

❖ LEUCEMIAS AGUDAS

LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA (LMA)

INTRODUCCIÓN

Las leucemias mieloides agudas representan un grupo de neoplasias con marcada heterogeneidad genética. Resultan de la proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales con diferentes grados de diferenciación, que reemplazan la médula ósea y en ocasiones infiltran otros órganos y sistemas, causando la muerte por hemorragia y/o infección. La incidencia de nuevos casos es de 1,5 a 3 por 100000 habitantes por año en EE.UU y representan el 80 % de las leucemias agudas en adultos.

CLASIFICACIÓN

De acuerdo a la clasificaciónn Franco-Americana-Británica (FAB), se reconocen los diferentes subtipos con características morfológicas y citoquímicas particulares. (Cuadro 1).

En la última revisión de la OMS 2016 se destacan las características citogenéticas y moleculares, así como la relación con mielodisplasia y tratamientos quimioterápicos previos. (Cuadro 2).

Cuadro 1

Subtipo FAB	MPO	CIAE	ANAE	ANBE
M0	-	-	-	-
M1	+	+	-	-
M2	+	+	-	-
M3	++	+	-	-
M4	+	+	+ (difuso)*	+#
M5	-/+	-	++ (difuso)*	+#
M6	+	+	-	-
M7	-	-	-/+ (granular)	-

CIAE: cloro-acetato esterasa; **ANAE:** alfa-naftil-acetatoesterasa; **ANBE:** alfa-naftil

-butirato esterasa; *: fluoruro sensible

Cuadro 2

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

- **EVALUACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO**

Los signos y síntomas en la LMA de novo no exceden los 2-3 meses de evolución. La presentación más frecuente es a través de las manifestaciones provocadas por el compromiso medular (citopenias, dolor óseo), o extramedular (SNC, piel y mucosas, serosas).

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

En ocasiones, el cuadro purpúrico hemorrágico puede ser lo predominante, sobre todo en el subtipo M3, expresando alteraciones de coagulación por consumo.

Las organomegalias son más evidentes en subtipos con componente monoblástico y en formas hiperleucocitarias, siendo frecuente en ellas la hipertrofia gingival, infiltración de piel (leucemia cutis) y leucostasis.

El diagnóstico inicial se basa en la detección de anormalidades citológicas observadas en sangre periférica y/o por punción de médula ósea (PAMO), completándose el estudio con reacciones citoquímicas básicas y con el inmunofenotipo por citometría de flujo, el que resulta fundamental para determinar las líneas celulares involucradas en el clon leucémico e identificar patrones de expresión aberrantes que luego serán necesarios para la búsqueda de enfermedad mínima residual (EMR). **Cuadro 3.**

El estudio citogenético, y las determinaciones de biología molecular, completan el espectro de investigaciones que permiten su clasificación y definición pronóstica.

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

La biopsia de médula ósea (BMO) queda reservada para los casos de aspirado seco (drytap) y pacientes con antecedentes de citopenias de larga evolución (mielodisplasia, hipoplasia, fibrosis medular).

Cuadro 3

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

- **ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS AL DIAGNÓSTICO**

- ✓ Hemograma, coagulograma, química general.
- ✓ Ecografía abdominal, Rx tórax/TC de tórax, Rx/TAC senos paranasales.
- ✓ Ecocardiograma: fracción eyección ventricular izquierda (FEVI).
- ✓ TAC/RMN cerebro: en caso de signos o síntomas neurológicos.
- ✓ Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.
- ✓ Estudio de histocompatibilidad.
- ✓ Test de embarazo y criopreservación de espermatozoides de acuerdo con posibilidad.

- **FACTORES DE MAL PRONÓSTICO**

- ✓ **Edad** > 60 años.
- ✓ **Recuento leucocitario.** La hiperleucocitosis (>50.000-100.000/mm³) se asoció a mayor mortalidad temprana, aunque su impacto en el pronóstico general es controvertido.
- ✓ **Citogenético/molecular.** El cariotipo y determinadas alteraciones moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir la probabilidad de obtener RC, riesgo de recaída (RR) y SG, definiendo tres grupos: favorable, intermedio y adverso. **Cuadro 4.** La mayor incidencia de alteraciones de pronóstico intermedio-desfavorable en adultos mayores explica en parte la peor evolución de este grupo etario (> 60 años).

Cuadro 4

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

- **TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS (con exclusión de LMA M3)**

INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

Asocia una antraciclina: daunorrubicina (DNR), mitoxantrona (MIT) o idarrubicina (IDA) los días 1 a 3, y citarabina (ARA-C) en infusión continua los días 1 a 7. Con esta combinación se obtiene remisión completa (RC) en 60 a 85 % de los pacientes menores de 60 años. La inducción debe iniciarse rápidamente (≤ 5 días del diagnóstico), porque su retraso se correlaciona con pronóstico adverso en pacientes < 60 años de edad. El estudio de histocompatibilidad se debe realizar al diagnóstico en todos los pacientes que por edad y performance podrían ser candidatos a ser consolidados con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) pos-inducción.

