
SIMPOSIOS

Rol de la morfología en el diagnóstico de las leucemias agudas

Lucero G.

E-mail oncolab3038@yahoo.com.ar

Unidad de Investigaciones Oncohematológicas – ONCOLAB. Buenos Aires.



SIMPOSIO

**DIAGNÓSTICO DE LAS
LEUCEMIAS AGUDAS
EN EL SIGLO XXI**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 81
Octubre, 2012

La clasificación de la leucemia aguda ha evolucionado notablemente en los últimos años, desde la clasificación FAB basada inicialmente solo en las características morfológicas de los blastos y en estudios citoquímicos hasta la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (WHO) del 2008, la cual usa la información clínica, la morfología, la inmunofenotipificación y la biología molecular para el diagnóstico.

A pesar de todos estos avances, el examen morfológico permanece siendo el punto de partida esencial para el diagnóstico, el cual se hace en la mayoría de los casos basado en el recuento del porcentaje de blastos, siendo el criterio la identificación de 20% o más de blastos de las células nucleadas totales.

Los recuentos de blastos realizados por citometría de flujo son afectados por la técnica de preparación de la muestra que incluye una etapa de lisis para la eliminación de las células rojas anucleadas. La lisis puede eliminar precursores eritroides los

cuales son subevaluados en el análisis. Este hecho también limita la posibilidad de hacer el diagnóstico por citometría de flujo de eritroleucemia en donde el diagnóstico requiere la cuantificación correcta de los precursores eritroides.

El examen morfológico es aún de gran importancia en la evaluación de LMA con características específicas como en LMA con t(8; 21), en LMA con inv(16) o t(16;16), en leucemia promielocítica y en LMA con cambios relacionados a mielodisplasia.

La evaluación morfológica tiene también gran importancia en las proliferaciones de estirpe monocítica. El diagnóstico de leucemia monoblástica versus leucemia mielomonocítica crónica depende fundamentalmente de la distinción por morfología de monoblastos, promonocitos y monocitos maduros, lo cual no es fácilmente evaluable por citometría de flujo.

Los estudios citoquímicos permanecen útiles para definir los subtipos de LMA NOS (no definidos de otro modo).

Inmunofenotipificación en el diagnóstico y seguimiento de leucemias agudas pediátricas

Rossi J.

E-mail jrossi@garrahan.gov.ar

Laboratorio de Inmunología Celular. Hospital Nacional de Pediatría
Prof. Dr. J. P. Garrahan. Buenos Aires.



SIMPOSIO

**DIAGNÓSTICO DE LAS
LEUCEMIAS AGUDAS
EN EL SIGLO XXI**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 82
Octubre, 2012

La mayoría de las Leucemias Agudas (LA) pueden clasificarse como Linfoblásticas (principalmente de fenotipo de precursor B o T) o Mieloblásticas dependiendo del linaje celular de los blastos. Reciben tratamiento específico de acuerdo a esta caracterización, además de tener en cuenta alteraciones citogenético/moleculares y edad del paciente.

La inmunofenotipificación por citometría de flujo de las LA se basa en la evaluación de la expresión de antígenos de superficie y/o intracitoplasmáticos de diferenciación linfoide (B o T) o mieloides en los blastos, lo cual permite definir la estirpe celular y clasificar la LA de acuerdo al grado de maduración.

Existen además grupos particulares poco frecuentes de LA cuya clasificación resulta dificultosa: LA de linaje ambiguo (bifenotípicas/indiferenciadas), LA de linaje dendrítico y leucemias que sufren cambios de linaje durante su evolución. No está claro aún cuál es el tratamiento más eficaz para estos casos inusuales. Su detección correcta y de acuerdo a pautas de diagnóstico internacionalmente aceptadas (Clasificación OMS 2008) es imprescindible para su adecuada

caracterización clínica y biológica. Para esto es necesario contar con un panel lo suficientemente amplio de anticuerpos monoclonales que permita identificar los blastos, correlacionado también los hallazgos de morfología, citoquímica, citogenéticos y moleculares.

En pediatría, las leucemias en pacientes menores de 1 año presentan características que las distinguen y sugieren su clasificación como un grupo especial, no sólo por el inmunofenotipo particular que presentan sino también por las alteraciones citogenético/moleculares y características de respuesta al tratamiento y evolución.

