

ISSN 0329-0379

ISSN 2250-8309

HEMATOLOGIA

NÚMERO EDUCACIONAL

2 al 4 de noviembre de 2022

4^{tas} JORNADAS
LATINOAMERICANAS
DE LA SAH

VOLUMEN 26
Número Extraordinario
NOVIEMBRE 2022



Sociedad Argentina
de Hematología

ARGENTINA
C.A.B.A.

REVLIMID® (lenalidomida) **PRIMER IMiD EN MM** **HASTA LA PROGRESIÓN**



Inmunomodulación selectiva de última generación¹

- REVLIMID® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) y en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM no tratado previamente.
- REVLIMID® está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).
- REVLIMID® está indicado para pacientes que tienen síndromes mielodisplásicos (SMD) con delección del 5q.
- REVLIMID® está indicado para pacientes con linfoma de células de mando (LMC) recaídos/refractarios de 2 terapias previas (una con bortezomib).

REVLIMID® (lenalidomida) es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 54.360. Prospecto de Prescripción Vigente.

1. Raza S, Safyan RA, Lentzsch S. Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma. Curr Cancer Drug Targets. 2017; 17(9):846-857.

Índice

Palabras del Dr. Juan Dupont Presidente de la Sociedad Argentina de Hematología	6
LADO B DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS	
Mielofibrosis Primaria: actualización de nuevos tratamientos	23
<i>Carricondo, S. Emiliano</i>	
MANEJO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS	
¿Qué es la inmunomodulación relacionada con transfusión?.....	28
<i>Gonzalez, Carlos A.</i>	
LINFOMA DIFUSO DE CÉLULA GRANDE B (LDCGB)	
Linfoma difuso a grandes células B localizado: preguntas abiertas y evidencia sobre los nuevos estándares terapéuticos	33
<i>Mahuad, Carolina</i>	
SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER	
Asesoramiento genético en hematología	42
<i>Menazzi, Sebastián</i>	
SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER	
Predisposición Germinal a Neoplasias Mieloides	47
<i>Jerez, Andrés, Verdejo-Sánchez, Marina</i>	
LINFOMA: NOVEDADES EN ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y DE ESTADIFICACIÓN	
Nuevas estrategias de diagnóstico de clonalidad T por citometría de flujo.....	54
<i>Almeida, Julia</i>	
LEUCEMIA AGUDA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN	
Rol del trasplante en pacientes con síndrome de Down portadores de una leucemia aguda	59
<i>Makiya, Monica</i>	
ROL DEL TRASPLANTE HAPLOIDENTICO EN LAS LEUCEMIAS	
Rol del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante haploidentico TCPH DH en las leucemias agudas pediátricas: experiencia de tres centros	63
<i>Drelichman, G; Fernández Escobar, N; Soberón; Detoni, D; López E; Ferraro, C; Saa, G; Endara, A; Trentadue, J; Castro, M; Cairnie, A; Jaimovich, G</i>	
SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DE ALTO RIESGO	
Situación actual de los SMD de alto riesgo en Latinoamérica.....	72
<i>Grille, Sofía; Belli, Carolina; Crisp, Renée; Iastrebnner, Marcelo</i>	
GUÍAS PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE (ERM) POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO (LLA)	
Avances en las Guías para el estudio de Enfermedad Residual Medible por Citometría de Flujo Multiparamétrica de Alta Sensibilidad en Leucemia Linfoblástica Aguda del adulto.....	77
<i>Rodriguez C, Cismondi V, Agriello E</i>	

TROMBOSIS Y HEMOSTASIA: COAGULOPATÍA EN ONCOHEMATOLOGÍA Sangrado y trombosis en Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)	83
<i>Golglid, Silvina; Bandin, Mariana</i>	
TROMBOSIS Y HEMOSTASIA: COAGULOPATÍA EN ONCOHEMATOLOGÍA Enfermedad de von Willebrand adquirida	89
<i>Chuliber, Fernando</i>	
LEUCEMIA PROMIELOCITICA (LPA) PEDIATRICA Enfoque terapéutico y experiencia argentina con ácido retinoico y trióxido de arsénico en adultos con leucemia promielocítica.	95
<i>Sackmann, Federico</i>	
LINFOMAS NO HODGKIN T POCO FRECUENTES Características de la Leucemia/Linfoma T asociada al Virus Linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV1), patogenia y situación en Argentina	101
<i>Biglione, Mirna M</i>	
LINFOMAS NO HODGKIN T POCO FRECUENTES Linfoma T/NK extranodal tipo nasal. Un dilema terapeutico.	105
<i>Zerga, Marta</i>	
LEUCEMIA AGUDA EN PACIENTES CON SINDROME DE DOWN Leucemia linfoblástica aguda en pacientes con síndrome de Down (LLA-SD): puesta al día	113
<i>Gimenez, Vanesa G</i>	
ROL DEL TRASPLANTE HAPLOIDENTICO EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS Rol del trasplante haploidéntico en leucemia aguda. Experiencia del Hospital Italiano. ..	120
<i>Makiya, Monica</i>	
BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ¿Qué estudios solicitar y que métodos son los indicados?	124
<i>Agriello, Evangelina; Lang, Cecilia; Bender, Andrea</i>	
BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Uso de NGS	130
<i>Vives Polo, Susana</i>	
BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA Mutaciones y blancos moleculares	139
<i>Vives Polo, Susana</i>	
LINFOMA NO HODGKIN DE BAJA FRECUENCIA EN GRUPO AYA: LINFOMA PRIMARIO MEDIASTINAL Y TUMORES DE LA ZONA GRIS Linfomas no Hodgkin en adolescentes y adultos jóvenes de baja frecuencia	148
<i>Ferraro, Cristina</i>	
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA / REFRACTARIA Recaída Molecular en LLA Ph-positiva	156
<i>Ferrari, Luciana C.</i>	



**IMPULSADOS
POR NUESTRA
PROMESA**

Líderes Mundiales en Biotecnología.
Impulsados desde hace más de **100 años**
por la promesa de salvar y mejorar vidas

www.cslbehring.com.ar

CSL Behring
Bioterapias para la vida™



Palabras del Dr. Juan Dupont

**Presidente de la Sociedad
Argentina de Hematología**

jcdupont643@gmail.com
sah@sah.org.ar



EDITORIAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 7
Noviembre 2022

Estimados Colegas nacionales y regionales:

La cuartas Jornadas Latinoamericanas de Hematología tienen como epicentro temático a las Leucemias y los Linfomas. En ambas patologías las intervenciones inmunes han brindado mejores opciones a los pacientes que son refractarios a los tratamientos iniciales, y en perspectiva se investiga esa intervención en períodos más tempranos de la enfermedad.

Los referentes nacionales, regionales e internacionales harán revisión de los datos de estudios recientes y seguramente se debatirá el lugar de cada indicación.

Plasmaremos esa información en el número extraordinario de nuestra Revista Hematología.

4^{TAS} JORNADAS LATINOAMERICANAS DE LA SAH

COMISION DIRECTIVA

Presidente

Dr. Juan Dupont

Vicepresidenta

Dra. Juliana Martinez Rolón

Secretario General

Dr. Daniel Gotta

Secretaria de Actas

Dra. Natalia Schutz

Tesorera

Dra. María de los Angeles Vicente Reparaz

Protesorera

Dra. Silvana Cugliari

Vocales Titulares

Dr. Mariano Paoletti

Dr. David Verón

Dra. Virginia Canónico

Vocales Suplentes

Dra. Ana Gaité

Dr. Daniel Villalba

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Mariano Berro

Dra. Karina D'Aloi

Dr. Juan Ignacio García Altuve

Dr. Alberto Giménez Conca

Dra. Mariela Gómez

Dra. María José Mela Osorio

Dr. Patricio Pereyra

Dra. Analía Sánchez Luceros

kemex

laboratorio

Compañía líder en la producción de medicamentos oncológicos y oncohematológicos, inyectables y orales



Tel. (5411) 4138-1000 • www.kemexlab.com • info@kemexlab.com



PROGRAMA

	MIÉRCOLES 2 DE NOVIEMBRE	JUEVES 3 DE NOVIEMBRE	VIERNES 4 DE NOVIEMBRE
08:00	APERTURA		
08:30	LADO B DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS	SMD DE ALTO RIESGO	BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
09:00	MANEJO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS	SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST TRASPLANTE EN PEDIATRÍA	LEUCEMIAS DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO EN PEDIATRÍA
09:30		GUÍAS PARA EL ESTUDIO DE ERM	
10:00	☕		
10:30	LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B	TROMBOSIS Y HEMOSTASIA: COAGULOPATÍA EN ONCO HEMATOLOGÍA	MANEJO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) EN PACIENTES FIT
11:00	SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER	LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA (LPA) PEDIÁTRICA	LINFOMA NO HODGKIN DE BAJA FRECUENCIA EN GRUPO AYA: LINFOMA PRIMARIO MEDIASTINAL Y TUMORES DE LA ZONA GRIS
11:30	SIMPOSIO 	SIMPOSIO 	
12:00	BREAK		
12:30	SIMPOSIO		
13:00			
13:30	BREAK		
14:00	LINFOMA: NOVEDADES EN ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y DE ESTADIFICACIÓN	LINFOMAS NO HODGKIN T POCO FRECUENTES	LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA / REFRACTARIA
14:30	ROL DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS	EVALUACIÓN DE LA ERM EN LLA EN PEDIATRÍA	DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL Y MOLECULAR EN ANEMIAS HEREDITARIAS
15:00	SIMPOSIO BRISTOL MYER SQUIBB		
15:30	☕		
16:00	SIMPOSIO		
16:30			
17:00	LINFOMA DE HODGKIN RECAÍDO/REFRACTARIO	LEUCEMIA AGUDA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN	
17:30	SIMPOSIO 		
18:00	BREAK		
18:30	SIMPOSIO		
19:00			
			CIERRE