La incidencia del compromiso del SNC es muy baja ($< 5\%$) por lo que la profilaxis del SNC con doble o triple IT se debe realizar principalmente en pacientes con hiperleucocitosis, FAB M4-M5, leucemia con linaje ambiguo o en pacientes con síntomas neurológicos, previo estudio de imágenes. En casos con hiperleucocitosis se puede realizar cuando disminuye el recuento de glóbulos blancos para evitar la contaminación de la muestra de LCR.

A los 14 días de la inducción se sugiere realizar PAMO para evaluar respuesta. En caso de persistencia de blastos: reinducción, altas dosis de citarabina, ensayo clínico o tratamiento paliativo.

CONSOLIDACIÓN

El tratamiento de consolidación para pacientes en RC pos-inducción depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular y se basa, en general, en dos modalidades terapéuticas: altas dosis de citarabina y/o trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alloTx).

TRATAMIENTO DE LA LMA EN MAYORES DE 65/70 AÑOS (con exclusión de LMA M3)

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

Factores de mal pronóstico:

- Relacionados con el paciente: comorbilidades, pobre PS, historia previa de enfermedad hematológica o leucemia asociada a QT.
- Relacionados con la enfermedad: cariotipo desfavorable, alteraciones moleculares, resistencia multidroga.

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

- Índice de comorbilidad de Charlson (CCI).
- Hematopoietic cell transplantation – comorbidity index (HCT-CI) (puntaje mayor o igual a 3 se relaciona con una mortalidad temprana de hasta el 30%).

No existe un algoritmo terapéutico ampliamente aceptado para los pacientes de edad avanzada. El tratamiento debe ser individualizado, considerando las características particulares de cada paciente, en forma consensuada.

INDUCCIÓN

Tratamiento quimioterápico estándar (“7+3”)

Pacientes aptos (PS 0-2 y mínima comorbilidad) y citogenético/molecular de riesgo favorable-intermedio: antraciclinas (DNR 60 mg/m², IDA 12 mg/m² o MTT 12 mg/m²)

por 3 días + AraC 100-200 mg/m² por 7 días. Baja tasa de respuesta completa en riesgo desfavorable.

Tratamiento con hipometilantes

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

Varios estudios de fase 3 (AZA-001, AZA-AML-001, DACO-016) han comparado el uso de hipometilantes (decitabina y azacitidina) vs otros esquemas de tratamiento convencionales en pacientes no aptos demostrando mayor SG asociado a buena tolerancia, menos días de internación y menor requerimiento transfusional.

La dosis recomendada de azacitidina es de 75mg/m²/día por 7 días, cada 28 días. La dosis recomendada de decitabina es de 20mg/m²/día por 5 días, cada 28 días.

Tratamiento con bajas dosis AraC

Para pacientes no aptos para tratamiento estándar, de acuerdo al estudio UK NCRI AML14, el tratamiento con dosis bajas de Ara-C demostró mayor tasa de RC en relación a hidroxiurea (18% vs 1%), con una SG de pocos meses. No se ha demostrado beneficio en pacientes con citogenético adverso. La dosis recomendada es de 20 mg c/12 hs (SC) por 10 días cada 4-6 semanas o 20mg/m²/día (SC) por 14 días.

TRATAMIENTO SOSTÉN

Hidroxiurea 1-2 gr/m²/día, como citorreductor

Sostén con hemoderivados.

CONSOLIDACIÓN

Se basa en la respuesta al tratamiento de inducción (RC-RCi vs respuesta nula), el PS actualizado, la toxicidad residual, comorbilidades y factores pronósticos genético-moleculares.

❖ LEUCEMIA AGUDA MIELOBLASTICA DEL ADULTO RECAIDA O REFRACTARIA (Todos los subtipos FAB excepto PROMIELOCITICA)

Tanto en los casos de pacientes refractarios primarios (aquellos que no alcanzan la RC luego de 2 ciclos de QT), como en las recaídas, es indispensable definir prontamente su elegibilidad para AloTCPH ya que éste es el único tratamiento con probabilidad de

cura. Aun así, la SG no supera el 20 a 35% a los 4 años. La menor carga de enfermedad previa al AloTCPH es el predictor más importante de supervivencia. La QT de rescate debe incluir drogas que no hayan sido usadas en el primer ciclo de inducción. Esquemas sugeridos: FLAG-IDA, CLAG-IDA o Clofarabina + altas dosis de AraC.

LMA y compromiso de SNC

Se define ante la presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación en el LCR. La citología tiene una especificidad >95%, pero una sensibilidad relativamente baja (<50%) y por lo tanto puede ser a menudo falsamente negativa. La CFM es capaz de diferenciar blastos de células normales/reactivas en una muestra con escasa celularidad y así confirmar el compromiso de SNC. La PL debería ser realizada por expertos, especialmente la inicial, y ante la sospecha de ser traumática, no se debe administrar medicación intratecal y se debe repetir.