Por otro lado, la citometría de flujo posibilita la detección de mínimas cantidades de blastos resistentes al tratamiento (enfermedad mínima residual) lo cual permite la estratificación más adecuada de los pacientes en grupos de riesgo, redundando en un tratamiento ajustado a la respuesta individual de cada paciente, y por ende más eficaz.

En resumen, la citometría de flujo constituye una herramienta imprescindible para diagnóstico y evaluación del tratamiento de las LA.

Rearreglos genómicos en leucemias agudas. Su significado clínico

Larripa I.

E-mail ibl@hematologia.anm.edu.ar

Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental,
CONICET- Academia Nacional de Medicina. Bs. As.



SIMPOSIO

DIAGNÓSTICO DE LAS
LEUCEMIAS AGUDAS
EN EL SIGLO XXI

Nº Extraordinario, Vol. 16: 83-84
Octubre, 2012

En oncohematología se ha podido demostrar la presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes asociadas a un fenotipo en particular, lo cual le confiere relevancia clínica. La identificación de los genes involucrados en los puntos de ruptura ha permitido importantes avances en el conocimiento de la hematopoyesis normal y patológica. Además estos avances han posibilitado el desarrollo de metodologías de alta sensibilidad que permiten el estudio y seguimiento de la enfermedad residual. En las leucemias agudas el estudio citogenético ha tomado mucha preponderancia por sus implicancias en diagnóstico y pronóstico. Si bien la clasificación FAB es muy útil no toma en consideración factores pronósticos. Por lo tanto en la leucemia mieloblástica aguda (LMA) la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorpora al cariotipo además de la morfología y el inmunofenotipo, para definir subgrupos biológicamente homogéneos y de relevancia clínica. Esta clasificación incluye varias categorías: - **LMA con alteraciones cariotípicas recurrentes:** t(15;17)(q22;q11-12)(PML-RARA)(M3), t(8;21)(q22;q22)(CBFA-ETO)(M2), inv(16)(p13;q22) ó t(16;16)(p13;q22)(CBFB-MYH11)(M4), t(6;9)(p23;q34)(DEK-NUP214), inv(3)(q21;q26.2) ó t(3;3)(q21;q26.2)(RPN1-EV11), t(4;11)(q21;q23)(AF4-MLL), t(9;11)(p22;q23)(AF9-MLL), t(11;19)(q23;p13)(MLL-ENL), t(1;22)(p13;q13)(RBM15-MKL1) (M7). Exceptuando las tres primeras translocaciones mencionadas las restantes son de mal pronóstico, especialmente las que involucran 11q23. - **LMA con displasia multilineaje:** con anomalías cariotípicas similares a las observadas

en los síndromes mielodisplásicos, involucrando principalmente deleciones de los cromosomas #5 y #7. Este grupo posee pronóstico adverso.- **LMA secundaria a quimioterapia:** vinculada a la administración de agentes alquilantes o inhibidores de topoisomerasa II, se evidencian pérdidas totales o parciales de los cromosomas [-5, 5q, -7, 7q-] y [del (11q23)] respectivamente. Estas alteraciones se asocian a mal pronóstico.- **LMA sin otra especificación** se incluyen todas los subtipos de la clasificación FAB (M0, M1, M2, M4, M5, M6, M7) sin alteraciones citogenéticas recurrentes.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se clasifica de acuerdo al tipo de linfocito afectado: T ó B. En esta patología las alteraciones cariotípicas también se asocian a diferentes grupos pronósticos. Por lo tanto la OMS incluye los estudios citogenéticos junto a la morfología e inmunofenotipo para definir diferentes subtipos: **LLA de precursores de células B (células pre-B)** pueden presentar hiperdiploidía entre 51-65 cromosomas (con trisomía 4, 10 y 17), t(12;21)(p12;q22)(TEL-AML1), ambas se asocian a un pronóstico favorable, mientras que la presencia del cromosoma Ph [t(9;22)(q34;q11)(BCR-ABL)] (5% en pediatría y 20% en adultos), reordenamientos en 11q23 (MLL), amplificación del gen AML1, t(1;19)(q23;p13)(E2A-PBX1), t(5;14)(q31;q32)(IL3-IGH), hipodiploidía y número modal cercano a la haploidía se asocian a mala evolución, requiriendo un tratamiento más intensivo. **LLA (L3) de células B madura** se caracteriza por la t(8;14)(q24;q32)(IGH-MYC), t(8;22)