MIÉRCOLES 2 DE NOVIEMBRE

08.00 - 08.10

Fresno
P1



**APERTURA
4^{TAS} JORNADAS
LATINOAMERICANAS
DE LA SAH**



**OPENING CEREMONY
4TH SAH LATIN AMERICAN
CONFERENCES**

08.10 - 09.40

Fresno P1

**LADO B DE LAS NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS**

**Rol de NGS en Neoplasias Mieloproliferativas
Philadelphia negativas**

Paula Heller
IDIM. Instituto Lanari, CABA

**Leucemia Mieloide Crónica: ¿Es posible
la Remisión Libre de Tratamiento (TFR) fuera
de un ensayo clínico?**

Carolina Pavlovsky
FUNDALEU, CABA

**Mielofibrosis Primaria:
actualización de nuevos tratamientos**

Emiliano Carricondo
Hospital Universitario Austral, Pilar

Coordina: **Georgina Bendek**
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

**THE B SIDE OF MIELOPROLIFERATIVE
NEOPLASMS**

**Role of NGS in Phi-negative myeloproliferative
neoplasms**

Paula Heller
IDIM. Instituto Lanari, CABA

**Chronic Myeloid Leukemia: Is Treatment - Free
Remission (TFR) possible outside clinical trials?**

Carolina Pavlovsky
FUNDALEU, CABA

**Primary Myelofibrosis:
update on new treatments**

Emiliano Carricondo
Hospital Universitario Austral, Pilar

Chair: **Georgina Bendek**
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA



**MANEJO TRANSFUSIONAL EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

**¿Qué es la inmunomodulación relacionada a las
transfusiones?**

Carlos González
Hospital Muñiz, CABA

**Refractariedad Plaquetaria: algoritmo de
estudio y soporte transfusional**

Claudia Nonaka
Hospital Alemán, CABA

**Anticuerpos anti CD38: interferencia en el
laboratorio inmunohematológico**

José Acosta
Hospital Británico, CABA

Coordina: **Ana María Pugliese**
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

**TRANSFUSION MANAGEMENT IN PEDIATRIC
PATIENTS**

**Introduction to transfusion-related
immunomodulation**

Carlos González
Hospital Muñiz, CABA

**Platelet Refractoriness. Study algorithm and
transfusion support**

Claudia Nonaka
Hospital Alemán, CABA

**Anti CD38 antibodies: interference in
immunohematology laboratory**

José Acosta
Hospital Británico, CABA

Chair: **Ana María Pugliese**
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Tilo B PB

09.40 - 10.10

Tilo
PB



COFFEE BREAK





10.10 - 11.40

Fresno P1

LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES B (LDCGB)

LDCGB localizado: preguntas abiertas y evidencia sobre los nuevos estándares

Carolina Mahuad
Hospital Alemán, CABA

¿Cómo trato algunos sitios extranodales?

Luciana Guanchiale
Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba

Panorama del LDCGB recaído/refractario en 2022: células T modificadas con receptor antigénico quimérico (CAR-T) y Anticuerpos Biespecíficos (BiTEs)

Mariana Bastos Oreiro Hospital General Universitario Gregorio Marañón, España

Coordina: **Marisa Márquez**
Hospital de Oncología María Curie, CABA

DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA (DLBCL)

Limited-stage DLBCL: doubts and certainties about new standards

Carolina Mahuad
Hospital Alemán, CABA

How I treat some extranodal sites?

Luciana Guanchiale
Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba

Relapsed-refractory DLBCL scene in 2022: CAR-T and BiTEs

Mariana Bastos Oreiro Hospital General Universitario Gregorio Marañón, España

Chair: **Marisa Márquez**
Hospital de Oncología María Curie, CABA



SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

Asesoramiento genético en Hematología

Sebastián Menazzi
Hospital de Clínicas, CABA

Predisposición germinal a Neoplasias Mieloides

Andrés Jerez Cayuela Hospital General Universitario Morales Meseguer, España

Implementación de un panel de genes asociado a predisposición a Cáncer hereditario en pediatría

Eugenia Ducatelli
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Coordinan: **Carolina Belli**
IMEX-CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA
Marcelo Coirini
Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario

HEREDITARY CANCER PREDISPOSITION SYNDROME

Genetic counseling in Hematology

Sebastián Menazzi
Hospital de Clínicas, CABA

Germinal predisposition to Myeloid Neoplasms

Andrés Jerez Cayuela Hospital General Universitario Morales Meseguer, España

Implementation of multi-gene panel for hereditary Cancer predisposition in pediatrics

Eugenia Ducatelli
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA


Chairs: **Carolina Belli**
IMEX-CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA
Marcelo Coirini
Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario

Tilo B PB

10.30 - 11.30



SIMPOSIO SATÉLITE

 **PRESENTACIÓN DE EVIDENCIA DE VIDA REAL DE INOTUZUMAB EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA/REFRACTARIA**

Marcos de Lima
The Ohio State University, EEUU
Alberto Giménez Conca
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Coordina: **María Marta Rivas**
Hospital Universitario Austral, Pilar

SATELLITE SYMPOSIUM

REAL WORLD EVIDENCE OF INOTUZUMAB IN RELAPSED/REFRACTORY ALL

Marcos de Lima
The Ohio State University, EEUU
Alberto Giménez Conca
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Chair: **María Marta Rivas**
Hospital Universitario Austral, Pilar

Tilo A PB

11.40 - 12.10

BREAK

12.10 - 13.25



SIMPOSIO SATÉLITE

NUEVAS PAUTAS PARA EL USO DE INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON EN LINFOMAS B. PARÁMETROS PARA SELECCIÓN DE TRATAMIENTO BASADO EN LA EVIDENCIA

Miguel Canales

Clínica Universidad de Navarra, España

Coordinan: **Silvana Cugliari**

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, CABA

Germán Stemmelin

Hospital Británico, CABA

SATELLITE SYMPOSIUM

NEW GUIDELINES FOR THE USE OF BRUTON TYROSINE KINASE INHIBITORS (BTKI) IN B-CELL LYMPHOMAS: PARAMETERS FOR EVIDENCE-BASED TREATMENT SELECTION

Miguel Canales

Clínica Universidad de Navarra, España

Chairs: **Silvana Cugliari**

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, CABA

Germán Stemmelin

Hospital Británico, CABA

13.25 - 14.00

BREAK

14.00 - 15.30

 **LINFOMA: NOVEDADES EN ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y DE ESTADIFICACIÓN**

Nuevas estrategias de diagnóstico de clonalidad T por Citometría de Flujo

Julia Almeida

Universidad de Salamanca, España

Utilidad del ADN tumoral circulante

Davide Rossi

Institute of Oncology Research IOR, Suiza

PET/TC: Utilidad y limitantes en Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB)

Judith Trotman

Concord Repatriation General Hospital, Australia

Coordinan: **Juan Arriola**

Hospital de Oncología María Curie, CABA

Astrid Pavlovsky

FUNDALEU, CABA

LYMPHOMA: UPDATE IN DIAGNOSTIC AND STAGING STUDIES

New strategies in T cell clonality diagnosis: Flow Cytometry

Julia Almeida

Universidad de Salamanca, España

Circulating tumor DNA (ctDNA) applicability

Davide Rossi

Institute of Oncology Research IOR, Suiza

PET/CT: pearls and pitfalls in Diffuse Large B Cell Lymphoma

Judith Trotman

Concord Repatriation General Hospital, Australia

Chairs: **Juan Arriola**

Hospital de Oncología María Curie, CABA

Astrid Pavlovsky

FUNDALEU, CABA

Fresno P1

Fresno P1



14.00 - 15.30



ROL DEL TRASPLANTE HAPLOIDÉNTICO EN LAS LEUCEMIAS AGUDAS

Introducción

Nicolás Fernández Escobar

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires

Mónica Makiya

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Experiencia en el Hospital Luis Calvo Mackena de Chile

Julia Palma

Hospital Luis Calvo Mackenna, Chile

Experiencia en la Fundación Favaloro y en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Guillermo Drelichman

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Coordina: **Nicolás Fernández Escobar**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

ROLE OF HAPLOIDENTICAL TRANSPLANTATION IN ACUTE LEUKEMIAS

Introduction

Nicolás Fernández Escobar

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Hospital Italiano de Buenos Aires experience

Mónica Makiya

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Luis Calvo Mackena Hospital (Chile) experience

Julia Palma

Hospital Luis Calvo Mackenna, Chile

Experience from two centers in Buenos Aires city: Fundación Favaloro and Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez

Guillermo Drelichman

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Chair: **Nicolás Fernández Escobar**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Tilo B PB

14.00 - 15.00



SIMPOSIO SATÉLITE



TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): ¿A QUIÉN? ¿POR QUÉ? ¿CUÁNDO Y CÓMO INDICARLA?

Gail Roboz

New York-Presbyterian Hospital, EEUU

Coordina: **Isolda Fernández** FUNDALEU, CABA

SATELLITE SYMPOSIUM

MAINTENANCE THERAPY IN ACUTE MYELOIDE LEUKEMIA (AML): TO WHOM, WHY, WHEN, AND HOW?