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)

Representa un subtipo de LMA caracterizado por la translocación del gen PML (cromosoma 15) con el gen RAR α (cromosoma 17), dando lugar a una proteína de fusión PML-RAR α , la cual ocasiona un bloqueo en la diferenciación mieloide y una acumulación de promielocitos leucémicos.

La LPA es una patología grave de presentación clínica hiperaguda caracterizada por la presencia de una coagulopatía potencialmente fatal. Constituye una neoplasia única, que con tratamientos dirigidos suele alcanzar la curación, en algunos casos incluso sin exposición a QT citotóxica. Corresponde al subtipo FAB M3 y M3v (*variante microgranular*), en la clasificación OMS, integrando el subgrupo de “LMA con anomalías genéticas recurrentes” y de riesgo bajo de recaída. A diferencia de otras LMA, predomina en adultos jóvenes.

DIAGNÓSTICO

Representa una **emergencia médica** con alta mortalidad temprana por hemorragia, coagulación intravascular diseminada (CID) por lo cual debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica de **leucopenia, plaquetopenia y diátesis hemorrágica**.

Laboratorio:

1. Hemostasia: APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD (dímero D), PDF (productos de degradación del fibrinógeno).
2. LDH, glucemia, uremia, creatininemia, uricemia, hepatograma, serologías virales.
3. En mujeres en edad fértil: prueba de embarazo. El ATRA es teratogénico, estando contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

CITOMORFOLOGÍA Y CITOQUÍMICA DE SP Y MO

La morfología es un elemento diagnóstico suficiente para iniciar inmediatamente el tratamiento específico con ATRA.

INMUNOFENOTIPO

CFM: HLA-DR (-/+), CD34 (-/+), CD13 (+/++) heterogéneo, CD33 (+++) homogéneo, CD117 (+), CD11b (-).

La expresión de CD56, CD2 y CD34 tiene impacto pronóstico negativo.

ESTUDIOS CITOGENÉTICO Y MOLECULAR

En más del 98% de los pacientes las células leucémicas portan la t(15;17) (q22;q21) que causa la fusión de los genes RAR α (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el PML (promyelocytic leukaemia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH o RT-PCR. Esta última permite diferenciar las 3 isoformas (bcr1, bcr2, bcr3) que son indispensables para documentar la respuesta terapéutica (Remisión molecular: RMol) y el monitoreo de la EMR.

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

Cuadro 5. Grupos de riesgo según PETHEMA-GIMEMA

Leucocitos	Plaquetas	Riesgo de recaída
< 10000/mm ³	> 40000/mm ³	Bajo
< 10000/mm ³	<40000/mm ²	Intermedio
> 10000/mm ³		Alto

La expresión de CD 56 mayor de 20 % al diagnóstico, implicará tratar al paciente según el grupo de riesgo superior (intermedio si es bajo, alto si es intermedio) aplicado a < 60 años.

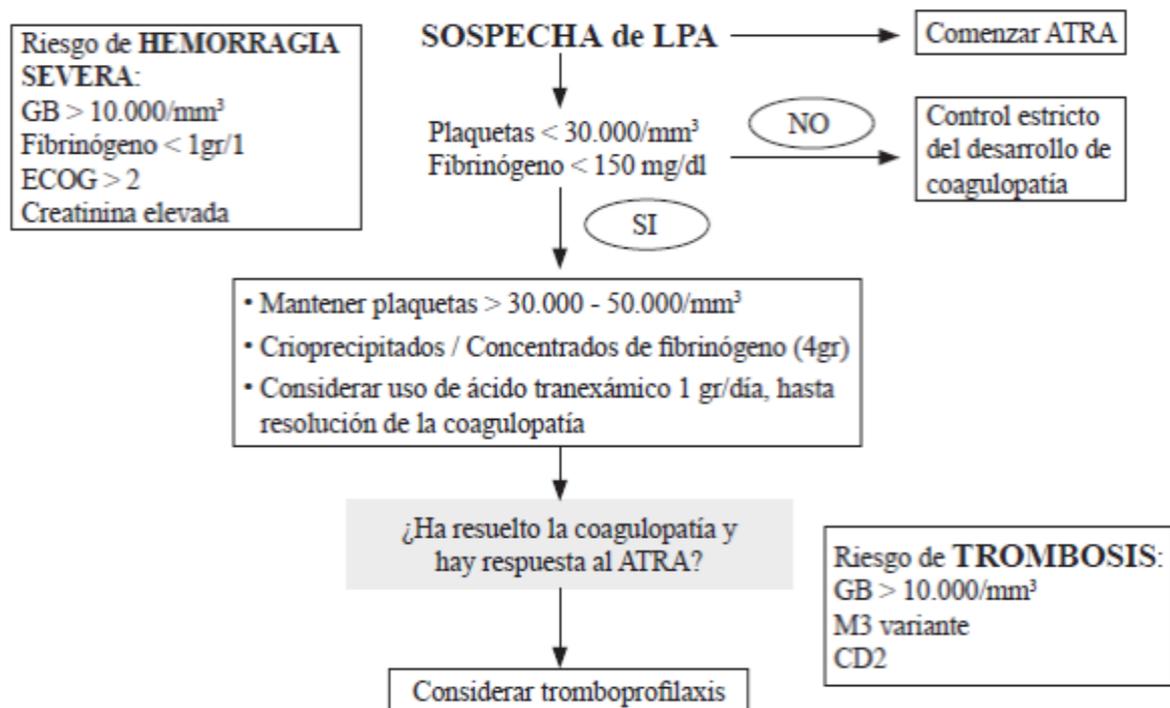
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de muerte en inducción y recaída.