(q24;q11)(*IGL-MYC*) ó t(2;8)(p11;q24)(*IGK-MYC*), ya descritas en el linfoma de Burkitt, en estas translocaciones la yuxtaposición del oncogen *MYC* con los genes de inmunoglobulina inducen su expresión. Estas translocaciones se asocian a respuesta al tratamiento. **LLA de estirpe T** se detectan reordenamientos entre los genes de los receptores de las células T (*TCR*), ubicados en 14q11.2 (*TCR α* y *TCR δ*), 7q35 (*TCR- β*), 7p15 (*TCR γ*) y genes de diferentes factores de transcripción (*TAL1*, *LMO1* y *LMO2*, *LYL1*, *TLX1/HOX11* y *TLX3/*

HOX11L2), lo cual induce una expresión constitutiva de los mismos, aportando un pronóstico adverso. Estas alteraciones citogenéticas pueden ser crípticas o de muy difícil detección, por lo tanto requieren de la utilización de sondas fluorescentes. Teniendo en cuenta que en las leucemias agudas las alteraciones citogenéticas representan un factor pronóstico independiente, actualmente su estudio posee gran relevancia clínica pues permite estratificar grupos de riesgo y planificar estrategias terapéuticas.

Mutaciones en Leucemias Agudas como Factor Pronóstico

Gutiérrez M.I.

E-mail mgutierrez@stambouliau.com.ar

Unidad Genómica, Stambouliau. Buenos Aires.



SIMPOSIO

**DIAGNÓSTICO DE LAS
LEUCEMIAS AGUDAS
EN EL SIGLO XXI**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 85-86
Octubre, 2012

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por la adquisición de anomalías genéticas y epigenéticas en los precursores hematológicos que perturban los mecanismos normales de proliferación y diferenciación. Ciertas alteraciones genéticas definen entidades clínico-patológicas con distintos pronósticos. Por eso, la clasificación actual incluye anomalías citogenéticas y mutaciones génicas. En leucemia mieloblástica (LMA) las mutaciones más frecuentes son FLT3-ITD y NPM1 (25-35%), NRAS y CEBPA (10%), RUNX/AML1, FLT3-TKD, WT1, c-KIT y MLL-PTD (4-8%). La presencia de estas mutaciones se asocia a rearrreglos cromosómicos y/o otras mutaciones. Así, FLT3 mutado es más frecuente en LMA con cariotipo normal (CN) o con t(15;17) o con mutaciones en NPM1; NPM1 también se asocia a CN y c-KIT a LMA con t(8;21) o inv (16). Dado que algunas de estas mutaciones constituyen estadísticamente factores pronósticos, las guías internacionales recomiendan evaluar los genes FLT3, NPM1, CEBPA y c-KIT. Los tres primeros son especialmente importantes en las LMA-CN, confiriendo una peor (FLT3) o mejor (NPM1, CEBPA) supervivencia. FLT3 es un receptor tirosina quinasa que participa de la proliferación y diferenciación de los progenitores hematológicos. Las mutaciones más frecuentes son duplicaciones internas en tándem (ITD) en el dominio transmembrana, conduciendo a una activación constitutiva del receptor. El pronóstico es significativamente peor, especialmente cuando la relación

alélica mutado/normal es alta. Las mutaciones en NPM1 se detectan especialmente en mujeres y pacientes con elevados WBC, blastos y LDH. La localización anormal de la proteína en el citoplasma contribuye a un aumento de la mielopoyesis. Una LMA-CN con sólo esta mutación pasa a ser de riesgo favorable. Las mutaciones en CEBPA son más frecuentes en las LMA-CN (15%) y sólo las que presentan los 2 alelos mutados (2/3 de los casos) se consideran de riesgo favorable. En las LMA con cariotipo favorable la presencia de mutaciones en el receptor c-Kit produce proliferación independiente de citoquinas. Se observan en 30% de los casos y se asocia a una peor evolución en el grupo t (8; 21). Estos pacientes podrían beneficiarse con inhibidores de tirosina quinasa. Más recientemente se detectaron mutaciones en otros genes como DNMT3A, ASXL1, IDH1/2 y TET2 con implicancia clínica en estudios preliminares. En leucemias linfoblásticas (LLA), la presencia de mutaciones son menos utilizadas en la clasificación y estratificación de pacientes. Sin embargo existen mutaciones que cooperan con los reordenamientos cariotípicos primarios y colaboran en la transformación leucémica. El factor de transcripción Ikaros es un gen supresor de tumores frecuentemente mutado (15-30% LLA, 63-80% LLA-Ph1+) y se correlaciona con resistencia a asparaginasa y daunorubicina. La sobre-expresión del receptor CRLF2 se observa en 6% de los casos y se asocia a mutaciones activadoras en JAK1/2, inactivación de IKZF1 y mala evolución. Tanto los

niveles altos de CRFL2 como las mutaciones en IKZF1 se correlacionan con una SLE más corta. En LLA-T, se han descrito mutaciones en NOTCH1 en 50% de los casos, asociadas a un pronóstico más

favorable. En resumen, la caracterización genética permite un diagnóstico más preciso, estratificación de pacientes en grupos de riesgo y de respuesta terapéutica.

