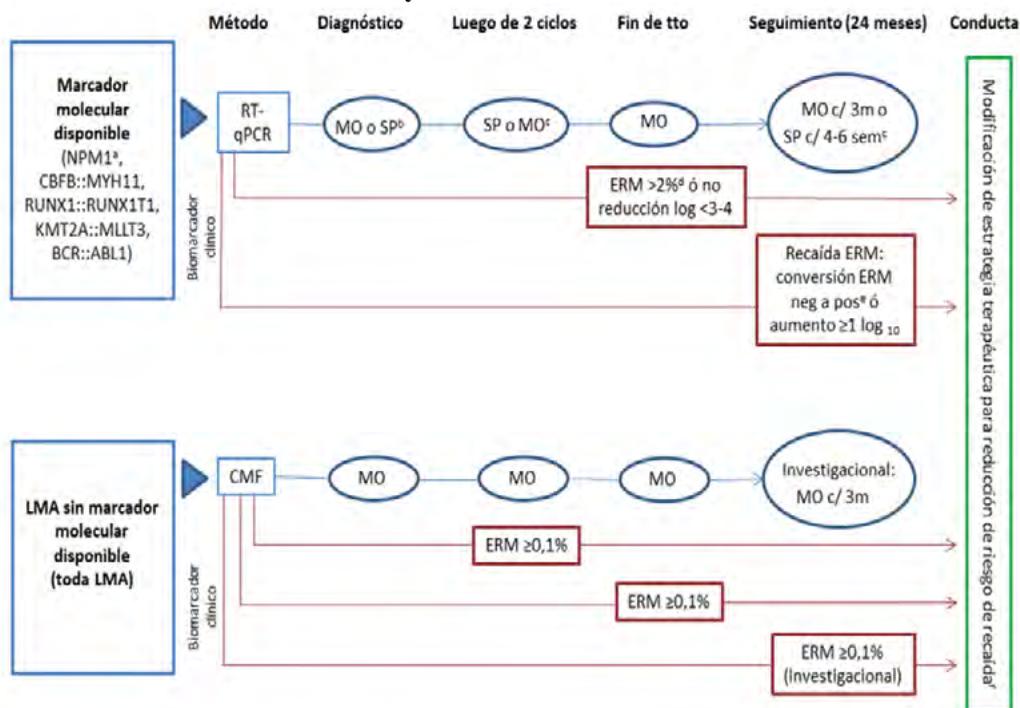
Todos los pacientes que presenten algún marcador molecular que permita su seguimiento, como *NPM1*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, *MLL3::KMT2A* y *BCR::ABL1* deben ser monitoreados por qRT-PCR (sensibilidad  $10^{-4}$  a  $10^{-6}$ ) (ver tabla 16).

La evaluación de ERM por CFM se basa en detectar y cuantificar la persistencia del clon leucémico a partir de su fenotipo aberrante y los rasgos de diferenciación. Si bien se ha progresado significativamente con la estandarización técnica de la CFM (Euroflow), la utilización de paneles a 8 colores continúa siendo insuficiente para la identificación de las células leucémicas en el contexto de la reconstitución hematopoyética de las líneas mieloides que componen la población medular.

El valor de corte clínico utilizado actualmente para definir ERM detectable es de 0,1%. Sin embargo, varios estudios evaluaron niveles  $<0,01\%$  para definir un grupo de pacientes de muy buen pronóstico. No hay hasta el momento pautas ni estandarizaciones sobre las implicancias clínicas, y actualmente diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial, post-consolidación y durante el mantenimiento.

En la Figura 6 se resumen las recomendaciones del panel de expertos de la ELN respecto a ERM en LMA por biología molecular.

**Figura 6.- Algoritmo de seguimiento e interpretación de EMR basado en las recomendaciones de ELN 2021 –2022 y el *Educational Book ASCO 2023*.**



<sup>a</sup> Se debe caracterizar la mutación y evaluar su disponibilidad para seguimiento (*NPM1* A y B son las más frecuentes)

<sup>b</sup> Puede utilizarse SP si  $\geq 20\%$  de blastos circulantes.

<sup>c</sup> La sensibilidad es mayor si se realiza en MO

<sup>d</sup> La EMR positiva (CMF o PCR) luego de finalizada la consolidación o la recaída de EMR se asocian con recaída de la enfermedad y peor pronóstico. Sin embargo, algunos pacientes con mutaciones en *NPM1* y *CBF* pueden tener una supervivencia prolongada, a pesar de un nivel bajo de EMR (EMR-LL, low level) ( $<2\%$ ) (ELN 2021 LoEIII, GoR B, LoA 93%) y no necesariamente requieren una modificación del tratamiento (ELN 2021 LoEIII, GoR B, LoA 89%). Por lo tanto, si los niveles están por debajo del umbral relacionado con el pronóstico, operativamente son llamadas negativas.

<sup>e</sup> La conversión de ERM negativa a positiva debe ser confirmada dentro de las 4 semanas, preferiblemente en MO (ELN 2021 LoE IV, GoR A, LoA 89%). Las recaídas moleculares podrían predecir una recaída hematológica dentro de los 3 a 6 meses.