TRATAMIENTO DE LA LMA M3 (LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCITICA)

Inducción

En las LMA subtipo M3 el tratamiento se inicia con ácido transretinoico (ATRA) asociado a una antraciclina hasta obtener RC. La misma se alcanza en el 90 % de los casos a los 40 a 60 días. El ATRA debe ser iniciado ante la sospecha del diagnóstico de subtipo M3, aún antes de la confirmación citogenética y molecular, dado el impacto que tiene el inicio temprano del tratamiento con ATRA en la coagulopatía de la leucemia promielocítica. **Cuadro 6.**

Cuadro 6. Tratamiento de la coagulopatía



La incorporación precoz de antraciclinas en la inducción no aumenta el número de remisiones completas, pero sí la sobrevida libre de enfermedad. Habitualmente la antraciclina DNR, MIT o IDA se inicia entre los días 6 y 8 del ATRA. La administración de ATRA continua hasta la RC por hemograma y examen morfológico de la médula ósea (máximo 90 días). **Cuadro 7.**

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de desarrollo del llamado **síndrome ATRA**, complicación grave por toxicidad especialmente pulmonar, con mortalidad por insuficiencia respiratoria. El cuadro puede prevenirse con corticoideoterapia precoz.

CONSOLIDACIÓN

Luego de obtenida la RC hematológica, debe iniciarse la consolidación con quimioterapia, no sin antes confirmar la remisión molecular mediante estudio con PCR. El número de consolidaciones depende del momento de obtención de la remisión molecular.

MANTENIMIENTO

Concluidas las consolidaciones, con PCR negativa, se recomienda el mantenimiento con ATRA por 15 días cada tres meses durante dos años (ocho ciclos en dos años), con controles periódicos de biología molecular.

RECAÍDA

En las recaídas moleculares la elección del tipo de tratamiento dependerá del momento de la misma.

- Si la recaída se produce fuera del tratamiento en forma tardía, se considerará el retratamiento con ATRA y estrategias de TALO si se alcanza la segunda RC.
- Si la recaída ocurre intratamiento o precozmente (dentro de los seis meses de finalizado el mismo), se considerará el uso de trióxido de arsénico (ATO).

El ATO demostró su efectividad como agente único para LPA recaída/refractaria por medio de múltiples mecanismos de acción: inducción de apoptosis, inducción de diferenciación parcial, efectos antiproliferativos y cambios en el microambiente.

Cuadro 8.

Cuadro 7. Tratamiento de la LMA M3

INDUCCION		
ATRA (Ácido transretinoico)	45 mg/m ² VO c/8 hs	Hasta RC
Antraciclina (elegir una de ellas)	Idarrubicina	12 mg/m ² IV
	Mitoxantrona	12 mg/m ² IV
	Daunoblastina	60 mg/m ² IV
CONSOLIDACION 1		
<i>(una vez obtenida la RC)</i>		
<i>Verificar remisión molecular mediante RT-PCR o RQ-PCR</i>		
ATRA (Ácido transretinoico)	45 mg/m ² VO c/8 hs	Días 1 al 15
Idarrubicina **	5-7 mg/m ² IV	Días 1 a 4
CONSOLIDACION 2		
ATRA (Ácido transretinoico)	45 mg/m ² VO c/8 hs	Días 1 al 15
Mitoxantrona	10 mg/m ² IV	Días 1 al 5

CONSOLIDACION 3			
ATRA (Ácido transretinoico)		45 mg/m ² VO c/8 hs	Días 1 al 15
Idarrubicina		12 mg/m ² IV	Días 1
MANTENIMIENTO			
<i>Una vez concluidas las consolidaciones, y con PCR negativa</i>			
ATRA (Acido transretinoico)		45 mg/m ² VO c/8 hs	Días 1-15. C/ 3 meses x 2 años (8 ciclos alternando 2° droga).
Segunda droga	Metotrexate	15 mg/m ² IM	Semanal
	6 Mercaptopurina	50 mg/m ² VO	

****La dosis de antraciclina se determina de acuerdo a riesgo pronóstico(Cuadro 5):**

Dosis de idarrubicina: 5 mg/m²/dosis para riesgo favorable y 7 mg/m²/dosis para riesgo estándar y desfavorable.

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS en los períodos de citopenia.