Coagulopatía en Leucemia Promielocítica. De la Heparina al ATRA

Viñuales E.S.

E-mail estela.vinuales@hospitalitaliano.org.ar

Sección Hematología, Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano. Buenos Aires.



SIMPOSIO

**REUNIÓN CONJUNTA SAH
- CAHT: COMPLICACIONES
HEMORRÁGICAS EN
LEUCEMIAS AGUDAS**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 87-88
Octubre, 2012

La descripción inicial de la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) fue realizada por Hillestad en 1957, quien consideró a esta entidad como un sub-tipo distinto de otras formas de leucemias agudas, por su particular comportamiento, con tendencia al sangrado severo, como su manifestación clínica dominante y causa de muerte temprana.

Los hallazgos más relevantes son la trombocitopenia y la coagulopatía, cuya fisiopatología es compleja.

Las células leucémicas liberan una serie de mediadores que pueden activar la coagulación a través de al menos tres mecanismos: coagulación intravascular diseminada, fibrinólisis y proteólisis de factores hemostáticos

La coagulopatía se asemeja a la CID clásica pero con una relativa preservación de los niveles de proteína C, Antitrombina III y factores como el VIII.

La fibrinólisis se manifiesta por descenso del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de fibrina (D-dímeros, fibrinopéptidos A, fragmentos 1+2 de Protrombina incremento de t - PA (activador tisular del plasminógeno) y uPA (activador del plasminógeno tipo uroquinasa) y complejos (TAT) Trombina Antitrombina, así como descenso en el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y α_2 antiplasmina.

Mendell y col. demostraron que la Anexina II, una proteína con alta afinidad por el plasminógeno y t - PA, está intensamente expresada en las

células leucémicas, actúa como cofactor para la activación del plasminógeno por t - PA incrementando la formación en forma eficiente de plasmina. Por lo tanto, la Anexina II juega un rol crucial en la generación de plasmina con la consiguiente activación fibrinolítica. Dada la mayor presencia de la misma en las células del SNC, explicaría la selectividad de la hemorragia en el área cerebral

Los factores de riesgo independiente, de sangrado severo se han reportado de ser los niveles iniciales del fibrinógeno, el nivel de blastos circulantes y el performance status.

Se han reportado 9.6% de eventos trombóticos (IAM, TEV) al comienzo de la enfermedad.

Antes de la introducción del ácido holo - trans - retinoico (ATRA) en el año 1988, la mortalidad por hemorragia intracraneal era del 41%, pulmonar o gastrointestinal, 15%. Con dicha incorporación, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) ha mejorado drásticamente, no así las muertes tempranas por sangrado; 10-30% de los pacientes fallecen por hemorragia, ya sea al momento de la presentación o durante la quimioterapia de inducción (4-6 días en la era ATRA)

El grupo italiano GIMEMA mostró que el agregado del mismo a la idarubicina resultó en una reducción de la severidad del sangrado, consumo de hemoderivados y mortalidad global en inducción.

La capacidad del ATRA de inducir diferenciación de los promielocitos leucémicos y descenso de los marcadores de activación tanto de la coagulación

como de la fibrinólisis motivó la necesidad de revisar las estrategias usadas previamente, como la heparina, que en el pasado se administraba en un esfuerzo por inhibir la formación de trombina, cuando se creía que la CID era el proceso primordial.