Gail Roboz

New York-Presbyterian Hospital, EEUU

Chair: **Isolda Fernández** FUNDALEU- CABA

Tilo A PB

15.30 - 16.00

Tilo PB



COFFEE BREAK



16.00 - 17.15



SIMPOSIO SATÉLITE



HACKEANDO LA 3RA LINEA EN LMC

Tim Hughes South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI), Australia

Coordina: **Beatriz Moiraghi**

Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

SATELLITE SYMPOSIUM

HACKING THE LATER LINE PATIENTS IN CML

Tim Hughes South Australian Health and Medical Research Institute (SAHMRI), Australia

Coordina: **Beatriz Moiraghi**

Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía

Fresno P1

JUEVES 3 DE NOVIEMBRE

08.00 - 09.30

Fresno P1

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS (SMD) DE ALTO RIESGO

Redefiniendo Alto Riesgo: de la epigenética (NGS) a los scores pronósticos

Guillermo García Manero
MD Anderson Cancer Center, EEUU

Enfoque terapéutico

Guillermo García Manero
MD Anderson Cancer Center, EEUU

Situación actual de los SMD en Latinoamérica

Sofía Grille
Hospital de Clínicas, Uruguay

Coordina: **Marcelo Iastrebner**
Sanatorio Sagrado Corazón, CABA

HIGH RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (MDS)

Redefining High Risk: from epigenetics (NGS) to prognostic scores

Guillermo García Manero
MD Anderson Cancer Center, EEUU

Therapeutic approach

Guillermo García Manero
MD Anderson Cancer Center, EEUU

MDS situation in Latin America

Sofía Grille
Hospital de Clínicas, Uruguay

Chair: **Marcelo Iastrebner**
Sanatorio Sagrado Corazón, CABA



SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS POST TRASPLANTE EN PEDIATRÍA

Rol del patólogo

Elena De Matteo
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Rol del virus de Epstein Barr en la patogénesis

Victoria Preciado
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Aspectos prácticos

Cristian Sánchez La Rosa
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Coordina: **Marcelo Coirini**
Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario

POST-TRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS (PTLD) IN PEDIATRICS

Pathologist's role

Elena De Matteo
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Role of the Epstein-Barr virus in the pathogenesis

Victoria Preciado
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Practical aspects

Cristian Sánchez La Rosa
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Chair: **Marcelo Coirini**
Hospital de Niños Víctor J. Vilela, Rosario

Tilo B PB

09.00 - 09.30

GUÍAS PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE (ERM) POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO (LLA)

Reunión Conjunta con el Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo (GRCF)

Cecilia Rodríguez
Hospital de Clínicas, Córdoba

Coordina: **Evangelina Agriello**
Laboratorio LEB, Bahía Blanca

GUIDELINES FOR MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) EVALUATION BY MULTIPARAMETRIC FLOW CYTOMETRY IN ADULTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

SAH-GRCF

Cecilia Rodríguez
Hospital de Clínicas, Córdoba

Chair: **Evangelina Agriello**
Laboratorio LEB, Bahía Blanca

Tilo A PB

09.30 - 10.00

Tilo PB



COFFEE BREAK



10.00 - 11.30

TROMBOSIS Y HEMOSTASIA: COAGULOPATÍA EN ONCOHEMATOLOGÍA

Reunión conjunta con el Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT)

Hemorragia y Trombosis en Leucemia Promielocítica Aguda

Silvina Golglid

Hospital Carlos G. Durand, CABA

Complicación neurológica en paciente adulto con LLA

Luis Beligoy

Hospital Julio Cecilio Perrando, Resistencia

Enfermedad de Von Willebrand Adquirida

Fernando Chuliber

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Coordinan: **Irene Rey**

Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, CABA

Analia Sánchez Luceros

Academia Nacional de Medicina, CABA

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS. COAGULOPATHY IN ONCOHEMATOLOGY (SAH - CAHT)

Hemorrhage and Thrombosis in Acute Lymphoblastic Leukemia

Silvina Golglid

Hospital Carlos G. Durand, CABA

ALL adult patient with a neurological complication

Luis Beligoy

Hospital Julio Cecilio Perrando, Resistencia

Acquired Von Willebrand disease

Fernando Chuliber

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Chairs: **Irene Rey**

Hospital General de Agudos J. M. Ramos Mejía, CABA

Analia Sánchez Luceros

Academia Nacional de Medicina, CABA

Fresno P1



LEUCEMIA PROMIELOCITICA (LPA) PEDIÁTRICA

Con el apoyo de VARIFARMA

Experiencia del Grupo CLEHOP (Consortio Latinoamericano de Enfermedades Hemato-oncológicas Pediátricas) en LPA

Juliana Teixeira Costa

Hospital Martagao Gesteira, Brasil

Enfoque y experiencia con trióxido de arsénico (ATO) y ácido all-trans retinoico (ATRA) en adultos en Argentina

Federico Sackmann

FUNDALEU, CABA

Rol actual del Trasplante Alogénico de Células Progenitoras Hematopoyéticas en LPA

Nicolás Fernández Escobar

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Coordina: **Lorena Morán**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (APL) IN PEDIATRICS

With the support from VARIFARMA

CLEHOP Group experience in APL

Juliana Teixeira Costa

Hospital Martagao Gesteira, Brasil

Focus and experience with ATO and ATRA in adults from Argentina

Federico Sackmann

FUNDALEU, CABA

Current role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in ALP

Nicolás Fernández Escobar

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Chair: **Lorena Morán**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Tilo B PB



10.30 - 11.30



Tilo A PB

SIMPOSIO SATÉLITE

¿QUÉ HAY MÁS ALLÁ DEL ABVD? UNA ELECCIÓN QUE IMPORTA EN LINFOMA DE HODGKIN

Martin Hutchings

Rigshospitalet, Dinamarca

Coordinan: **Carolina Mahuad** Hospital Alemán, CABA
Astrid Pavlovsky FUNDALEU, CABA

SATELLITE SYMPOSIUM

WHAT'S BEYOND ABVD? A CHOICE THAT MATTERS IN HODGKIN LYMPHOMA

Martin Hutchings

Rigshospitalet, Dinamarca

Chairs: **Carolina Mahuad** Hospital Alemán, CABA
Astrid Pavlovsky FUNDALEU, CABA

11.30 - 12.00

BREAK

12.00 - 13.15



Fresno P1

SIMPOSIO SATÉLITE

ENFOQUE INNOVADOR EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DE BAJO RIESGO: DEL ENSAYO CLÍNICO AL MANEJO EN VIDA REAL

Guillermo García Manero

MD Anderson Cancer Center, EEUU

Coordina: **Jorge Arbelbide**
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

SATELLITE SYMPOSIUM

INNOVATIVE FOCUS IN LOW-RISK MDS: FROM CLINICAL TRIAL TO REAL-LIFE MANAGEMENT

Guillermo García Manero

MD Anderson Cancer Center, EEUU

Chair: **Jorge Arbelbide**
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

13.15 - 13.45

BREAK

13.45- 15.15

Fresno P1

LINFOMAS NO HODGKIN T POCO FRECUENTES

Características de la Leucemia/Linfoma T asociado al Virus Linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV1), patogenia y situación en Argentina

Mirna Biglione
INBIRS, CABA

Leucemia/Linfoma T del adulto: tratamiento actual y situación en Latinoamérica

Luis Malpica Castillo
MD Anderson Cancer Center, EEUU

¿Cómo trato el Linfoma T/NK?

Marta Zerga
Hospital Alemán, CABA

Coordina: **Graciela Alfonso**
Hospital Profesor Alejandro Posadas, El Palomar

UNCOMMON T-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMAS

oma.
:urrent

Mirna Biglione
INBIRS, CABA

Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: current treatment and its situation in Latin America

Luis Malpica Castillo
MD Anderson Cancer Center, EEUU

How do i treat T/Nk Lymphomas?

Marta Zerga
Hospital Alemán, CABA

Chair: **Graciela Alfonso**
Hospital Profesor Alejandro Posadas, El Palomar



EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE (ERM) EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) EN PEDIATRÍA

Relevancia e interpretación de la EMR del día 33 y 78 en niños con LLA

María Sara Felice
Hospital Garrahan, CABA

EMR en LLA Philadelphia positivo mediante reordenamiento de Ig/TCR

Patricia Rubio
Hospital Garrahan, CABA

EMR en LLA Philadelphia positivo mediante Citometría de Flujo multiparamétrica

Elisa Sajaroff
Hospital Garrahan, CABA

Coordina: **Alejandra Casanovas**
Hospital Pedro de Elizalde, CABA

EVALUATION OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN PEDIATRICS

Relevance and interpretation of day 33 and 78 MRD in children with ALL

María Sara Felice
Hospital Garrahan, CABA

MRD in Ph positive ALL by Ig/TCR rearrangement

Patricia Rubio
Hospital Garrahan, CABA

MRD in Ph positive ALL by multiparametric Flow Cytometry

Elisa Sajaroff
Hospital Garrahan, CABA

Chair: **Alejandra Casanovas**
Hospital Pedro de Elizalde, CABA

Tilo B PB

15.15 - 15.45

Tilo PB



COFFEE BREAK



15.45 - 17.15

Fresno P1

LINFOMA DE HODGKIN RECAÍDO/REFRACTARIO

¿Cómo trato pacientes en 1^{ra} recaída?

Astrid Pavlovsky
FUNDALEU, CABA

¿Cómo trato pacientes recaídos post-trasplante autólogo?

Anna Sureda
Instituto Catalán de Oncología, España

Falla de los inhibidores de los puntos de control inmunológicos: estrategias actuales

Anna Sureda
Instituto Catalán de Oncología, España

Coordinan: **German Stemmelin**
Hospital Británico, CABA

Fernando Warley
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

RELAPSED/REFRACTORY HODGKING LYMPHOMA

How do I treat patients at first relapse?

Astrid Pavlovsky
FUNDALEU, CABA

How do I treat relapsed patients after autologous transplant?