Cuadro 8. Tratamiento de LPA en recaída

INDUCCION:

TRIOXIDO DE ARSENICO 0.15 mg/kg/día IV en infusión de 2 hs/día

Dosis máxima acumulativa: 60 dosis

CONSOLIDACION:

TRIOXIDO DE ARSENICO 0.15 mg/kg/día IV en infusión de 2 hs 5 días por semana por 5 semanas

Si se obtiene respuesta molecular se recomienda consolidar con autotrasplante.

Si no se obtiene respuesta molecular, se recomienda alo trasplante.

De no ser posible el trasplante, tratamiento con ATO por 4 cursos adicionales

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- *Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ENL recommendations from an international expert panel. Blood 2016 Nov 28. pii: blood-2016-08-733196. [Epub ahead of print]*
- *Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2405.*
- *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2016 NCCN.org.*

- *Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2015;373(12):1136- 52.*
- *Dombret H, Gardin C. Advances in Acute Myeloid Leukemia. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood 2016;127(1):53-61.*
- *Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. Am J Hematol 2016;91(80):824-46. .*
- *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.*
- *Felicitas T, Richard F, Michael H et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. Blood 2015;126(3):319-327.*
- *Lo-Coco F, Cicconi L, Breccia M: Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukemia. BJH 2016, 172, 841-854*
- *Karen A. Breen, David Grimwade, Beverley J. Hunt. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. British Journal of Haematology 2012;156:24–36.*
- *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*
- *Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M , Degos L y col. A Randomized Comparison of All Transretinoic Acid(ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA Plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia Blood 94: 1192-1200.1999*
- *Keyhani M: Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 30:217,2012*
- *Lengfelder E, Hofmann W K, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Leukemia 26, 433-442doi:10.1038/leu.2011.245. March2011*
- *Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al: Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. Blood 116:3171-3179,2010*
- *Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, y col. Molecular remission in PML/RAR alpha positive acute promyelocytic leukemia by combined all trans retinoic acid and idarrubicina (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne de-*

Il'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. Blood; 90:1014-1021.1997

- *Mi J-Q, Li J-M, Shen S-J, and Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. State Key Laboratory for Medical Genomics and Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China. March2012.*
- *Ravandi F, Estey E, et al: Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol 27:504-510, 2009*
- *Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood. 113(9):1875-1891.2009*
- *Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome. Blood 115:5137-5146,2010.*
- *Guías de Diagnóstico y tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología*

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LLA)

La LLA es una proliferación clonal de células linfoides inmaduras, de linaje B o T, que infiltran médula ósea, diferentes órganos y/o sistemas. La incidencia de nuevos casos es de 1,6/100.000 individuos por año (USA). Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años de edad. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a largo plazo en adultos es de 30-40%.

El **Cuadro 9** muestra la Clasificación de la OMS (2016) de la LLA.

Cuadro 9. Clasificación de la OMS (2016)

Leucemia/linfoma linfoblástico B
<ul style="list-style-type: none"> -Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera -Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3); reordenamiento <i>KMT2A</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3); <i>IL3-IGH</i> -Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3); <i>TCF3-PBX1</i> <p><i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1-like</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico B con iAMP21</i></p>
Leucemia/linfoma linfoblástico T
<p><i>Entidad provisional: leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana</i> <i>Entidad provisional: leucemia/linfoma linfoblástico de células NK</i></p>

DIAGNÓSTICO

- **Cuadro clínico:** anemia, sangrados, fiebre, dolores óseos (frecuentes en pediatría), hepatoesplenomegalia, adenomegalias y síntomas neurológicos.
- **Hemograma y frotis de sangre periférica.**
- **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.
- **Estudio hemostasia:** APTT-TP-TT-fibrinógeno, DD-PDF.
- **Aspirado de MO:** la infiltración de MO o SP requerida para el diagnóstico es > 20% (OMS 2016).
- **Citoquímica:** MPO y esterasas negativas. PAS positivo en 80 % de los casos.
- **Inmunofenotipo:** el diagnóstico de LLA se basa en el inmunofenotipo. Se debe tener al menos un marcador altamente sensible (CD 19 ó CD 7) y uno específico (CD 79^a citoplasmático ó CD 3 citoplasmático), según sea linaje B o T.
- **Estudio citogenético y biología molecular:** el número de cromosomas y las alteraciones estructurales tienen valor pronóstico. La hiperdiploidía y el gen de fusión TEL-AML 1 se asocian con pronóstico favorable, mientras que la hipodiploidía, la t(9;22) con el gen de fusión bcr-abl y el reordenamiento del gen MLL se asocian a una pobre evolución.
- **Punción lumbar para diagnóstico y profilaxis del SNC:** análisis del LCR con citometría de flujo.

- **Estudios por imágenes**
- **Ecocardiograma:** fracción de eyección del VI.
- **TAC encéfalo:** solo en pacientes con síntomas neurológicos.
- **Ecografía abdómino-pelviana y testicular:** según semiología.
- **Estudio de histocompatibilidad:** al diagnóstico, pre-transfusión de glóbulos rojos o post 15 días, si el producto no fue leucodepletado.