<sup>f</sup> La ERM positiva pretrasplante es un factor pronóstico desfavorable independiente. Sin embargo, no hay evidencia de beneficio con la adición de nuevos esquemas intensivos para alcanzarla en aquellos pacientes en CR1 y no es una contraindicación para avanzar con esta estrategia (ELN 2021 LoEIV, GoR A, LoA 100%). Sin embargo, se recomienda la realización de un esquema de acondicionamiento mieloablatoivo (ELN 2021 LoE II, GoR A, LoA 95%) y/o un descenso temprano de la inmunosupresión (ELN 2022).

**Tabla 16.** ERM por biología molecular en LMA. Recomendaciones ELN

Gen	Momento	SP/MO	Objetivo	Comentario	Referencias
<b>NPM-1</b>	Luego de 2 ciclos de quimioterapia	SP	No detectable	CIR* a 3 años 30% vs 82% (si es detectable) SG** a 3 años 75% vs 24% (si es detectable)	Ivey et al
	Luego de 2 ciclos de quimioterapia	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
	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 controles cada 3 meses durante 2 años					
<b>RUNX1/ RUNX1T1</b>	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
	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
	Seguimiento	SP	< 100 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=100 copias) SG a 5 años 95% vs 59% (si es > o = 100 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	< 500 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=500 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >o=500 copias)	Yin et al
Considerar el nivel inicial de enfermedad, al final de los dos ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento para evaluar la cinética de disminución. <b>Una reducción &gt; 3 log en MO entre el diagnóstico fin de inducción o consolidación se asocia a mejores respuestas</b> Es posible que niveles estables sean detectados por años sin evidencia de recaída					
<b>CBFB- MYH11</b>	Final de tratamiento	SP	< 10 copias/10.000 copias ABL	CIR a 5 años 36% vs 78% (si es > o = 10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	SP	< 10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 97% (si es >o=10 copias) SG a 5 años 91% vs 57% (si es > o = 10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	< 50 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >o=50 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es > o = 50 copias)	Yin et al
Considerar el nivel inicial de enfermedad, al final de dos ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento para evaluar la cinética de disminución. Es posible que niveles estables sean detectados por años sin evidencia de enfermedad recaída					

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

## IX LMA recaída/refractaria

→ Refractariedad primaria: Se define como un estado de leucemia persistente, es decir la presencia de más de 5% de blastos en MO, y corresponde a pacientes que no alcanzan RC o RCi luego de 2 ciclos de QI de inducción. Su pronóstico es significativamente peor. Entre 10-40% de los pacientes con LMA son refractarios primarios.

→ Recaída temprana: recaída dentro de los 6 meses luego de la RC1. La respuesta al tratamiento de rescate y la SG es significativamente peor que la recaída tardía.

→ Recaída tardía: recaída pasados 6 meses de la RC1.

*Ver tabla 15 (definición de recaída en criterios de respuesta).*

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

La conversión de ERM negativa a positiva debe ser confirmada dentro de las 4 semanas, preferiblemente en MO.

Las recaídas moleculares podrían predecir una recaída hematológica dentro de los 3 a 6 meses.

En LMA R/R es indispensable definir prontamente su elegibilidad para AloTCPH ya que éste es el único tratamiento con probabilidad de cura. Aun así, la SG no supera el 20 a 35% a los 4 años. La menor carga de enfermedad previa al AloTCPH es el predictor más importante de supervivencia, siendo la ERM positiva pretrasplante un factor pronóstico desfavorable independiente. Sin embargo, no hay evidencia de beneficio con la adición de nuevos esquemas intensivos para alcanzarla en aquellos pacientes en CR y no es una contraindicación para avanzar con esta estrategia.

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

La QT de rescate debe incluir drogas que no hayan sido usadas en el primer ciclo de inducción.

Esquemas sugeridos:

→ FLAG-IDA

→ CLAG-IDA

→ Clofarabina + HiDAC

→ MEC: etopósido + citarabina + mitoxantrona

En pacientes con una mutación *FLT3-ITD* recaídos, idealmente, se debería incorporar un inhibidor de tirosina quinasa de 2° generación, sin aprobación al momento en Argentina.

Una opción terapéutica es el abordaje con inhibidor de BCL2 (venetoclax)+ hipometilantes o venetoclax + FLAG-IDA, eventualmente con mayor probabilidad de beneficio con información genética adicional solicitada al momento de la recaída.

→ **Venetoclax + azacitidina:** Su uso en pacientes con LMA R/R que no recibieron venetoclax previamente, demostró beneficio con esta combinación en segunda o tercera línea.

→ **Cladribina** en combinación con bajas dosis de citarabina alternado con cladribina-decitabina ha demostrado tasas de Rc RCi de 68%, y SG de 13,8 meses, lo cual sería una alternativa para pacientes refractarios a venetoclax-azacitidina. En estos pacientes, la presencia de mutaciones en FLT3, RAS y P53 bialélico se asoció como mecanismo de resistencia al venetoclax. Ambos esquemas sin aprobación al momento.