Anna Sureda
Instituto Catalán de Oncología, España

Immune checkpoint inhibitors failure: current strategies

Anna Sureda
Instituto Catalán de Oncología, España

Chairs: **German Stemmelin**
Hospital Británico, CABA

Fernando Warley
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA



Tilo B PB

LEUCEMIA AGUDA EN PACIENTES CON SINDROME DE DOWN

Con el apoyo de VARIFARMA

Leucemia Linfoblástica Aguda

Vanesa Giménez

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata

Leucemia Mieloide Aguda

Juliana Teixeira Costa

Hospital Martagao Gesteira, Brasil

Rol del trasplante

Mónica Makiya

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Coordina: **Julieta Bietti**

Hospital Dr. Orlando Alassia, Santa Fe

ACUTE LEUKEMIA IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME

With the support from VARIFARMA

Acute Lymphoblastic Leukemia

Vanesa Giménez

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata

Acute Myeloid Leukemia

Juliana Teixeira Costa

Hospital Martagao Gesteira, Brasil

Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation

Mónica Makiya

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Chair: **Julieta Bietti**

Hospital Dr. Orlando Alassia, Santa Fe

16.00 - 17.00



Tilo A PB

SIMPOSIO SATÉLITE

ROL DE LOS BIOMARCADORES EN EL ESCENARIO ACTUAL DE LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Pau Montesinos

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, España

Coordina: **Isolda Fernández**

FUNDALEU, CABA

SATELLITE SYMPOSIUM

ROLE OF BIOMARKERS IN THE CURRENT SCENARIO OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Pau Montesinos

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, España

Chair: **Isolda Fernández**

FUNDALEU, CABA

17.15 - 17.45

BREAK

17.45 - 19.00



Fresno P1

SIMPOSIO SATÉLITE

PERSPECTIVAS PRESENTES Y FUTURAS EN EL LDCGB

Laurie Sehn

British Columbia Cancer Center, Canadá

Coordina: **Astrid Pavlovsky**

FUNDALEU, CABA

SATELLITE SYMPOSIUM

CURRENT AND FORTHCOMING PERSPECTIVES IN DLBCL

Laurie Sehn

British Columbia Cancer Center, Canadá

Chair: **Astrid Pavlovsky**

FUNDALEU, CABA

Traducción simultánea. Solicite su receptor en la sala correspondiente.



VIERNES 4 DE NOVIEMBRE

08.00 - 09.30

Fresno P1

BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÉTICA EN LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Con el apoyo de SERVIER

¿Qué estudios solicitar y qué métodos son los indicados?

Evangelina Agriello

Laboratorio LEB, Bahía Blanca

Uso de NGS

Susana Vives Polo

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, España

Mutaciones y blancos moleculares

Susana Vives Polo

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, España

Coordinan: **Alberto Giménez Conca**

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Alicia Navickas

Hospital El Cruce, Nestor Kirchner, Florencia Varela

MOLECULAR GENETICS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

With the support from SERVIER

How do I approach molecular landscape in AML

Evangelina Agriello

Laboratorio LEB, Bahía Blanca

Role of NGS

Susana Vives Polo

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, España

Mutations and molecular targets

Susana Vives Polo

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, España

Chairs: **Alberto Giménez Conca**

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Alicia Navickas

Hospital El Cruce, Nestor Kirchner, Florencia Varela



LEUCEMIAS DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO EN PEDIATRÍA

Leucemia de células dendríticas

Luisina Peruzzo

Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Leucemia Megacarioblástica

Alejandra Cédola

Clínica San Lucas, Neuquén

Leucemia Aguda de Linaje Ambiguo

María Luz Cosentini

Hospital Materno Infantil Dr. Héctor Quintana,

San Salvador de Jujuy

Evaluación por Citometría de Flujo

Georgina Roffe

Hospital Garrahan, CABA

Coordina: **Virginia Schuttenberg**

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata

HARD TO DIAGNOSE PEDIATRIC LEUKEMIAS

Dendritic cell Leukemia

Luisina Peruzzo

Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Megakarioblastic Leukemia

Alejandra Cédola

Clínica San Lucas, Neuquén

Ambiguous Lineage Acute Leukemia

María Luz Cosentini

Hospital Materno Infantil Dr. Héctor Quintana,

San Salvador de Jujuy

Evaluation by Flow Cytometry

Georgina Roffe

Hospital Garrahan, CABA

Chair: **Virginia Schuttenberg**

Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata

Tilo B PB

09.30 - 10.00

Tilo
PB



COFFEE BREAK



10.00 - 11.30

Fresno P1

MANEJO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) EN PACIENTES FIT

¿Cómo definimos LMA de Bajo Riesgo?
Opciones terapéuticas

María Eugenia Funes

Sanatorio Británico de Rosario, Rosario

Rol del trasplante de precursores hematopoyéticos en LMA Riesgo Intermedio

Ana Basquiera

Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba

Mantenimiento post trasplante

Pau Montesinos

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, España

Coordina: **María José Mela Osorio**
FUNDALEU, CABA

ACUTE MYELOID LEUKEMIA MANAGEMENT IN FIT PATIENTS

How do we define "Low Risk Acute Myeloid Leukemia"? Therapeutic options

María Eugenia Funes

Sanatorio Británico de Rosario, Rosario

Role of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Intermediate Risk AML

Ana Basquiera

Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba

Post-transplant maintenance

Pau Montesinos

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, España

Chair: **María José Mela Osorio**
FUNDALEU, CABA



LINFOMA NO HODGKIN DE BAJA FRECUENCIA EN GRUPO AYA: LINFOMA PRIMARIO MEDIASTINAL Y LINFOMA DE LA ZONA GRIS

Diagnóstico anatomopatológico y clasificación WHO

Sandra Colli

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Abordaje desde la mirada del hematólogo de adultos

Marisa Márquez

Hospital de Oncología María Curie, CABA

Abordaje desde la mirada del hematólogo pediátrico

Cristina Ferraro

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Coordina: **Marcela Soria**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

UNCOMMON NON-HODGKIN LYMPHOMAS IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS (AYA) PATIENTS: PRIMARY MEDIASTINAL LYMPHOMA AND GREY ZONE LYMPHOMAS.

Anatomopathologic diagnosis and WHO classification

Sandra Colli

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Adult hematologist approach

Marisa Márquez

Hospital de Oncología María Curie, CABA

Pediatric hematologist approach

Cristina Ferraro

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

Chair: **Marcela Soria**

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA

11.30 - 12.00

Tilo
PB



COFFEE BREAK





12.00 - 13.15

abbvie

Tilo A PB

SIMPOSIO SATÉLITE

LMA: UN PARADIGMA EN EVOLUCIÓN EN PACIENTES INELEGIBLES PARA QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Aaron Goldberg

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, EEUU

Coordina: **María Marta Rivas**
Hospital Universitario Austral, Pilar

SATELLITE SYMPOSIUM

AML: AN EVOLVING LANDSCAPE IN PATIENTS INELIGIBLE FOR INTENSIVE CHEMOTHERAPY

Aaron Goldberg

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, EEUU

Chair: **María Marta Rivas**
Hospital Universitario Austral, Pilar

13.15 - 13.45

Tilo PB



COFFEE BREAK



13.45- 15.15

Fresno P1

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA RECAÍDA / REFRACTARIA

Sesión conjunta Adultos y Pediatría

Recaída molecular en LLA Phi positiva

Luciana Ferrari
FUNDALEU, CABA

Recaída en sistema nervioso central

Nicolás Cazap
CEMIC, CABA

LLA T Recaída / Refractaria

Carla Pennella
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Coordina: **Karina D'Aloi**
Hospital Pedro de Elizalde, CABA

María Marta Rivas
Hospital Universitario Austral, Pilar

RELAPSED/REFRACTORY ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL)

Joint session Adults and Pediatrics

Molecular relapse in Philadelphia positive ALL

Luciana Ferrari
FUNDALEU, CABA

Central nervous system relapse

Nicolás Cazap
CEMIC, CABA

Relapsed / Refractory T-ALL

Carla Pennella
Hospital de Pediatría Garrahan, CABA

Chair: **Karina D'Aloi**
Hospital Pedro de Elizalde, CABA

María Marta Rivas
Hospital Universitario Austral, Pilar



Tilo B PB

DIAGNÓSTICO CONVENCIONAL Y MOLECULAR EN ANEMIAS HEREDITARIAS

Subcomisión de Eritropatías

Carolina Pepe
Silvia Eandi Eberle
Vanesa Ávalos
Hospital Garrahan, CABA

Coordina: **Graciela Elena**
Hospital Pedro de Elizalde, CABA

MOLECULAR AND CONVENTIONAL DIAGNOSIS IN HEREDITARY ANEMIAS

Erythropathy Subcommittee

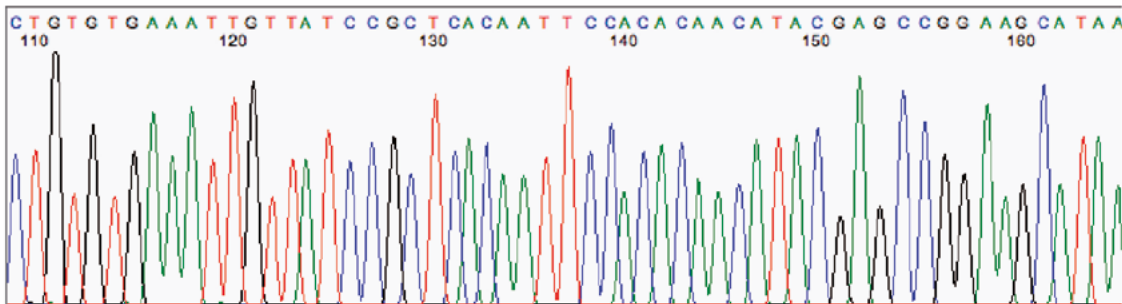
Carolina Pepe
Silvia Eandi Eberle
Vanesa Ávalos
Hospital Garrahan, CABA

Chair: **Graciela Elena**
Hospital Pedro de Elizalde, CABA

Fresno P1

CIERRE
4^{TAS} JORNADAS LATINOAMERICANAS DE LA SAH

CLOSING CEREMONY
4TH SAH LATIN AMERICAN CONFERENCES



ESTUDIOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

• Neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas (NMPC)

Mutación V617F en JAK2

Mutaciones en calreticulina (CALR)

Mutaciones en MPL

Mutaciones en JAK2 exón 12

Mutaciones en ASXL1

Mutaciones en TP53 (exones 4 al 10)

• Leucemia Mieloide Crónica (LMC)