- **CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA. Cuadros 10 y 11.**

Cuadro 10. Clasificación inmunológica de neoplasias de Linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a(+) HLA-DR(+)	Pro B	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT(++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearrreglo MLL (KMT2A) t(4;11)
	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(-/+) Cadena μ(-) TdT(++)	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD52 CD24 CD21 índice ADN eosinofilia	t(9;22)(q34.1;q11.2) (BCR-ABL1); t(12;21)(p13.2;q22.1) (TEL-AML1/ETV6-RUNX1); t(5;14)(q31.1;q32.3) (IL3-IGH); hiperdiploide, hipodiploide
	Pre B	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD24 CD21 índice ADN	t(1;19)(q23;p13.3); E2A-PBX1 (TCF3- PBX1)
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(+) TdT(-) CD10(+) CD34(-) K(+) o λ(+)	CD38 CD81 bel2	rearrreglo de MYC t(8;14), t(2;8), t(8;22)	

Cuadro 11. Clasificación inmunológica de neoplasias de Linfoblastos T

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

PRONOSTICO.

Cuadro 12. Grupos de riesgo de LLA del adulto

Riesgo Estándar	Edad: >15 años y <30 años G.B.: línea B <10.000/mm ³ y T cortical <100.000/mm ³ . Inmunofenotipo: precursor línea B (excepto pre B CD10-), Tcortical Citogenético: normal. Hiperdiploidía (>50 Cr.) T (12;21) (p13;q32), ETV6-RUNX1(TEL-AML1) PAMO día +14: aplasia y < 10% blastos PAMO día +28: Remisión Completa EMR final de inducción: <10 ⁻³ – 10 ⁻⁴
Riesgo Alto	Por lo menos un criterio estándar que no se cumpla
Riesgo Muy Alto	>60 años BCR ABL +

GRUPOS DE RIESGO CITOGENETICO-MOLECULAR DE LLA DEL ADULTO

Riesgo alto (si cumple cualquiera de los siguientes)

- Cariotipo hipodiploide
- Rearreglos 11q23.3 (KMT2A - previamente MLL)
- t(9;22). BCR-ABL1 Ph (+)
- Ph like
- Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)
- iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)

Evaluación de respuesta- Enfermedad mínima residual (EMR).

Es un factor de riesgo relevante. La mayoría de los grupos coinciden en realizar la evaluación en la semana 4-6 de inducción y en la semana 11-16; la evaluación posterior queda sujeta a definición del protocolo terapéutico. EMR negativa se define como enfermedad no detectable por CFM con sensibilidad 0,01% (10⁻⁴).

TRATAMIENTO

Cuadro 13. Enfoque terapéutico en LLA

LLA Phi negativa	15-39 años	Poli QT basada en protocolos pediátricos *	
	> 40 años	< 60/65 años o sin comorbilidades (aptos)	Poli QT *
		> 60/65 y/o con comorbilidades (no aptos)	Poli QT/tratamiento NO intensivo

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

Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC (MTX + ARA C + dexametasona)

Para el subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes (15-39 años) diferentes grupos cooperativos de EEUU y Europa han demostrado superioridad en los resultados al ser tratados con regímenes pediátricos; mostrando supervivencia libre de eventos (SLE) a 2-5 años de 63-74% vs 30-45 con regímenes de adultos.

Los pacientes aptos entre 40-60 años son tratados con quimioterapia intensiva y obtienen tasas de remisión completa (RC) del 75 % y de curación del 30 a 40 %.

En el Instituto seguimos el esquema terapéutico basado en el grupo alemán (BFM) y el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA). **Cuadro 14.**