Ante pacientes en los que no sea factible una opción curativa, el manejo paliativo con terapias a bajas dosis de Ara-C, hidroxiurea o 6-mercaptapurina pueden ser útiles para controlar la hiperleucocitosis.

## X. Nuevas drogas en LMA

En los últimos años hubo grandes avances en el conocimiento de las vías fisiopatológicas en LMA, lo que permitió el desarrollo de nuevas drogas (inmunoterapia, blancos moleculares de vías de señalización, etc.). A continuación, se enuncian fármacos aprobados por FDA y EMA. Aún no han sido aprobados por ANMAT en la Argentina.

→ **Gemtuzumab ozogamicina:** un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con droga, aprobado para LMA CD33+ en inducción y en recaída.

- **Gilteritinib**: inhibidor de *FLT3* para LMA R/R.
- **CPX-351**: formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina aprobado en pacientes añosos con LMA secundaria a terapia o asociada a cambios relacionados a mielodisplasia; mayor SG, SLE y menor toxicidad que “7+3”.
- **Inhibidores de *IDH1/IDH2***: ambos inhibidores (ivosidenib y enasidenib) para LMA R/R con mutación de *IDH1* e *IDH2*, respectivamente.
- **Glasdegib**: es un inhibidor de la vía del *Hedgehog* y su indicación es la misma que venetoclax, pero asociado solamente a dosis bajas de Ara-C.
- **Anticuerpo biespecífico de células T (*BITE*) tagraxofusp (SL-401)**: es una interleucina-3 humana fusionada a toxina diftérica truncada dirigida a CD123. Este fármaco fue aprobado por la FDA para la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas.
- 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.

## XI. LMA y compromiso de SNC

La frecuencia del compromiso del SNC en pacientes con LMA de *novo* es muy baja (menor al 5%) y su impacto pronóstico es controvertido, sin clara asociación con menor supervivencia.

La presentación clínica es muy variable, pudiendo ser asintomática o presentar síntomas de hipertensión endocraneana o focos neurológicos.

Están descriptos factores de riesgo como:

- Elevado recuento de GB (mayor 50.000/mm<sup>3</sup>)
- Pacientes jóvenes (se describen puntos de corte en <40 y <60 años)
- LDH elevada (> 1000 U/ml)
- Expresión de CD56
- Componente monocitoide (FAB M4 y M5)
- LMA con CBF
- Anormalidades en cromosoma 11
- Trisomía 8
- Mutaciones del *FLT3*

De todas formas, no hay consenso en cuanto a implementación de estudios diagnósticos o estrategias terapéuticas en función de estos factores de riesgo en pacientes asintomáticos. Actualmente se recomienda la realización de punción lumbar (PL) diagnóstica (previa realización de TC o RMN) ante:

- presencia de síntomas neurológicos
- glóbulos blancos > 50.000/mm<sup>3</sup>
- diferenciación monocítica (FAB M4 o M5)
- linaje ambiguo
- enfermedad extramedular

En pacientes asintomáticos, la PL puede ser realizada luego de alcanzada la recuperación hematológica, post inducción o en la etapa de consolidación.

En aquellos pacientes con síntomas neurológicos se debe realizar un examen clínico neurológico completo con evaluación oftalmológica, realización de RMN de cerebro (considerar espinal) y punción lumbar.

La PL se debe realizar por expertos, considerando que la calidad y el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) disponible son determinantes para el análisis. Al momento de la extracción, la muestra de LCR se debe colocar directamente en un tubo con EDTA que contenga además **inhibidor de proteasas** (Transfix – Citomark). De este modo puede conservarse hasta 5 días para su procesamiento. Si no se utiliza Transfix, el 70% de las células patológicas presentes en el LCR se degrada en la primera hora. En el caso de no disponer de tubos con inhibidor de proteasas, utilizar un tubo seco o con EDTA y procesar el LCR **antes de la hora de extraído**, considerando que puede obtenerse un resultado falso negativo.

El compromiso de SNC en pacientes asintomáticos y con imágenes negativas se define por la presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación (*Cytospin* o CFM). La citología tiene una alta especificidad (> 95%) pero dada la escasa celularidad en las muestras de LCR, la sensibilidad es < 50%.

Muestras seriadas y/o con mayor volumen pueden aumentar la sensibilidad diagnóstica. La CFM tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Sin embargo, se necesita información adicional para determinar su importancia clínica en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.

Tradicionalmente, el status de compromiso del SNC se divide en 3: ver LLA página 406.

Al realizar la PL diagnóstica, siempre que no exista contraindicación, se sugiere la administración de quimioterapia intratecal, aun en pacientes asintomáticos, si bien queda sujeto a decisión del equipo tratante. Sin embargo, es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Si el paciente presenta compromiso inicial de SNC se debe realizar triple terapia intratecal dos 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 QT intratecal HiDAC con dexametasona. Se debe tener en cuenta la toxicidad elevada asociada a la radioterapia.