Gen de fusión BCR-ABL1 (p210/p190) - t(9;22)

BCR-ABL1 cuantitativa (p210) en escala internacional

Mutaciones en BCR-ABL (resistencia a iTK)

• Leucemia Linfática Crónica (LLC)

Estado mutacional de IGHV

Mutaciones en TP53 (exones 4 al 10)

• Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Gen de fusión BCR-ABL1 (p210/p190) - t(9;22)

Gen de fusión KMT2A-AFF1 (MLL-AF4) - t(4;11)

Gen de fusión ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) - t(12;21)

Gen de fusión TCF3-PBX1 (E2A-PBX1) - t(1;19)

BCR-ABL1 cuantitativa (p190)

Mutaciones BCR-ABL (resistencia a iTK)

• Otros estudios genéticos:

Hemocromatosis (3 mutaciones)

Factor V Leiden

Protrombina G20210A

MTHFR (C677T y A1298C)

Polimorfismo 4G/5G PAI-1

• Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

Gen de fusión PML-RARA - t(15;17)

Gen de fusión RUNX1-RUNX1T1 - t(8;21)

Gen de fusión CBFb-MYH11 - (inv16)

Gen de fusión BCR-ABL1 (p210/p190)

Mutaciones

FLT3 (con carga alélica)

NPM1 (Nucleofosmina)

CEBPA

TP53 (exones 4 al 10)

NRAS

• Otras neoplasias

Mutaciones en NRAS

Mutaciones en KRAS

Mutaciones en BRAF

SOLICITÁ TU TURNO ONLINE

[cdrossi.com](https://www.cdrossi.com)

@centrorossi     



TURNOS POR
WhatsApp

+549 11 6640 2020



ROSSI
Cuidándote siempre

Mielofibrosis Primaria: actualización de nuevos tratamientos

Primary Myelofibrosis: Update of new treatments.

Carricondo, S. Emiliano

*Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético,
Hospital Universitario Austral.*

scarrico@cas.austral.edu.ar



**LADO B DE LAS
NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 23-27
Noviembre 2022

Palabras claves: Mielofibrosis,
Tratamiento,
Actualización.

Keywords: Myelofibrosis,
Treatment,
Update.

Introducción

La Mielofibrosis es la neoplasia mieloproliferativa Filadelfia negativa de peor pronóstico. Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, pero se basan en el agrandamiento del bazo, la inflamación sistémica (caquexia, fatiga, sudoración), falla medular (citopenias); afectando en muchos casos marcadamente la calidad de la vida y acortando la sobrevida. El tratamiento de estos pacientes debe ser personalizado basado en la patología (scores pronósticos, síntomas, esplenomegalia, citopenias) y en factores personales (edad, comorbilidades, preferencias del paciente).

A partir del descubrimiento de la mutación JAK2 y sus vías de señalización hace pocos años, se han desarrollado terapias que han modificado de manera significativa el tratamiento de estos pacientes; pero

aún queda mucho camino por recorrer. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo el único tratamiento curativo de esta enfermedad.

¿Son necesarias nuevas terapias?

¿Cuáles son los escenarios que necesitan nuevas terapias?

El Ruxolitinib, primer inhibidor de JAK2 aprobado produjo un cambio importante en el tratamiento de la Mielofibrosis. Su impacto principal es en la mejoría de la calidad de vida, disminuyendo el tamaño del bazo, mejorando los síntomas constitucionales y prolongando la sobrevida de los pacientes como surge del análisis a largo plazo del estudio COMFORT I y en varios estudios de la vida real⁽¹⁻³⁾.

A pesar de todos estos beneficios la Mielofibrosis sigue siendo una entidad incurable sin trasplante, y a pesar de los avances los pacientes de riesgo

intermedio o alto en los diferentes scores que se utilicen siguen teniendo alta posibilidad de transformación leucémica y corta sobrevida.

Los principales desafíos para las nuevas terapias son:

- Mejorar la respuesta en primera línea, y la sobrevida
- Manejo de las citopenias, principalmente Anemia y Trombocitopenia
- Resistencia e intolerancia al Ruxolitinib

En los últimos años ha habido una abrumadora aparición de nuevas moléculas con innumerables ensayos clínicos tratando de resolver estos desafíos que se nos presentan diariamente. Estos nuevos agentes se encuentran en estudio como monoterapia y en otros casos en combinación con Ruxolitinib.

NUEVOS INHIBIDORES DE JAK2

Fedratinib

Es el segundo inhibidor de JAK aprobado por FDA. En el ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo (JAKARTA) se demostró una respuesta similar a la alcanzada con Ruxolitinib en los estudios COMFORT I y COMFORT II ⁽⁴⁾. En el ensayo en el cual se evaluaron pacientes intolerantes o refractarios a Ruxolitinib (JAKARTA 2), los mismos tuvieron una respuesta en la disminución del tamaño del bazo y mejoría de los síntomas por MSAF de aproximadamente el 50% en el primer análisis realizado “per protocol”. En la actualización de este estudio, publicada unos años después, en un análisis “intention to treat” la respuesta en este grupo de pacientes fue de aproximadamente 33%. Algo importante a mencionar es que se incluyeron pacientes con plaquetopenia mayores a 50000/mm³. Algunos pacientes presentaron un efecto adverso específico para este inhibidor del JAK que fue encefalopatía de Wernicke, y se relacionó a niveles bajos de Tiamina ⁽⁵⁾.

Pacritinib

Es un inhibidor de JAK2 que también inhibe FLT3. Aprobado por FDA recientemente.

El primer estudio (PERSIST 1), no incluyó pacientes que habían recibido inhibidores de JAK2 previamente ⁽⁶⁾. En cambio, el siguiente estudio (PERSIST 2) incluyó pacientes expuestos previamente a uno o dos inhibidores de JAK. Lo notable de estos estudios es que se incluyeron pacientes con cualquier nivel de plaquetas, muchos de ellos con plaquetas menores a

50000/mm³. En el PERSIST 2 la tasa de respuesta esplénica fue de 19% con Pacritinib vs 5% con terapia a elección del investigador. Si bien fueron tasas discretas, las mismas se mantuvieron similares en pacientes previamente expuestos a Ruxolitinib y con plaquetas inferiores a 50000/mm³ ⁽⁷⁾. Lo que la transforma en una droga de elección en casos de plaquetopenia severa.

Momelotinib

Es un nuevo inhibidor de JAK1/JAK2 y potente actividad anti ACVR1.

El primer estudio fase 3, se comparó con Ruxolitinib en primera línea, con similar respuesta esplénica (26.5% vs 29%) pero con menor respuesta de síntomas (28.4% and 42.2%)⁽⁸⁾. En el segundo estudio fase 3 (SIMPLIFY-2), se analizaron pacientes expuestos previamente a Ruxolitinib. Tuvieron escasa respuesta esplénica y leve mejoría de los síntomas constitucionales⁽⁹⁾. En ambos estudios se halló la importancia de esta molécula en la mejoría de la anemia, siendo significativamente superior a Ruxolitinib o Mejor terapia disponible en los resultados de niveles de hemoglobina, independencia transfusional, etc.

En conclusión, los nuevos inhibidores de JAK tienen un rol importante en segunda línea luego de Ruxolitinib, en especial Fedratinib; en pacientes con plaquetopenia (Pacritinib), y en pacientes con anemia (Momelotinib). No hay diferencias significativas hasta el momento en mejoría de las respuestas, sobrevida libre de progresión o sobrevida global en primera línea con ninguna de las nuevas moléculas.

TRATAMIENTOS COMBINADOS BASADOS EN RUXOLITINIB

Inhibidores de BET

Estudios preclínicos en animales mostraron actividad antiinflamatoria inhibiendo las proteínas BET. Cuando se combinaban a Ruxolitinib se mostró sinergismo suprimiendo la actividad de citoquinas, disminuyendo la fibrosis y la infiltración de Megacariocitos⁽¹⁰⁾.

Pelabresib (CPI-0610) es un potente y selectivo inhibidor de BET. El ensayo fase 2 que se encuentra en curso (MANIFEST) incluye 3 ramas: - Pacientes refractarios, intolerantes o no candidatos a Ruxolitinib, en el cual Pelabresib se utiliza como monoterapia; - Pacientes que ya reciben Ruxolitinib pero con respuesta incompleta a los cuales se le suma

Pelabresib; y una tercera rama en la cual se incluyó pacientes en primera línea utilizando combinación Ruxolitinib más Pelabresib.

Los resultados preliminares son muy alentadores. En las tres ramas se ha podido demostrar mejoría de la anemia, independencia transfusional en un porcentaje significativo de los pacientes, disminución del tamaño del bazo y mejoría de los síntomas constitucionales⁽¹¹⁻¹⁶⁾. En la tercera rama (pacientes en primera línea) se alcanzó 67% de respuesta esplénica (SVR35) y 57% de mejoría de los síntomas; cifras nunca alcanzadas en los estudios previos de Ruxolitinib monoterapia^(1,17). Otro hallazgo preliminar muy interesante fue la disminución en el grado de fibrosis a los 6 meses en las 3 ramas.

Por estos resultados se inició recientemente un ensayo fase 3 con un diseño muy interesante en pacientes en primera línea de tratamiento comparando Ruxolitinib más Pelabresib vs Ruxolitinib más placebo⁽¹⁸⁾.

Otro inhibidor de BET (ABBV 744) se encuentra en estudio en un ensayo fase 1b, tanto en monoterapia, en combinación con Navitoclax o Ruxolitinib en diferentes escenarios de pacientes con Mielofibrosis (NCT04454658) (Estudio presente en nuestro país).

Luspatercept

Es un agente estimulante de la eritropoyesis por la unión a Activina B y otros ligandos relacionados a la superfamilia de TGF- β . Se encuentra aprobado por FDA para el tratamiento de Síndrome Mielodisplásico con sideroblastos en anillo y Beta talasemia.