Un estudio efectuado por el grupo GIMEMA, en la era pre-ATRA comparó la utilidad de la heparina y los agentes antifibrinolíticos en forma retrospectiva y no encontraron beneficios. No se conoce un estudio randomizado, prospectivo de la terapia anticoagulante en esta enfermedad. En general el uso ha sido empírico, basado en reportes de un número pequeño de casos en la era pre-ATRA y ha sido abandonada de los regímenes contemporáneos que incluyen ATRA durante la inducción.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Elice, F. Rodeghiero. Hematologic malignancies and thrombosis. *Thrombosis Research* 2012; 129: 360-366
2. E. Stein, M. Tallman. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Practice and Research Clinical Haematology* 2009; 22: 153-163
3. M. Sanz, P. Montesinos. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research* 2010; 125 (Suppl.2): S51-S54
4. A. Falanga. Hypercoagulability and Tissue Factor Gene Upregulation in Hematologic Malignancies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2008; 34: 204-210
5. Zhang Xiao-Hui. Arsenic trioxide downregulates the expression of annexin II in bone marrow cells from patients with acute myelogenous leukemia. *Chinese Medical Journal* 2009; 122: 1969-1973
6. Aditi Ch, Thomas G, De Loughrey. Bleeding and Thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *American Journal of Hematology* 2012; 87: 596-603

Complicaciones hemorrágicas en leucemia aguda pediátrica

Sciucatti G.

E-mail sciucatti@hotmail.com

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis.
Hospital de Pediatría J.P. Garrahan. Buenos Aires..



SIMPOSIO

**REUNIÓN CONJUNTA SAH
- CAHT: COMPLICACIONES
HEMORRÁGICAS EN
LEUCEMIAS AGUDAS**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 89-90
Octubre, 2012

La sobrevivencia de los niños con leucemias agudas (LA) mejoró significativamente en las últimas décadas. Sin embargo, la recaída leucémica, la toxicidad relacionada al tratamiento, las infecciones, las complicaciones trombóticas y hemorrágicas continúan siendo las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en la actualidad.

En el momento del diagnóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloblástica aguda (LMA), se han descrito desórdenes de la hemostasia en el 3% y 14% respectivamente, sin embargo, la información respecto a la prevalencia de las complicaciones hemorrágicas y su impacto en la mortalidad de niños con LA es escasa. La LLA-T, LMA subtipos FAB M3, M4, M5, LA hiperleucocitarias y las infecciones se consideran factores de riesgo de sangrado.

En pacientes pediátricos con LLA, la incidencia de complicaciones hemorrágicas es significativamente menor a la de eventos trombóticos. Se han descrito al diagnóstico aumento de los factores I, V, VIII, IX, XI y con menor frecuencia coagulación intravascular diseminada. Durante la inducción, la L-asparaginasa reduce la síntesis del fibrinógeno y la secreción celular de antitrombina, ocasionando disminución de los niveles plasmáticos de ambos factores. Las complicaciones de sangrado están en relación a la severidad de la trombocitopenia y en menor medida a la hipofibrinogenemia. Los procedimientos invasivos y otras co-morbilidades contribuyen al desarrollo de eventos hemorrá-

cos. Las recomendaciones para la prevención y tratamiento de sangrado son escasas y basadas en bajos niveles de evidencia. La transfusión profiláctica de concentrados plaquetarios es controvertida y la utilidad de la administración preventiva de plasma fresco congelado y crioprecipitados durante la terapia con L-asparaginasa no ha sido demostrada.

Los niños con LMA presentan frecuentemente complicaciones hemorrágicas severas, la mayoría de ellas asociadas a leucemia promielocítica aguda (LPA) y a leucemia monoblástica aguda. Los promielocitos neoplásicos expresan activadores de la coagulación y de la fibrinólisis y generan proteasas y citoquinas que desencadenan un desorden severo de la hemostasia. La hemorragia constituye la primera causa de muerte de los niños con LPA durante la inducción. A fines de '80, la incorporación de ácido holo - trans - retinoico (ATRA) al tratamiento permitió un control rápido de este desorden severo de la coagulación y una disminución significativa de la mortalidad asociada a sangrado. En la actualidad, se recomienda el inicio precoz de ATRA y del tratamiento transfusional para corregir la coagulopatía asociada a LPA.

La transfusión profiláctica de concentrados plaquetarios previa a la punción lumbar u otros procedimientos invasivos es una práctica habitual en niños con LA y trombocitopenia. Sin embargo, el umbral de plaquetas seguro para realizar estos procedimientos es controvertido.

El factor VII activado recombinante se ha utilizado en pacientes con LA con sangrados refractarios a la terapia transfusional convencional. No obstante, la experiencia sobre su administración en estas condiciones clínicas es escasa.

La prevención y el tratamiento de los eventos hemorrágicos en niños con LA dependerá de la identificación y el control precoz de los pacientes con riesgo de sangrado y el uso de un soporte transfusional adecuado a la evolución clínica y al monitoreo de laboratorio.