### Anexo. Esquemas de quimioterapia en LMA

Quimioterapia 7/3	Ara-C 100 mg/m <sup>2</sup> /día infusión continua días 1-7 + DNR 60-90 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-3 o IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-3 o MTT 12 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-3
Quimioterapia 7/3 + midostaurina	Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> /día infusión continua días 1-7 + DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-3 + midostaurina 50 mg vo cada 12 hs días 8-21
Altas dosis Ara-c (+/- antraciclinas)	Ara-C 1-3 g/m <sup>2</sup> cada 12 hs ev días 1, 3 y 5 (MTT 12 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 2 y 4, o IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 2 y 4 o DNR 60 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 2 y 4)
Hipometilantes	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> /día sc por 7 días, cada 28 días
	Decitabina 20 mg/m <sup>2</sup> /día ev por 5 días, cada 28 días
Hipometilantes + venetoclax	Azacitidina 75 mg/m <sup>2</sup> /día sc o ev por 7 días, cada 28 días o decitabina 20 mg/m <sup>2</sup> /día ev por 5 días, cada 28 días + venetoclax <b>100 mg</b> vo día 1, <b>200 mg</b> vo día 2, <b>400 mg</b> vo día 3 en adelante
Bajas dosis Ara-C	Ara-C 20 mg cada 12 hs sc por 10 días o 20 mg/m <sup>2</sup> /día sc por 14 días
Baja dosis de Ara-C + venetoclax	Ara-C 20 mg/m <sup>2</sup> /día sc por 10 días cada 28 días + venetoclax <b>100 mg</b> vo día 1, <b>200 mg</b> vo día 2, <b>400 mg</b> vo día 3, <b>600 mg</b> /día vo días 4 en adelante
FLAG-IDA	Fludarabina 30 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-4 + Ara-C 2000 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-4 + filgrastim 300 mcg/día desde día 0 hasta recuperación PMN + IDA 12 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 2-4
FLAG (sin IDA)	Fludarabina 30 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-4 + Ara-C 2000 mg/m <sup>2</sup> /día ev días 1-4 + filgrastim 300 mcg/día desde día 0 .
MEC	Mitoxantrona 8 mg/m <sup>2</sup> /día/ev/ días 1-5 +Etopósido: 100 mg/m <sup>2</sup> /día/ev días 1-5 +Citarabina: 1 g/m <sup>2</sup> /día ev días 1-5
CLAG-IDA	Cladribine 5 mg/m <sup>2</sup> /día/ev días 1-5 +Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> /ev días 1-5 +Idarrubicina 8 mg/m <sup>2</sup> /día/ev días 1-5 +Filgrastim 300 mcg/día SC días 0-5
CLAG CLAG-M	Cladribine 5 mg/m <sup>2</sup> /ev días 1-5 +Citarabina 2 g/m <sup>2</sup> /ev días 1-5 +Filgrastim 300 mcg SC días 1-5 +/- Mitoxantrona: 10 mg/m <sup>2</sup> /ev días 1-3

\* Considerar reducción de dosis en > 60 años: fludarabina: 20 mg/m<sup>2</sup>; citarabina 500-1000 mg/m<sup>2</sup>; idarrubicina 8 mg/m<sup>2</sup>.

\*\*Idarrubicina puede ser reemplazada por mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> d 2-4 (FLAG-MITO).

### Bibliografía

- Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-19.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022;140(11):1200-28.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345- 1377.
- Michael Heuser et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021 | VOLUME 138, NUMBER 26. DOI 10.1182/blood.2021013626.
- Simone E. Dekker, Delphine Rea et al. Using Measurable Residual Disease to Optimize Management of AML, ALL, and Chronic Myeloid Leukemia. Educational Book ASCO 2023
- NCCN Guidelines Version 3.2023 Acute Myeloid Leukemia
- Susan De Wolf, Martin S. Tallman. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood*. 2020; 136 (9): 1023–1032.
- Jorge Labrador et al. Use of Venetoclax in Patients with relapsed or refractory Acute Myeloid Leukemia: The PETHEMA Registry Experience. *Cancers*. 2022; 14,1734.
- Aldoss, I et al. Efficacy of the combination of Venetoclax and Hypometilain Agents in Relapsrd/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*. 2018, 103, e404-e407.
- Hartmut Dohner et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022. Volume 140, Number 12.
- Felicitas Thol, Michael Heuser. Treatment for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *HemaSphere*. April 2021. EHA 2021.
- Silvia Park et al. A retrospective comparison of salvage intensive chemotherapy versus venetoclax-combined regimen in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2022, Vol.13:1-17.
- Courtney D. DiNardo et al. Clinical experience with the BCL-2 inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *American Journal of Hematology*. 2017. Volume 93, Issue 3, p.401-407.
- Mohamed Zakee Mohamed Jiffry et al. A review of treatment options employed in relapsed/refractory AML. *Hematology*. 2023, Vol 28 N0.1.
- Susan Y. Wu, Nicholas J. Short et al. Central Nervous System Prophylaxis and Treatment in Acute Leukemias. *Curr. Treat. Options in Oncol*. (2022) 23:1829–1844
- Ferial Shihadeh, Valerie Reed et al. Cytogenetic Profile of Patients with Acute Myeloid Leukemia and Central Nervous System Disease. *Cancer* 2012; 118:112-7.
- Dalma Deak, Nicolae Gorcea-Andronic et al. A narrative review of central nervous system involvement in acute leukemias. *Ann Transl Med*. 2021;9(1):68.
- Cheng et al. Risk factors and clinical outcomes of acute myeloid leukaemia with central nervous system involvement in adults. *BMC Cancer*. (2015) 15:344.
- Elias Jabbour et al. Factors associated with risk of central nervous system relapse in patients with non-core binding factor acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2017; 92:924–928
- Matthew A. Kutny et al. Outcomes Based on CNS Disease Status in Pediatric Acute Myeloid Leukemia and the Role of Peripheral Blood Contamination in Diagnostic Lumbar Punctures; A Report from the Children's Oncology Group Studies AAML0531 and AAML1031. *Blood* (2017) 130 (Suppl\_1): 3859
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version