Este agente se evaluó en un estudio fase 2 en pacientes con Mielofibrosis y anemia. Se evaluaron 4 cohortes según la dependencia transfusional y si recibían o no Ruxolitinib. En todos los grupos demostró algún beneficio en elevación de los niveles de hemoglobina o mayor tasa de independencia transfusional⁽¹⁹⁾.

Actualmente se encuentra en curso un estudio con un diseño muy interesante, en el cual se compara la eficacia de Luspatercept más Ruxolitinib vs placebo más Ruxolitinib⁽²⁰⁾.

Navitoclax

Es una pequeña molécula que actúa como inhibidora potente de BCL2/BCLX. En el estudio fase 2 (REFINE) se evaluó agregarla a Ruxolitinib en pacientes que tenían respuestas subóptimas con éste⁽²¹⁾. Los resultados fueron muy buenos, hasta 40% de respues-

ta esplénica, 30% de mejoría de síntomas, e incluso en un 20% de los pacientes se demostró mejoría de la fibrosis. Dado estos resultados, se encuentran en curso dos ensayos fase 3 de la combinación Ruxolitinib más Navitoclax en primera línea (TRANSFORM I - NCT04472598) y en refractarios a Ruxolitinib (TRANSFORM II- NCT04468984).

Azacitidina

La combinación de Ruxolitinib con Azacitidina (25mg/m² como dosis inicial) fue evaluado en un estudio fase 2. Los resultados preliminares son muy auspiciosos, respuesta por IWG-MRT alcanzaron el 72%, 62% de respuesta esplénica y mejoría de la fibrosis en el 57% de los pacientes a los 24 meses⁽²²⁾.

Otras moléculas combinadas con Ruxolitinib

Parsaclisib, inhibidor de PI3K se está evaluando en combinación con Ruxolitinib en 2 estudios (LIMBER 313-NCT04551066 y LIMBER 304 -NCT04551053)

La combinación de nuevas moléculas con Ruxolitinib se prevé como el futuro cercano del tratamiento de primera línea en Mielofibrosis. Una de las preguntas sin resolver presentadas al inicio de este artículo, puede llegar a ser respondida por alguno de estos ensayos en curso; es probable que alguna de estas combinaciones logre prolongar la sobrevida de estos pacientes más allá de lo que logra el Ruxolitinib como monoterapia. Otra de las posibilidades que abren estos ensayos es la posibilidad de sumar estos agentes a pacientes con respuestas subóptimas a Ruxolitinib.

NUEVOS AGENTES EN PACIENTES REFRAC-TARIOS A RUXOLITINIB

Inhibidores de Telomerasa

Imetelstat un potente inhibidor de telomerasa fue evaluado en un ensayo fase 2 en pacientes refractarios a inhibidores de JAK. Los resultados fueron alentadores, se observó mejoría de la fibrosis, disminución de la carga alélica de las mutaciones "drivers", mejoría de los síntomas en el 30% de los pacientes aproximadamente, y una mediana de sobrevida global de 29,9 meses, significativamente mejor comparada con cohortes de pacientes similares de otros estudios⁽²³⁾.

Actualmente se encuentra en curso un ensayo fase 3, que llamativamente se compara la sobrevida global con Imetelstat vs Mejor tratamiento disponible

en pacientes refractarios a inhibidores de JAK (NCT04576156) (Estudio presente en nuestro país).

Inhibidores de la vía P53:

KRT-232 (Navtemadlin) es una nueva molécula inhibidora de HDM2 (regulador negativo de P53 nativa). Actualmente se encuentra en curso un estudio fase 3 vs mejor terapia disponible en pacientes refractarios a inhibidores de JAK y TP53 no mutada (NCT03662126) (Estudio presente en nuestro país).

CONCLUSIONES

En estos últimos años ha habido una gran cantidad de avances en el conocimiento de las vías de señalización en la fisiopatología de la Mielofibrosis. Debido a esto, el desarrollo de nuevas moléculas es aún más abrumador. En este artículo se trató de resumir las terapias que se encuentran más avanzadas y que

tienen un impacto potencial en el tratamiento de esta patología en el futuro cercano.

Si volvemos a los principales desafíos actuales en el tratamiento de estos pacientes, con la evidencia actual, podemos resumir:

- Mejorar la respuesta en primera línea y la supervivencia: Combinación de Inhibidores de JAK con Inhibidores de BET o Navitoclax.
- Manejo de las citopenias: Inhibidores de JAK2 de nueva generación, Pacritinib en plaquetopenia y Momelotinib en anemia. Combinación de Lus-patercept e inhibidores de JAK en pacientes con anemia.
- Resistencia, intolerancia al Ruxolitinib: Inhibidores de telomerasa (Imetelstat), Fedratinib, inhibidores de la vía de P53.

Conflictos de interés: El autor declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por investigación.

Bibliografía

1. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 22;10(1):55
2. Verstovsek S, Parasuraman S, Yu J et al. Real-world survival of US patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis: impact of ruxolitinib approval. *Ann Hematol*. 2022 Jan;101(1):131-137
3. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv*. 2022;6(2):373-375.
4. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Patient-reported effects of fedratinib, an oral, selective inhibitor of Janus kinase 2, on myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in the randomized, placebo-controlled, phase III JAKARTA trial. *HemaSphere*. 2021;5(5):e553.
5. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib improves myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: patient-reported outcomes from the phase II JAKARTA2 trial. *HemaSphere*. 2021;5(5):e562.
6. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PER-SIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e225–e236.
7. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:652–659.
8. Mesa RA, Kiladjan J-J, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017;35:3844–3850.
9. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5:e73–e81.
10. Kleppe M, Koche R, Zou L, van Galen P, Hill CE, Dong L, et al. Dual targeting of oncogenic activation and inflammatory signaling increases therapeutic effi-

- cacy in myeloproliferative neoplasms. *Cancer Cell* 2018;33(1):29-43.e7.
11. 76. Kremyanskaya M , Mascarenhas J , Palandri F , et al. Pelabresib (CPI-0610) monotherapy in patients with myelofibrosis - Update of clinical and translational data from the ongoing MANIFEST trial. *Blood* . 2021;138(Suppl. 1):141 .
 12. Verstovsek S , Mascarenhas J , Kremyanskaya M , et al. CPI-0610, bromodomain and extraterminal domain protein (BET) inhibitor, as 'add-on' to ruxolitinib (RUX), in advanced myelofibrosis patients with suboptimal response: update of MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2020;4(S1):EP1083 .
 13. Mascarenhas J , Harrison C , Patriarca A , et al. CPI-0610, a bromodomain and extraterminal domain protein (BET) inhibitor, in combination with ruxolitinib, in JAK inhibitor treatment naïve myelofibrosis patients: update from MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2020;4(S1):EP1084 .
 14. Kremyanskaya M , Mascarenhas J , Patriarca A , et al. Clinical benefit of pelabresib (CPI-0610) in combination with ruxolitinib in JAK inhibitor treatment naïve myelofibrosis patients: Interim efficacy subgroup analysis from Arm 3 of MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2021;5(S2):EP1085 .
 15. Verstovsek S , Kremyanskaya M , Mascarenhas J , et al. Pelabresib (CPI-0610) improved anemia associated with myelofibrosis: interim results from MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2021;5(S2):EP1077 .
 16. Verstovsek S , Salama ME , Mascarenhas J , et al. Disease-Modifying Potential of BET inhibitor pelabresib (CPI-0610) as demonstrated by improvements in bone marrow function and clinical activity in patients with myelofibrosis - Preliminary data. *Blood* . 2021;138(Suppl. 1):2568 .
 17. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016 Aug;30(8):1701-7.
 18. Mascarenhas J, Harrison C, Luptakova K, et al. MANIFEST-2, a global, phase 3, randomized, double-blind, active-control study of CPI-0610 and ruxolitinib vs. placebo and ruxolitinib in JAK-inhibitor-naïve myelofibrosis patients. *Blood* . 2020;136(Suppl. 1):43 .
 19. Gerds AT , Vannucchi AM , Passamonti F , et al. Duration of response to luspatercept in patients (Pts) requiring red blood cell (RBC) transfusions with myelofibrosis (MF) –Updated data from the phase 2 ACE-536-MF-001 study. *Blood* . 2020;136(Suppl. 1):47–48 . 58.
 20. Mesa R , Barosi G , Harrison C et al. Efficacy and safety of luspatercept versus placebo in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis on JAK2 inhibitor therapy and requiring RBC transfusions (INDEPEN-DENCE trial). *HemaSphere* . 2021;5(S2):PB1702-
 21. Pemmaraju N , Garcia JS , Potluri J , et al. The addition of navitoclax to ruxolitinib demonstrates efficacy within different high-risk populations with relapsed/refractory myelofibrosis. *Blood* . 2020;136(Suppl. 1):49–50 .
 22. Masarova L , Verstovsek S , Hidalgo-Lopez JE , et al. A phase 2 study of ruxolitinib in combination with azacitidine with myelofibrosis. *Blood* . 2018;132:1664–1674
 23. Mascarenhas J , Komrokji RS , Palandri F , et al. Randomized, single-blind, multi-center phase II study of two doses of imetelstat in relapsed or refractory myelofibrosis. *J Clin Oncol* . 2021;39:2881–2892 .



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

¿Qué es la inmunomodulación relacionada con transfusión?

What is Transfusion Related Immunomodulation?

Gonzalez, Carlos A.