Soporte transfusional en el paciente adulto con leucemia aguda

Milone G.

E-mail gmilone@fundaleu.org.ar

FUNDALEU. Bs. As.



SIMPOSIO

**REUNIÓN CONJUNTA SAH
- CAHT: COMPLICACIONES
HEMORRÁGICAS EN
LEUCEMIAS AGUDAS**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 91
Octubre, 2012

Las leucemias agudas sin lugar a dudas son las patologías que generan mayor demanda de hemocomponentes durante su tratamiento. Toda estrategia transfusional está basada principalmente en mitigar el riesgo de hemorragia y de hipoxia tisular inducida por la aplasia medular, utilizando productos sanguíneos durante un período de tiempo variable. En los últimos 30 años, se ha desarrollado una evaluación minuciosa de los esquemas de quimioterapia y las medidas de soporte en estas entidades, esto ha provocado un avance significativo en el manejo clínico de estas patologías. Sin embargo, existe poca información sobre el requerimiento transfusional de estos pacientes. El soporte transfusional forma parte del cuidado integral del paciente y cantidades importantes de hemocomponentes son utilizadas por cada paciente. Requerimientos especiales, como plaquetas HLA idénticas y hemocomponentes CMV negativos pueden ser de gran demanda en situaciones de recursos limitados. La precisa comprensión del requerimiento transfusional de estos pacientes es crucial para la planificación de estrategias de cuidados en la salud pública, incluyendo la provisión de productos sanguíneos y el reclutamiento de donantes. Existe una relación directa entre la calidad de los productos sanguíneos utilizados y la supervivencia de los pacientes, esto se relaciona principalmente en que aquellos pacientes que reciben mejor calidad

de productos tienen una tasa transfusional mas baja, esto disminuye la exposición antigénica con la consecuente disminución de la tasa de refractariedad plaquetaria y menor incidencia de hemorragias severas y a su vez el menor requerimiento se asocia con una menor frecuencia de infecciones severas. Hoy el éxito de un tratamiento no solo depende de la elección del mejor esquema terapéutico sino también de una correcta política transfusional que le permita al paciente transitar el período de aplasia medular con el menor número de complicaciones y la mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, Bond L, Swirsky D, Craddock C, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol 2006; 135:450-74
2. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. Crit Care Med. 2009;37: 3124-57
3. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A: Acute myeloid leukemia. NEJM 1999, 341:1051-1062
4. Heal JM, Kenmotsu N, Rowe JM, Blumberg N. A possible survival advantage in adults with acute leukemia receiving ABO-identical platelet transfusions. Am J Hematol 1994, 45:189-190

Novel Therapeutic Strategies in AML (Nuevas estrategias terapéuticas en Leucemia Mieloblástica Aguda)

Roboz G.

E-mail gar2001@med.cornell.edu

*Director, Leukemia Program, Associate Professor of Medicine
Weill Cornell Medical College, The New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA.*



SIMPOSIO

**REUNIÓN CONJUNTA SAH
- CAHT: COMPLICACIONES
HEMORRÁGICAS EN
LEUCEMIAS AGUDAS**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 92
Octubre, 2012

Most adults with AML die from their disease. Although up to 80% of younger patients and 40-50% of selected older adults can achieve initial remission, the majority of patients relapse, sometimes within only a few months. Overall survival for younger patients is only 40-50% at 5 years and fewer than 10% of older patients have prolonged survival. The mainstay of induction chemotherapy was developed four decades ago and is generally a combination of cytarabine with an anthracycline. Standard post-

remission therapy is determined based on age, cytogenetics and, more recently, molecular genetics and includes consolidation chemotherapy, autologous stem cell transplantation or allogeneic stem cell transplantation. The objective of this session is to discuss novel treatment strategies in AML, including investigational agents and how novel prognostic markers and emerging insights into the molecular genomics and pathogenesis of AML are being applied in the development of innovative therapeutic approaches.

Expectativa y calidad de vida a largo plazo

Zylberman M.

E-mail mzylberman@alexanderfleming.org

Docente Autorizado de Medicina Interna, UBA, Fellow American College of Physicians. Member MASCC (Multinational Association Supportive Care in Cancer), Jefe Unidad Clínica Médica. Hospital Argerich. GCBA, Director Médico Instituto Alexander Fleming. Bs. As.