2.2023 NCCN.org

- Estey E. Acute myeloid leukemia: 2021 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020 nov; 95(11):1368-1398.
- Dombret H, Seymour JF, Butrym A et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with 30% blasts. *Blood.* 2015.Jul 16;126(3):291-9.
- Sasine JP, Schiller GJ. Emerging strategies for high-risk and relapsed/refractory acute myeloid leukemia: novel agents and approaches currently in clinical trials. *Blood Rev.* 2015; 29:1-9.
- Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2441-2448.
- Susan DeWolf, Martin S. Tallman. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood.* 2020; 136 (9): 1023–1032
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurina plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377:454-464.
- Se young Han, Krzysztof Mrózek, Jenna Voutsinas et al. Secondary cytogenetic abnormalities in core-binding factor AML harboring inv(16) vs t(8;21). *Blood Adv* 2021; 5 (10): 2481–2489.
- Gerrit J, Schuurhuis, Gert J Ossenkoppele et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018;1 31:1275-1292.
- Rücker FG, Agrawal M, Corbacioglu A et al. Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t (8;21) (q22; q22.1): results from the AML Study Group. *Blood.* 2019;134(19):1608-1618.

# Leucemia promielocítica



**Índice**

Diagnóstico .....	459
Factores pronósticos. Grupos de riesgo .....	461
Tratamiento .....	461

## Leucemia promielocítica aguda (LPA)

### I. Introducción

La LPA es un subtipo de LMA en el cual los blastos presentan la t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA u otros rearrreglos mucho menos frecuentes con el gen RARA, los cuales generan un bloqueo en la diferenciación mieloide y la consecuente acumulación de promielocitos leucémicos, junto a una alteración compleja de la hemostasia.

Dentro de la clasificación FAB corresponde a M3 y M3v (por variante microgranular); en la OMS 2022 “LMA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA” que integra el subgrupo de “LMA con anomalías genéticas definidas”; y la nueva clasificación de ICC 2022 incluye dentro de la misma entidad a la t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA y otros rearrreglos del gen RARA (t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16::RARA; t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2::RARA; inv(17q) o del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B::RARA, STAT3::RARA) (ver tabla 2 de LMA).

Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes. Clínicamente, representa una **emergencia** debido a su alta tasa de mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis primaria, por lo cual requiere de un diagnóstico rápido, debiendo ser tratada ante la sospecha diagnóstica con terapia citodiferenciadora y sostén de hemoderivados. Gracias a los tratamientos dirigidos suelen alcanzar la curación, con bajo riesgo de recaída, incluso sin exposición a quimioterapia citotóxica.

### Diagnóstico

#### a. Evaluación clínica inicial

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

A diferencia de otros tipos de LMA suele presentarse al debut con leucopenia y cuando los recuentos de glóbulos blancos superan a 10.000/mm<sup>3</sup> son considerados “*hiperleucocitarios*”. Dicha característica es habitual en la variante microgranular con recuentos >50.000/mm<sup>3</sup>.

#### Laboratorio:

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

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

#### Estudio de imágenes

- Radiografía de tórax previa a la terapia citodiferenciadora.
- Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEY VI).
- TAC/RMN cerebro: ante signos-síntomas neurológicos.

Considerar evaluación odontológica, oftalmológica y psicológica.

#### Morfología celular

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

**“La morfología es un elemento diagnóstico suficiente para iniciar inmediatamente el tratamiento citodiferenciador”.**

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

**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 tratamiento específico como: ATRA, ATO, y quimioterapia.
El diagnóstico <b>debe confirmarse</b> mediante la detección molecular del gen de fusión PML::RARA (u otro rearrreglo del gen RARA) por FISH o RT-PCR.
Identificar la isoforma del rearrreglo PML::RARA (bcr1, bcr2, bcr3) para el posterior monitoreo de la ERM.
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 (-/+).