Servicio de Hemoterapia, Hospital de Infecciosas Dr. Francisco Javier Muñiz

carlosgonzalez@buenosaires.gob.ar



**MANEJO
TRANSFUSIONAL
EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 28-32
Noviembre 2022

Palabras claves: transfusión,
inmunomodulación,
Leucorreducción

Keywords: transfusion,
immunomodulation,
Leukorreduction

Resumen

La transfusión de sangre es un tratamiento médico en la cual se produce la interacción entre el sistema inmune del receptor y los componentes inmunes del donante presentes en células y moléculas. Las consecuencias de esta interacción de la transfusión de sangre en el receptor constituyen la inmunomodulación asociada a transfusión (TRIM). El TRIM puede producir efectos beneficiosos como la mayor sobrevida de órganos trasplantados y disminución del riesgo para aborto espontáneo recurrente y recurrencia de la enfermedad de Crohn. Entre los efectos indeseables, se describió el aumento de la recidiva de tumores y mayor mortalidad, cambios inflamatorios como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica / sepsis y la falla multiorgánica (incluida la lesión pulmonar), enterocolitis necrosante del recién nacido, aumento de infecciones bacterianas

postquirúrgicas y reactivación de infecciones virales latentes. Estas alteraciones, producidas por el efecto TRIM podrían obedecer a 3 mecanismos clásicamente descriptos. El primero de ellos mediado por los leucocitos presentes en el componente sanguíneo y su persistencia en el tiempo (microquimerismo), el segundo por las moléculas HLA solubles Clase 1 en el plasma y el tercer mecanismo producido por los mediadores biológicos liberados durante la conservación de eritrocitos o plaquetas. Se han propuesto estrategias para evitarlo como uso de criterio transfusional restrictivo, autotransfusión, Leucorreducción y lavado para reducir el riesgo de las transfusiones de sangre.

Summary

Blood transfusion is a medical treatment in which the interaction between the recipient's immune

system and the donor's immune components present in cells and molecules occurs. The consequences of this interaction of blood transfusion on the recipient constitute transfusion-associated immunomodulation (TRIM). TRIM can produce beneficial effects such as increased survival of transplanted organs and decreased risk for recurrent spontaneous abortion and recurrence of Crohn's disease. Among the undesirable effects, increased tumor recurrence and higher mortality, inflammatory changes such as systemic inflammatory response syndrome/sepsis and multi-organ failure (including lung injury), necrotizing enterocolitis of the newborn, increased bacterial infections post-surgical and reactivation of latent viral infections. These alterations, produced by the TRIM effect, could be due to 3 classically described mechanisms. The first of them is mediated by leukocytes present in blood components and their persistence over time (microchimerism), the second by soluble HLA Class 1 molecules in plasma, and the third mechanism produced by biological mediators released during erythrocyte preservation, or platelets. Strategies have been proposed to avoid it, such as the use of restrictive transfusion criteria, autotransfusion, leukoreduction and lavage to reduce the risk of blood transfusions.

Introducción

La transfusión de sangre es un tratamiento médico en la cual se produce la interacción entre el sistema inmune del receptor y los componentes inmunes del donante presentes en células y moléculas⁽¹⁻³⁾. Si bien las reacciones hemolíticas inmunes, anafilaxia, TRALI, TA-GVHD, reacción febril no hemolítica post transfusionales son de naturaleza inmune, en esta revisión nos referiremos a la interacción en la inmunidad innata y adaptativa del receptor producida por la transfusión.

Las consecuencias de esta interacción de la transfusión de sangre en el receptor constituyen la inmunomodulación asociada a transfusión (TRIM).

El mecanismo de TRIM no está claro y es probable que sea multifactorial e involucre componentes de la inmunidad innata (neutrófilos, linfocitos, monocitos / macrófagos y células NK) y la inmunidad adaptativa (células T, B y dendríticas).

También se ha postulado que las alteraciones inmunes serían producidas por los mediadores inmunes de los componentes celulares de la sangre. Estos

mediadores pueden producir efectos pro-inflamatorios y efectos inmunosupresores. Algunos mediadores están relacionados con los glóbulos blancos de la unidad, mientras que otros pueden estar relacionados con citoquinas, hemo libre, lípidos activos y factores derivados de plaquetas.

El TRIM puede producir efectos buscados (clínicamente favorables) y otros indeseables.

Entre los primeros se cuentan la mayor supervivencia de órganos trasplantados y disminución del riesgo para aborto espontáneo recurrente^(4, 5) y recurrencia de la enfermedad de Crohn. Entre los efectos indeseables, se describió el aumento de la recidiva de tumores y mayor mortalidad, cambios inflamatorios como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica / sepsis y la falla multiorgánica (incluida la lesión pulmonar), enterocolitis necrosante del recién nacido, aumento de infecciones bacterianas postquirúrgicas^(6,7) y reactivación de infecciones virales latentes.

Mecanismos

En los últimos 40 años se realizaron numerosos avances científicos (tanto en modelos animales como ensayos clínicos) que indican que el mecanismo biológico del efecto TRIM es multifactorial.

Efectivamente, las transfusiones de sangre alogénica modifican las funciones inmunes de los receptores, tal como lo han demostrado estudios in vitro, modelos animales y estudios en pacientes.

Las modificaciones más relevantes son:

1. Reducción del número de linfocitos T CD4 y número y función de células NK. Disminución de la respuesta en cultivos mixtos de linfocitos, la hipersensibilidad retardada y la capacidad de respuesta a mitógenos. Disminución de la función de monocitos, macrófagos, la citotoxicidad mediada por células y secreción de citocinas tipo 1 (Th1)⁽⁸⁾
2. Aumento de células T CD8 y función supresora, aumento de la secreción de citocinas tipo 2 (Th2), aumento del número y la función de las células T reguladoras (Treg). Aumento del grado de aloinmunización humoral frente a antígenos asociados a células y solubles.⁽⁹⁾
3. También se ha descrito el cebado de neutrófilos, células B, células endoteliales y activación de plaquetas por sCD40L por mediadores lipídicos. Otros productos de la conservación de componentes como la hemoglobina libre celular, hemo

y hierro pueden generar radicales libres y producir disfunción vascular, activación plaquetaria y generar un estado protrombótico debido a la eliminación de óxido nítrico y la inflamación concomitante. Contribuyen a este efecto las micropartículas capaces de activar las células endoteliales, plaquetas e inmunidad innata. Asimismo, se produce el reclutamiento/activación de monocitos y neutrófilos por citocinas sobrenadantes como la interleucina (IL)-6, IL-8⁽¹⁰⁾.

Estas alteraciones, producidas por el efecto TRIM podrían obedecer a 3 mecanismos clásicamente descritos. El primero de ellos mediado por los leucocitos presentes en el componente sanguíneo y su persistencia en el tiempo (microquimerismo), el segundo por las moléculas HLA solubles Clase 1 en el plasma y el tercer mecanismo producido por los mediadores biológicos liberados durante la conservación de eritrocitos o plaquetas.⁽¹¹⁾

Recientemente se presentó una explicación alternativa que postula la existencia preliminar al efecto TRIM en el sistema inmune del paciente (primer golpe) que predispone al receptor al efecto TRIM siendo la transfusión el "segundo golpe"⁽¹²⁾. Este enfoque da una relevancia importante al receptor, que no se ha estudiado tan extensamente como el contenido de los componentes de la sangre y podría ser un sesgo importante a tener en cuenta en los estudios clínicos y metaanálisis que demostraron resultados inconsistentes al evaluar la conservación de eritrocitos y efecto TRIM⁽¹³⁾.

Los pacientes que reciben sangre tienden a estar más gravemente enfermos en el momento de las transfusiones, esto inevitablemente agrega factores que pueden exacerbarse y "preparar" al receptor para que reaccione negativamente a una transfusión de sangre. Esta posibilidad podría proporcionar una explicación fisiológica a los primeros resultados discrepantes observados en ensayos clínicos aleatorios que analizan el efecto de la transfusión en los receptores de sangre⁽¹⁴⁾.

Consecuencias Clínicas

Estas alteraciones inmunes pueden tener implicancias clínicas en los receptores de transfusiones, algunas son beneficiosas y otras perjudiciales.

Entre los beneficiosos, se ha demostrado que las transfusiones de sangre alogénica mejoran la supervivencia de los trasplantes renales tanto en ensayos

clínicos de cohorte, modelos animales y estudios epidemiológicos.

Otras consecuencias beneficiosas posibles (cuestionada por falta de ensayos clínicos aleatorizados que lo demuestren) incluyen la disminución de abortos espontáneo recurrente en mujeres tratadas con leucocitos (del padre o terceros) y una reducción de la recurrencia de afecciones inflamatorias autoinmunes (enteritis, artritis reumatoide).

Existe evidencia concluyente de una asociación causal (dosis dependiente) entre la transfusión de glóbulos rojos alogénicos y la infección posoperatoria mediada por la presencia de leucocitos alogénicos en el componente. Esto ha sido demostrado tanto en modelos animales, datos epidemiológicos, estudios de cohortes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ y metaanálisis de ensayos aleatorizados.

Claramente el uso de componentes leucorreducidos, autotransfusión o conducta transfusional restrictiva reduce el riesgo de infecciones post quirúrgicas un 55% comparado con los receptores de transfusiones alogénicas o los transfundidos empleado conducta transfusional liberal. Este efecto es más pronunciado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, donde se ha demostrado una disminución del 50% de la mortalidad, probablemente como consecuencia de la disminución de respuesta inflamatoria y falla multiorgánica posoperatoria, como se muestra en algunos ensayos aleatorios.

Una estrategia potencial recientemente propuesta es el uso de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas lavados para eliminar el sobrenadante conservado

Existen algunos estudios que han demostrado una asociación dosis dependiente entre la recurrencia de cáncer y transfusión de concentrados de glóbulos rojos, mayormente en colorrectal, gástrico y cabeza y cuello y no demostrable en otros tipos de cáncer (mama inclusive) no evitado por la leucorreducción^(15,17). Esto podría indicar que la relación causa efecto estaría dada por la presencia de sustancias inmunomoduladoras en el plasma almacenado sobrenadante.