SIMPOSIO

**REUNIÓN CONJUNTA
SAH - CAHT**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 93-94
Octubre, 2012

Ya en el año 2002, en EEUU se consideraba que el universo de personas con tumores curados o sobrevivientes a largo plazo era de 10 millones. Pero también debemos saber que de estos sobrevivientes de cáncer, el 18% a 30 años fallece por distintas causas no relacionadas a la recaída, y que el riesgo de muerte en los curados de cáncer es 8.4 veces más alto que en la población general.

Se define efecto adverso tardío a "cualquier evento crónico, físico o psicosocial, que persiste o se desarrolla más allá de los 5 años del diagnóstico de cáncer" (J Clin Oncol 2010; 28:4810-4818).

En relación a las *enfermedades cardiovasculares*, un estudio de Seattle sobre 1491 pacientes sometidos a trasplante de médula ósea demostró a partir de los 2 años del trasplante, un aumento de incidencia acumulativo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, stroke, arritmias, así como también de dislipemia, hipertensión arterial, diabetes y enfermedad renal crónica. No se observaron diferencias entre los pacientes con trasplante autólogo o alogénico, o entre aquellos que recibieron o no TBI.

En lo que respecta a *toxicidad pulmonar tardía*, se acepta que hasta un 26,8% de los pacientes tendrán a dos años del tratamiento algún grado de neumonitis intersticial (su diagnóstico dependerá de la profundidad de su evaluación). Aquellos pacientes que hayan requerido trasplante alogénico, sean mayores de 20 años, hayan recibido busulfan en el esquema de acondicionamiento, tengan diagnóstico previo de LMC o hayan

desarrollado GVH, son los que deben ser más estrictamente controlados.

Si bien la *conservación de la fertilidad* aparecía como un escenario imposible luego del fracaso de los análogos de LH - Rh, la mirada hacia el futuro pareciera más promisoría para los pacientes post-púberes. La criopreservación de espermatozoides es una alternativa establecida. La criopreservación de ovocitos se ha introducido en los últimos años como una posibilidad concreta en determinados escenarios clínicos. Aunque la preservación de tejido ovárico de pacientes con leucemia no debería indicarse antes del tratamiento por el riesgo de reinsertar células leucémicas, en pacientes en remisión en plan de trasplante hematopoyético se podría plantear la criopreservación de ovocitos o de tejido ovárico para posterior maduración in vitro de ovocitos inmaduros, lo cual se suma como alternativa futura aunque no ha mostrado resultados óptimos aún.

La *osteoporosis* impacta sobre la calidad de vida de los sobrevivientes. Si bien los pacientes pediátricos recuperan su densidad mineral ósea (DMO) a valores normales (salvo que hayan recibido altas dosis de metotrexate o corticoides), la población de adultos llevados a trasplante (autólogo o alogénico) sufren la pérdida de densidad mineral ósea en los primeros 6-12 meses. La recuperación de la DMO comienza por la columna lumbar y es más lenta en el cuello femoral. Se recomienda la vigilancia estricta con densitometría precoz (3-6 meses post

trasplante) en aquellos que reciben esteroides y/o inhibidores de calcineurinas; en aquellos que no utilizan estas drogas, debe iniciarse el monitoreo al año. Debe chequearse que los niveles de Vitamina D sean normales.

El conocimiento de los métodos de screening y manejo de los efectos tardíos en los pacientes curados de enfermedades oncohematológicas permite reducir la morbi-mortalidad en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Socie G et al. Non - malignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101:3373-3385
2. Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee S. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117:3002-3009
3. Chow E et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med.* 2011; 55:21-32
4. Dimopoulou I et al. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Annals of Oncology* 2006; 17:372-379
5. Carver J et al. Review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *JCO* 2007; 25:3991 -4008
6. ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29:465-468.
7. McClune B et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2011; 46, 1-9

Ph-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment and new perspectives (Leucemia Linfoblástica Aguda Ph+: tratamiento actual y nuevas perspectivas)

Porkka K.

E-mail kimmo.porkka@helsinki.fi

MD PhD. Professor of Hematology, Head of Division Hematology, Department of Medicine, Helsinki University Central Hospital and Hematology Research Unit Helsinki, University of Helsinki, P.O. Box 372, FIN-00029 HUCH, Helsinki, Finland



SIMPOSIO

AUSPICIO BRISTOL

Nº Extraordinario, Vol. 16: 95
Octubre, 2012

Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) has until lately been one of the more challenging hematological malignancies to manage, resisting even the most aggressive chemotherapy and allogeneic transplantation (alloHSCT) regimens. The therapy outcome has significantly improved with the advent of specific tyrosine kinase inhibitors (TKI) targeting the BCR-ABL1 oncogene and its downstream effector molecules. However, acquired resistance in particular to TKI monotherapy is very common and often results from selection of leukemic clones harboring point-mutations in the kinase-binding domain of BCR-ABL1. Second- and third-generation TKIs, such as dasatinib, nilotinib and ponatinib, can overcome resistance in most patients, although some patients remain refractory.