### Inmunofluorescencia indirecta

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

### Estudios citogenético y molecular

La t(15;17)(q24.1;q21.2) está presente en más del 98% de los casos de LPA. Esta translocación, que causa la fusión del gen *RARA* (receptor  $\alpha$  del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el *PML* (*promyelocytic leukaemia*) en el cromosoma 15, es detectable mediante estudio citogenético convencional, aunque existe un bajo porcentaje (alrededor del 10%) de formas crípticas, que requieren el uso de otras técnicas como FISH o RT-PCR.

Aproximadamente el 2% de los pacientes presentan reordenamientos poco frecuentes del gen *RARA*, (**tabla 2**), las cuales se evidencian en el estudio citogenético o el FISH para *RARA* (sonda *Break Apart*).

Este último debería ser realizado en pacientes con alta sospecha de LPA por su presentación clínica o por inmunofenotipo/morfología, que sean negativos para el rearrreglo *PML::RARA*.

El uso RT-PCR permite confirmar y además identificar las isoformas bcr1, bcr2 y bcr3, indispensable para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y el monitoreo de la enfermedad residual medible (ERM).

**Los estudios para el diagnóstico de LPA deben incluir el estudio citogenético y estudios moleculares por FISH o RT-PCR para la confirmación del rearrreglo (*PML::RARA* u otro). Cuando se detecta el rearrreglo *PML::RARA* es importante identificar la isoforma (bcr1, bcr2 o bcr3) al diagnóstico, para la evaluación posterior de la ERM.**

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

Rearreglo RARA	Translocación	Nº de casos reportados	Sensibilidad ATRA	Sensibilidad ATO
<i>ZBTB16-RARA</i>	t(11;17)(q23;q21)	35	Respuesta pobre	Respuesta pobre
<i>NPM-RARA</i>	t(5;17)(q35;q21)	9	Sensible	ND
<i>NuMA-RARA</i>	t(11;17)(q13;q21)	1	Sensible	ND
<i>STAT5b-RARA</i>	der(17)			
<i>t(17;17)(q21;q</i>	12	Respuesta pobre	Respuesta pobre	
<i>PRKARIA-RARA</i>	t(17;17)(q21;q24)			
<i>o del(17)(q21;q24)</i>	1	Sensible	Sensible	
<i>FIP1L1-RARA</i>	t(4;17)(q12;q21)	2	Sensible 1 caso	ND
<i>BCoR-RARA</i>	t(X;17)(p11;q21)	2	Sensible los 2 casos	Insensible
<i>OBFC2A-RARA</i>	t(2;17)(q32;q21)	1	Sensible in vitro. Sensible 1 de 2 casos	ND

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

Las mutaciones en el gen FLT3 son frecuentes y se asocian con leucocitosis. Sin embargo, su impacto en el pronóstico sigue siendo tema de discusión, más aún en el contexto de los tratamientos citodiferenciadores.

### Factores pronósticos

- **Leucocitos al diagnóstico:** un recuento menor o mayor de 10.000/mm<sup>3</sup> divide a los pacientes en riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA) respectivamente, con terapéuticas adaptadas al riesgo.
- **Edad:** constituye un factor pronóstico relevante ya que los mayores de 60 años tienen peor evolución, debido a factores propios del huésped.
- **Inmunofenotipo:** la expresión de **CD56** demostró ser un factor pronóstico adverso independiente, cuando los pacientes son tratados con ATRA + antraciclinas, pero no fue así con el esquema ATRA+A-TO.

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

**Tabla 3.** Grupos de riesgo de recaída

Leucocitos	Riesgo de recaída
< 10.000/mm <sup>3</sup>	Estándar (RE)
≥ 10.000/mm <sup>3</sup>	Alto (RA)
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de muerte en inducción y recaída.	

### Tratamiento

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

### Enfoque inicial ante la sospecha de LPA.

Ante la sospecha diagnóstica se debe 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, KPTT y fibrinógeno: cada 8 a 12 hrs para mantener plaquetas  $>30.000 - 50.000/\text{mm}^3$  y fibrinógeno  $>150 \text{ mg/dl}$  hasta resolver la coagulopatía.

**UTILIZAR:** Transfusiones de plaquetas, crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno y plasma fresco congelado de acuerdo a la respuesta y evolución. No debe utilizarse de rutina anticoagulante y/o antifibrinolítico (heparinas, ác. tranexámico, etc.).

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

### Tratamiento de inducción y consolidación

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

### Tratamiento en pacientes de BAJO RIESGO

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

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

(Ver Anexo: Protocolo PETHEMA LPA 2017)

### Consideraciones en pacientes de RIESGO ALTO.

- La QT debe iniciarse sin demora junto a ATRA para evitar el síndrome de diferenciación celular (SDC).
- La leucoaféresis está contraindicada por el riesgo de precipitar una hemorragia fatal.
- Indicar corticoterapia para la profilaxis del SDC ante leucocitos  $>5000 - 10.000/\text{mm}^3$ : dexametasona 10 mg c/12 hs EV hasta el día 15.
- El gemtuzumab ozogamicina (GO) es un agente particularmente efectivo en esta patología. Algunos centros lo han utilizado en combinación con ATRA y/o ATO en inducción. No está disponible en Argentina.
- En pacientes de RA o con sangrados en SNC considerar realizar punción lumbar con quimioterapia, como profilaxis de recaída al final de la inducción.