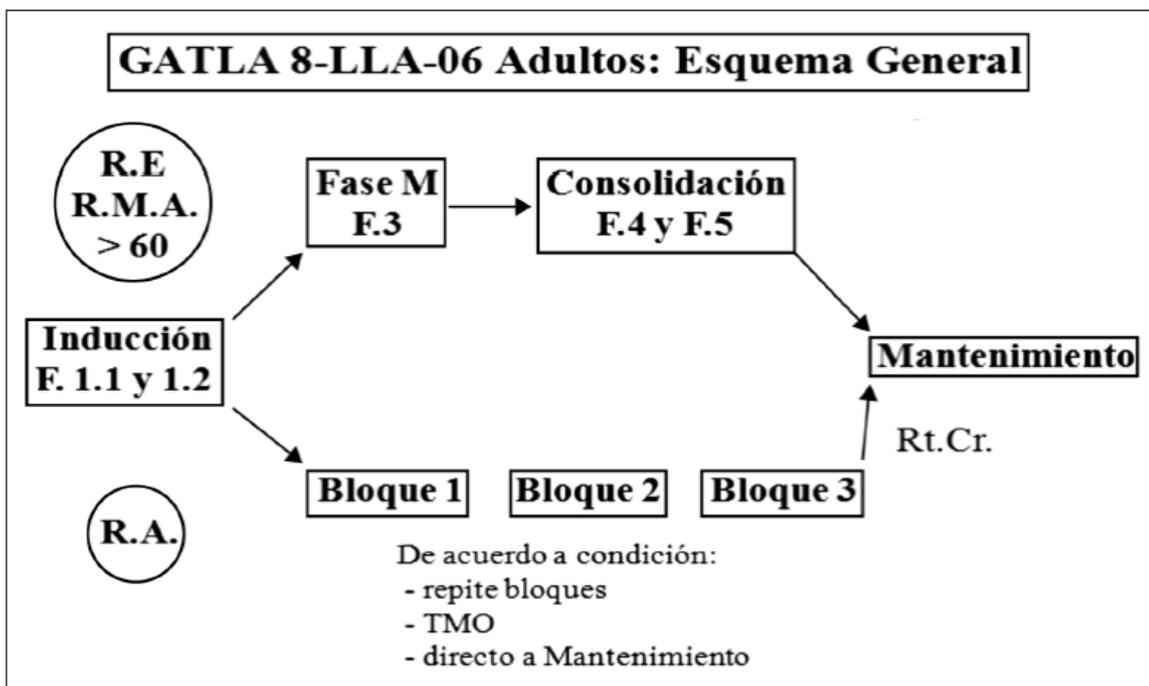
Los pacientes adultos > 60/65 años tienen una probabilidad menor de obtener RC (14-40%) y de lograr largas SLE y SG (7- 12%). La edad por sí misma no es un parámetro suficiente para elegir tratamiento. La decisión terapéutica en cuanto a la intensidad del tratamiento en los distintos grupos etarios depende del performance status (PS), las comorbilidades y la evaluación geriátrica global, permitiendo la clasificación de los pacientes en “aptos” o “no aptos” para tratamientos intensivos.

El empleo de esquemas de 1ª línea con reducción de dosis de antraciclinas y suspensión de asparaginasa en inducción han logrado disminuir la toxicidad y la muerte temprana.

La intensificación del tratamiento post inducción es bien tolerada en pacientes jóvenes, permitiendo la incorporación de asparaginasa, MTX y AraC en consolidación.

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

❖ **Cuadro 14. Tratamiento de LLA del adulto (GATLA)**



Esquema GATLA LLA adultos: 8-LLA.06
INDUCCIÓN: F 1.1 y F1.2 (todos los riesgos)

INDUCCIÓN Fase 1.1 (8-LLA-06)				
	RE y >60	RA	RMA	Días
Vincristina (mg/dosis/semana x 4) EV	2	2	2	1 – 8 – 15 -22
Daunorrubicina (mg/m ² /dosis/sem. x 4) EV	40	60	40	1 – 8 – 15 -22
Meprednisona (mg/m ² /día x 28 d. VO)	60	60	60	1 a 28
L-asparaginasa (UI/m ² /dosis x 9) IM	6000	6000	6000	9,11,13/16,18,20 /23,25,27
Imatinib (mg/día) VO	----	----	400-600	desde Dx
Triple intratecal (TIT) MTX-ARAC-DMT (15mg-33mg-4mg)				Días 1 y 15 (profilaxis)
Punción aspiración MO (PAMO)				Días 14 y 28

RE: PAMO +14: >10% blastos: pasa a RA – si +14<10%Bl. pero +28 No RC pasa a RA

INDUCCIÓN Fase 1.2 (8-LLA-06)			
	RE y >60	RA	RMA
Ciclofosfamida (mg/m ²) EV	1000 día 1	1000 día 1 y 29	1000 día 1
AraC (mg/m ² /día x 4 x 4sem) SCT	75	75	75
6-mercaptopurina (mg/m ² /día x 28 d.) VO	60	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	----	400-600
Triple Intratecal (TIT) MTX-AraC-DMT(15mg-33mg-4mg)	Día 1 (profilaxis)	Día 1 (profilaxis)	Día 1 (profilaxis)
Punción aspiración MO (PAMO) Según +28: día 35 – 56			

FASE M – F 4 – F 5 y MANTENIMIENTO: (RE – > 60 años y RMA (Ph+))

FASE M (8-LLA-06)	RE y >60	RMA
MTX (mg/m ²): 20% bolo-80% Inf. Continua dosis día	1000 1-15-30-45	1000 1-15-30-45
Leucovorina (mg/m ² /dosisx2 EV y x3VO)	30 EV – 3VO	30 EV – 3VO
6-mercaptopurina(mg/m ² /día x 60 d. VO	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
TIT con cada infusión MTX	1-15-30-45	1-15-30-45

FASE 4 (8-LLA-06)	RE y >60	RMA	Días
Vincristina (mg/dosis/semana x 4) EV	2	2	1 – 8 – 15 -22
Doxorrubicina (mg/m ² /dosis /sem. x 4) EV	30	30	1 – 8 – 15 -22
Dexametasona:	10-8-6-4-	10-8-6-4-	1a7 – 8 a14 –
mg/m ² /día x 7días las 4 primeras y x 3 las últimas dos.	2-1	2-1	15 a 21 - 22a28 - 29 a 31 y 32 a 34
Meprednisona (mg/m ² /día x 28 d. VO	60	60	
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600	diario
TIT(profilaxis)			día 1