During the recent years, the immunomodulatory effects of TKIs have gained increasing attention. Dasatinib appears to have the most potent effects on the immune system, evidenced by the activation, expansion and mobilization of dormant, anergic cytotoxic

LGL lymphocytes (CD8+ T-cells, NK-cells) targeting both the leukemic and host tissues. This has resulted in prolonged therapy responses in patients with advanced Ph-positive leukemia, but also in a unique adverse-effect profile of dasatinib (e.g. pleural effusions) in a proportion of patients. Predictive factors and molecular determinants for immune reactivity are under investigation.

The advent of novel and potent specific immunotargeting agents, targeting e.g. CTLA-4, PD-1/PD-1L, proven to prolong survival in metastatic melanoma, may also prove useful in breaking immune tolerance in acute leukemias. Prerequisites for achieving long-term remissions and cures in Ph+ALL include efficient tumor burden reduction (TKIs +/- chemotherapy) and restoration of anti-leukemia immune surveillance (specific immunotargeting drugs, IFN-alpha, alloHSCT). The optimal use and combination of these new therapy options will require additional research work, but do offer hope for significantly increasing the cure rates for patients suffering from Ph+ALL.

Metilación del ADN: claves sobre la patogénesis de las leucemias agudas

Figueroa M.E.

E-mail marfigue@med.umich.edu

*Assistant Professor, Dept of Pathology, University of Michigan
Medical School, Michigan, USA.*



SIMPOSIO

**LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA
AGUDA: UNA NUEVA
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA**

Nº Extraordinario, Vol. 16: 96
Octubre, 2012

La presencia de patrones anormales en la metilación del ADN es una característica patognomónica de las enfermedades malignas, incluyendo las leucemias agudas. Estos cambios en los patrones epigenéticos de la célula, ya sea a través de cambios en la metilación de ADN o en cambios en las modificaciones a histonas, juegan un rol central en la transformación maligna de las células hemopoyéticas. En los últimos años se han descrito nuevas mutaciones en genes involucrados en la regulación epigenética, tal como *TET2*, *DNMT3A* y *EZH2*, así como en genes involucrados en el metabolismo celular (*IDH1* e *IDH2*). Estas mutaciones contribuyen a la determinación del fenotipo celular a través de su impacto en el perfil epigenético de los blastos leucémicos. El desarrollo en la última década de nuevas tecnologías que permiten interrogar el estado epigenético de las células a nivel global ha permitido la identificación de anomalías epigenéticas que se extienden más allá del silenciamiento de algunos genes supresores tumorales aislados y demuestran que los mecanismos epigenéticos involucrados en la transformación leucémica son extremadamente complejos. Utilizando una combinación de métodos globales para la identificación de patrones de metilación en muestras de pacientes

con leucemias agudas, hemos determinado que: a) los patrones anormales de metilación en las leucemias agudas no ocurren en forma aleatoria sino que de hecho existen patrones característicos, con alto nivel de organización, que definen cada uno de los subtipos de LMA y LLA; b) analizando los distintos patrones de metilación pudimos identificar la existencia de nuevas formas de LMA previamente no reconocidas; c) los patrones malignos de pérdida de metilación son casi tan frecuentes como aquéllos en los que hay incrementos anormales en la misma; d) las LMA secundarias y los síndromes mielodisplásicos presentan cambios epigenéticos más profundos que las leucemias primarias; y e) la metilación de ADN puede utilizarse como marcador de valor pronóstico. Más aún, tanto en las LLA como en las LMA hemos identificado la existencia de un grupo de lesiones epigenéticas recurrentes, presentes en la mayoría de los casos, independiente del subtipo citogenético o molecular. Estas lesiones epigenéticas recurrentes son distintas entre las LMA y LLA con solo un mínimo grado de superposición entre estos dos subtipos de leucemias, indicándonos que esta contribución epigenética a la transformación leucémica es en su mayor parte específica para cada uno de estos dos linajes.