### Tratamiento en pacientes de ALTO RIESGO

#### ATRA/Quimioterapia en RA según PETHEMA

(ver anexo: Protocolo PETHEMA LPA 2017)

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

En caso de LPAV parecería tener más beneficios con quimioterapia de inducción estándar. Si se identifica posteriormente un rearrreglo RAR□ sensible a ATRA puede agregarse.

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

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

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

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

- Prolongación de intervalo QT: El ATO puede prolongar el intervalo QT y aumentar la susceptibilidad a arritmias ventriculares. Antes de iniciar este tratamiento se impone evaluación cardiológica, ECG y monitoreo semanal. Evitar otras drogas que prolongan el QT. Medición de electrolitos séricos antes y durante el tratamiento mantener: Ca: < 9.0 mg/dl, K > 4,0 mEq/l y Mg > 1,8 mEq/l.
- Otros efectos adversos menos frecuentes: reacciones cutáneas (síndrome de Sweet), pancreatitis, hipercalcemia, necrosis de médula ósea, pseudo-tumor cerebral (más frecuente en pacientes <20 años).

### Profilaxis de SNC

Sólo en pacientes de alto riesgo o con sangrado de SNC y debe realizarse al finalizar la inducción.

El ATO atraviesa la barrera hemato-encefálica alcanzando niveles entre un 30-50% de los plasmáticos.

### Evaluación de respuesta

#### Mantenimiento

No recomendado en pacientes de riesgo estándar (<10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> al diagnóstico) que realizaron tratamiento con esquema ATRA/ATO. N

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

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

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

- ATRA intermitente: 45 mg/m<sup>2</sup>/d x 15 días cada 3 meses
- 6-mercaptopurina (6MP) 50 mg/m<sup>2</sup> día
- Metotrexate 15 mg/m<sup>2</sup>/semana

#### Monitoreo ERM

El monitoreo de ERM en LPA debe realizarse en **MO** por qRT-PCR para la isoforma de PML::RARA identificada al diagnóstico, con una sensibilidad de al menos 10<sup>-4</sup> (podría ser SP como alternativa).

**EMR post inducción:** no tiene relevancia clínica, ya que la positividad de PCR en esta etapa puede reflejar simplemente una maduración retardada y no una resistencia al tratamiento.

**EMR post consolidación:** es extremadamente relevante, ya que el objetivo terapéutico es lograr la respuesta molecular completa en esta instancia del tratamiento.

**EMR durante mantenimiento:** sólo en los pacientes de RA realizar cada 3 meses durante 2 años. Luego cada 6 meses otros 2 años.

#### Interpretación:

Si tenemos una PCR (+), debe realizarse otra (preferiblemente en MO) dentro de las 2 semanas. Si PCR (+) en dos determinaciones, proceder a esquema de rescate lo antes posible para evitar una recaída hematológica.

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 + QMT: elección es 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 4 semanas)

Si alcanza remisión molecular: TAMO

Si NO alcanza remisión molecular: TALO

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

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

ATRA + antraciclina x 3 días + **ARAC 1 g/m<sup>2</sup> x 4 días.**

Si persiste la no disponibilidad de ATO, repetir otro ciclo.

Anti CD33: gemtuzumab ozogamicina (aún no disponible en Argentina).

### Otras consideraciones:

Según diferentes publicaciones, el 90% alcanzan 2ª RC con el tratamiento de rescate y recomiendan que sea consolidada con trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos (TAMO-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 + terapia intratecal (TIT) 2 veces por semana hasta desaparición de los blastos y luego una vez por semana, 4 semanas seguidas.