FASE 5 (8-LLA-06)	RE y > 60	RMA
Ciclofosfamida (mg/m ²) EV	1000 día 1	1000 día 1
AraC (mg/m ² /día x 4 x 2sem) SCT	75	75
6-mercaptopurina (mg/m ² /día x 14 d. VO	60	60
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
TIT (profilaxis)	día 1	día 1



MANTENIMIENTO (8-LLA-06)	RE y > 60	RMA
6-mercaptopurina (mg/m ² /día) VO	60	60
MTX (mg/m ² /sem) IM	20	20
Imatinib (mg/día) VO	----	400-600
Refuerzos trimestrales x 6		
Vincristina (mg) EV	2	2
Meprednisona (mg/m ² /días 7) VO	60	60
TIT (Profilaxis)		

BLOQUES 1 – 2 – 3 (RA)

Gotas oftálmicas con dexametasona (AD AraC)

Bloque 1 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona (mg/m ² /día) 8días	20(d1 a 5) 10 (d 6) 5 (d 7) 2,5(d 8)
Vincristina (mg/dosis)EV	2 (d 1 y 8)
Metotrexate (g/m ²) IC+ leucovorina	1,5 (d 1)
AraC (g/m ² c/12hs) EV	2 (d 5)
6MP (mg/m ² /día) VO	100 (d 1 a 5)
TIT (previo bolo MTX)	d 1

Bloque 2 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona (mg/m ² /día) 8 días	20 (d 1 a 5)
VO	10 (d 6)
	5 (d 7)
	2,5 (d 8)
Vincristina (mg/dosis)EV	2 (d 1 y 8)
Metotrexate (g/m ²) IC+ leucovorina	1,5 (d 1)
CFM + Mesna (mg/m ² /día) EV	150 (d 1 a 5)
Mitoxantrona (mg/m ² /día) EV	12 (d 5)
TIT (previo bolo MTX)	d 1

Bloque 3 (8-LLA-06) RA	
Dexametasona(mg/m ² /día) 8 días	20 (d 1 a 5)
VO	10 (d 6)
	5 (d7)
	2,5 (d 8)
Vincristina (mg/dosis) EV	2 (d 1 y 8)
AraC (g/m ² c/12hs) EV	2 (d1 y 3)
VP16 (mg/m ² /día) EV	100 (d3 y4)
TIT	d1

Si donante + pasa a TCPH, si no fuera posible repite serie de bloques o pasa a mantenimiento de acuerdo a comorbilidades (Mantenimiento: igual esquema que RE).

❖ **LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVA (Phi +).**

La LLA Ph (+) es un subtipo clínicamente distintivo. Representa el 20% a 30% de las LLA en adultos y su incidencia aumenta con la edad. La presencia del BCR/ABL1 es, en sí mismo, un factor de mal pronóstico.

La estrategia terapéutica para pacientes < 65 años está basada en poliquimioterapia asociada a un Inhibidor de tirosinaquinasa (imatinib, dasatinib) y considerar TCPH en primera remisión completa. Para pacientes >65 años se sugiere la asociación de ITK + corticoides con tasas de RC del 100% y sobrevividas reportadas de 20 meses.

❖ **LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL ADULTO EN RECAIDA o REFRACTARIA**

Actualmente las estrategias terapéuticas en estos pacientes deben incluir AloTCHP. Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescate son de

alrededor del 40% y son, en general, no duraderas con un enfoque de QT sola. Sin embargo, se puede alcanzar una supervivencia a largo plazo de \pm 16% con AtoTCHP.

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

La **clofarabina** obtuvo en adultos tasas de RC del 31% en combinación con otros agentes (etopósido, ciclofosfamida, citarabina entre otros) con una mediana de SLE de 3 meses (2-28) y una probabilidad de SG a 1 año del 10% (IC95 4-16%).

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- *Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2405.*
- *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2016 NCCN.org.*
- *Ram R, Wolach O, Vidal L et al. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis J. Hematol. 2012;87:472–478.*
- *Gökbuget N, Beck J, Brüeggemann M et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL).Blood. 2012;120.Abstr1493.*
- *Schwartz P, Hunault-Berger M, Chevallier PL et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. Haematologica. 2013;98:463.Abstr 1124.*
- *Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. PETHEMA, Group. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2007;78:102-110.*
- *Fielding AK. Treatment of Philadelphia Chromosome–Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: A Broader Range of Options, Improved Outcomes, and More Therapeutic Dilemmas. Am Soc Clin Oncol Educ B. 2015;35:352-359.*

- Secker-Walker L, Craig J, Hawkins J, Hoffbrand A. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia*. 1991;5:196-199.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adu. *Blood* 2007;109:3676-3678.
- Frey N V, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome – negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:589-597.
- Ronson A, Tivito A, Rowe JM. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Curr Oncol Rep*. 2016;18:39.
- Guías de Diagnóstico y tratamiento. Edición 2017. Sociedad Argentina de Hematología