### Sarcoma granulocítico

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

### 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.

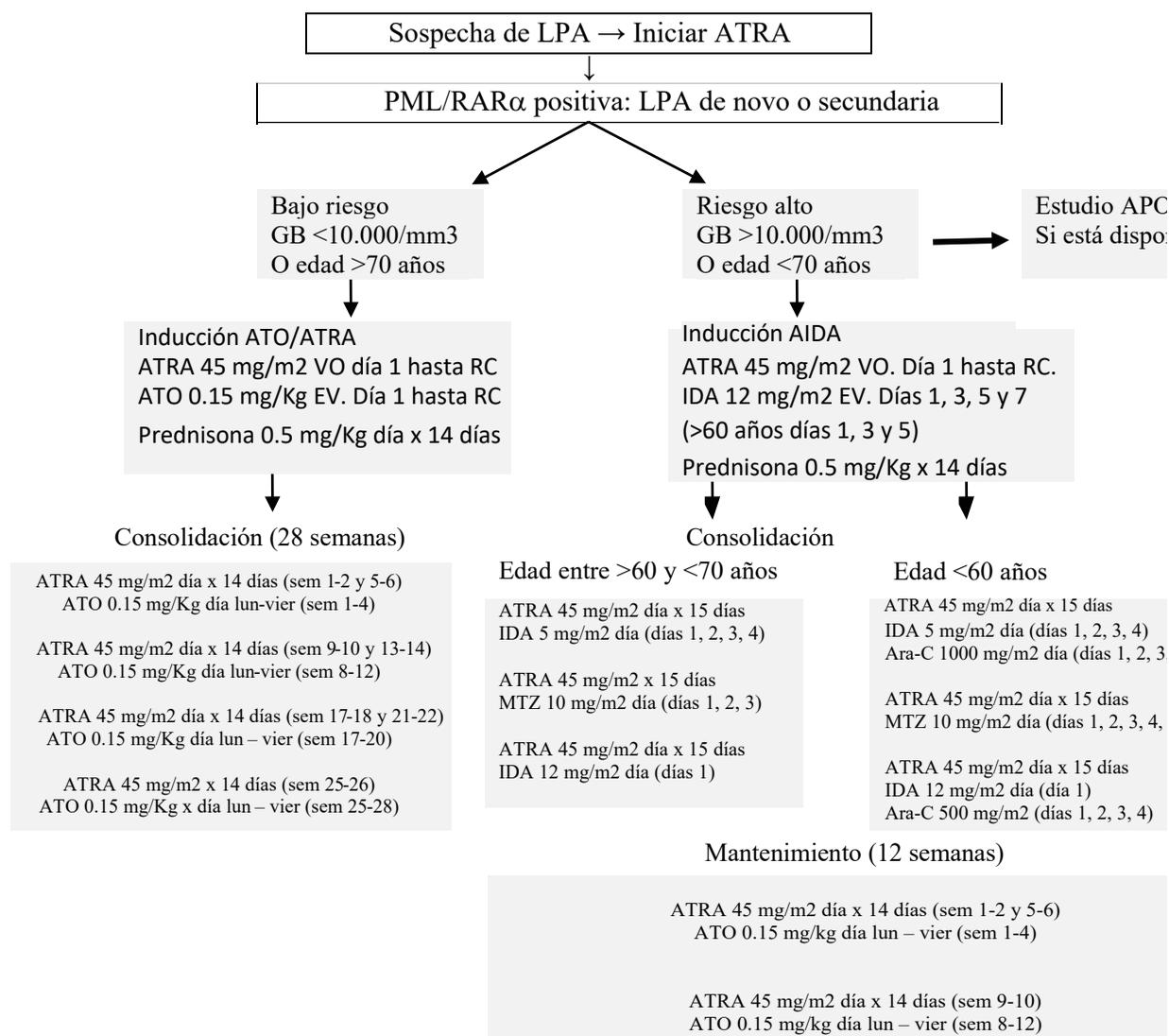
### Embarazadas

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

## Anexo: protocolo PETHEMA LPA 2017



## Bibliografía

- Sanz, Miguel, Pier Fenaoux, Tallman M et al. Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Update Recommendations from an Expert Panel of ELN. Blood. February 2019.
- Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M. Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukemia. BJH. 2016, 172, 841-854.
- Iland H, Collins M, Bradstock. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for APL ALLG APLM. Lancet Haematology. 2015;2:357-366.
- Chendamarai E et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. Blood. 2012;119(15):3413-3419.
- Dekking. JJM, van Dongen et al. PML-RARA immunobead assay. Flow cytometric immunobead assay for fast and easy detection of PML-RARA fusion proteins for the diagnosis of acute promyelocytic leukemia. On behalf of the EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) 20 March 2011.
- Estey E. Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(20):2743-2749.
- Keyhani M. Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. 2012;30:217.

- Mathews V, George B, Chendamarai E et al. Single-agent arsenic trioxide in treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up data. *J Clin Oncol.* 2010;28:3866-3871.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2023. NCCN.org.
- Miguel A. Sanz and Pau Montesinos. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2014;123(18):2777-2782.
- Marta Sobas et al. Forcadell PLZF-RARNPM1-RAR, and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. *Cancers.* 2020, 12, 1313.
- Andrew Y. Li 1 et al. FLT3-ITD Allelic Burden and Acute Promyelocytic Leukemia Risk Stratification. *Biology.* 2021, 10, 243
- Zheng Wang et al. Identification of a novel TNRC18-RARA fusion in acute promyelocytic leukemia lacking t(15;17)(q24;q12)/PML-RARA. *Mol Carcinog.* 2021 Feb;60(2).
- Abdul Mannan et al. Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. *Hematol Onco Stem Cell Ther.* 13 (2020)189-201.
- Miguel A. Sanza et al. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research.* 191S1 (2020) S63–S67.
- Xavier Thomas et al. Acute Promyelocytic Leukemia. *Cancers.* 2020, 12, 3718.
- Xiang Zhang et al. Current views on the genetic landscape and management of variant acute promyelocytic leukemia. *Biomarker Research.* (2021) 9:33.