Existen algunas publicaciones observacionales que asocian las transfusiones alogénicas de concentrados de glóbulos rojos almacenados con infección nosocomial, trombosis, reactivación viral latente, enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros, falla multiorgánica y mortalidad. Algunos de

modelos animales confirmaron estas observaciones. Se ha adjudicado este efecto a algunos mediadores presentes en el sobrenadante de conservación que contiene hemoglobina libre, hemo, hierro y micro-partículas derivadas de glóbulos rojos.

No obstante, estas observaciones iniciales no han podido ser confirmadas con ensayos clínicos aleatorizados ni metaanálisis⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Prevención

El uso de un criterio transfusional restrictivo ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que reduce la infección post operatoria (ortopedia) y en estudios observacionales demostró que podría reducir la trombosis, falla multiorgánica y mortalidad⁽²¹⁾.

La autotransfusión también ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados que reduce la infección posoperatoria y en estudios observacionales demostró que puede reducir la trombosis posoperatoria⁽²²⁾.

La leucorreducción de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas demostró en ensayos clínicos aleatorizados que reduce la refractariedad a la transfusión de plaquetas, la infección posoperatoria, la falla multiorgánica y la mortalidad en cirugía cardíaca⁽²³⁾.

Otros estudios observacionales sugieren que la Leucorreducción podría reducir la inflamación, la lesión pulmonar y aloinmunización eritrocitaria⁽²⁴⁾.

El uso de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas lavados usado en ensayos piloto sugiere que podría reducir la mortalidad y recurrencia en leucemia mieloide aguda y cirugía cardíaca^(25, 26).

El uso de soluciones conservadoras y de rejuvenecimiento de eritrocitos sugiere a partir de estudios en modelos animales, in vitro y observacionales de cohorte que mejoran la viabilidad de concentrados de glóbulos rojos y plaquetas reduciendo la inflamación y lesión de órganos⁽²⁶⁾.

Conclusión

Las transfusiones alteran la inmunidad innata y celular de los receptores. Algunos efectos beneficiosos como la mejor sobrevida de trasplante renal contrastan con los efectos adversos como aumento de infecciones, recurrencia de ciertos cánceres.

Se han propuesto estrategias para evitarlo como uso de criterio transfusional restrictivo, autotransfusión, Leucorreducción y lavado para reducir el riesgo de las transfusiones de sangre.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. González CA "D'Argentine: Hemoterapie et Inmunomodulation". La Nouvelle Gazette de la Transfusión, bulletin d'information de L'ADTS, Juin Aout de 1988, N° 51 52, pág. 10.
2. Albaine N, Longo E, Gonzalez CA. Inmunomodulación postransfusional. Revista Argentina de Transfusión 2.001; vol. XXVII: pag. 167-202.
3. Armstrong B, Reviewer for Second Edition: Arwa Al-Riyami. Transfusion risks and haemovigilance. ISBT Science Series. 2020 Dec;15:277-91.
4. Opelz G, Sengar DPS, Michey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusion on subsequent Kidney Transplants. Transplant Proc 1973;5:253-259.
5. Padányi Á, Gyódi É, Horuzsko A, Réti M, Fülöp V, Petrányi G: The functional importance of TLX-B alloantigen system in reproductive immunity; in Sasazuki T (ed): HLA 1991, Disease and Reproductive Studies. Oxford, Oxford University Press, 1992, pp 560-561
6. Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusion on oncologic malignancy recurrence rate. Lancet 1982;ii:662.
7. Tartter PI, Quintero S, Barron DM. Perioperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations. Am J Surg 1986;152:479-482
8. Remy KE, Hall MW, Cholette J, et al; Pediatric Critical Care Blood Research Network (Blood Net). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. Transfusion. 2018 Mar;58(3):804-815.
9. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. Curr Opin Hematol. 2017 Nov;24(6):551-557.
10. Ma X, Liu Y, Han Q, Han Y, Wang J, Zhang H. Transfusion related immunomodulation in patients with cancer: Focus on the impact of extracellular vesicles from stored red blood cells (Review). Int J Oncol. 2021 Dec;59(6):108.

11. Goubran H, Sheridan D, Radosevic J, Burnouf T, Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci*. 2017 Jun;56(3):336-340.
12. Bilgin YM, Brand A. Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang*. 2008;95(4):261e271.
13. Ng MS, Ng AS, Chan J, Tung JP, Fraser JF. Effects of packed red blood cell storage duration on post-transfusion clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Intensive Care Med*. 2015;41(12):2087e2097
14. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology*. 2005; 10(Suppl 1):208e214.
15. Blumberg N, Zhao H, Wang H et al. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007;47:573–81.
16. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002;324:772–5.
17. Van de Watering LMG, Hermans J, Houbiers JGA et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery – a randomized clinical trial. *Circulation* 1998;97:562–8
18. Alexander PE, Barty R, Fei Y et al. Transfusion of fresher vs older red blood cells in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016;127:400–10.
19. McQuilten ZK, French CJ, Nichol A, Higgins A, Cooper DJ. Effect of age of red cells for transfusion on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2018 Apr;32(2):77-88
20. Chai-Adisaksopha C, Alexander PE, Guyatt G, et al. Mortality outcomes in patients transfused with fresher versus older red blood cells: a meta-analysis. *Vox Sang*. 2017 Apr;112(3):268-27
21. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311:1317–26
22. Vanderlinde ES, Heal JM, Blumberg N. Autologous transfusion. *BMJ* 2002;324:772–5.
23. Blumberg N, Zhao H, Wang H et al. The intention-to-treat principle in clinical trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion* 2007;47:573–81.
24. Cholette JM, Pietropaoli AP, Henrichs KF et al. Longer RBC storage duration is associated with increased postoperative infections in pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16:227–35.
25. Blumberg N, Heal JM, Rowe JM. A randomized trial of washed red blood cell and platelet transfusions in adult acute leukemia [ISRCTN76536440]. *BMC Blood Disord* 2004;4:6.
26. Greener D, Henrichs KF, Liesveld JL et al. Improved outcomes in acute myeloid leukemia patients treated with washed transfusions. *Am J Hematol* 2017;92:E8–9.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Linfoma difuso a grandes células B localizado: preguntas abiertas y evidencia sobre los nuevos estándares terapéuticos

Limited-stage Diffuse large B-cell lymphoma: open questions and evidence on the new therapeutic standards

Mahuad, Carolina

Hospital Alemán, Buenos Aires - Argentina

Cmahuad@hospitalaleman.com



**LINFOMA DIFUSO
DE CÉLULA GRANDE
B (LDCGB)**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 33-41
Noviembre 2022

Palabras claves: linfoma difuso a grandes células B, linfomas B estadio localizado, tratamiento, tratamiento adaptado a PET-TC, radioterapia

Keywords: diffuse large B-cell lymphoma, limited stage B-cell lymphoma, treatment, PET-TC-adapted treatment, radiotherapy

Introducción

El linfoma difuso a grandes células B (LDCGB) es el linfoma no Hodgkin más frecuente. Su biología es heterogénea y ha demostrado impactar en su evolución clínica en algunos casos en el escenario de la enfermedad avanzada. Históricamente se definió al estadio localizado como estadios de Ann Arbor I y II, con compromiso de sitios contiguos que puedan incluirse en un único campo de radiación. Actualmente, el estadio localizado se define como estadio I o II y enfermedad avanzada como estadio III y IV según la clasificación de Lugano⁽¹⁾. Sólo entre el 25-30% de los pacientes con diagnóstico de LDCGB se presentará clínicamente con enfermedad localizada. La definición de enfermedad voluminosa es variable en los diferentes estudios referidos a enfermedad localizada, lo cual es un aspecto a tener en cuenta. Diferentes estudios descriptivos sobre las caracte-

rísticas del LDCGB en estadio localizado, reportan una edad promedio de presentación de alrededor de 60 años, con una leve prevalencia en el género masculino. Los sitios anatómicos predominantes son la localización cervical o región de cabeza y cuello, incluyendo el anillo de Waldeyer⁽²⁻⁵⁾.

El punto histórico de debate, que aún permanece abierto, es si la enfermedad localizada simplemente se trata de un estadio precoz de la enfermedad avanzada, o es una entidad diferente, con diferentes factores de riesgo y desenlaces característicos.

Los lineamientos terapéuticos actuales se apoyan en los resultados del estudio fase 3 conducido en la era pre-rituximab (1988-1995) (SWOG 8736), en el cual la estrategia combinada de quimioterapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) + RT (radioterapia) se conformó como estándar de cuidado. Este estudio mostró que

CHOP x 3 + RT eran no inferiores que CHOP x 8⁽⁶⁾. Asimismo, se estableció en el mismo ensayo un score de estratificación para la enfermedad localizada que demostró ser superior al IPI para la enfermedad localizada. En el mismo se eliminaron los sitios extranodales y se separaron los estadios I y II. El IPI modificado por estadio (smIPI) incluyó 1 punto para la edad mayor a 60 años, estadio II, LDH elevada y estatus performance (PS) mayor o igual a 2⁽⁶⁾. En la era pre rituximab, los pacientes sin factores de riesgo (estadio I), presentaban una SG a 5 años de 95%, cayendo a 77% y 50% para aquéllos con 1 o 2 factores de riesgo, respectivamente. En la era rituximab, los desenlaces mejoraron en todos los grupos y el smIPI sostuvo su valor^(7,8).

En la evolución del tratamiento de la enfermedad localizada se consideraron el rol de la radioterapia, la longitud óptima del tratamiento de inmunoterapia (ICT), el rol de las estrategias adaptadas a los resultados de estudios de PET-TC interino (iPET-TC). Sin embargo existen numerosos aspectos que aún representan preguntas abiertas, tales como el manejo de la enfermedad en adultos mayores y otras poblaciones especiales, la enfermedad localizada voluminosa PET-negativa, algunas localizaciones extranodales, el rol de la biología diversa en linfomas de alto grado, el manejo de la enfermedad reseca completamente, entre otros.

A lo largo de los próximos párrafos recorreremos la mejor evidencia que establece los lineamientos terapéuticos actuales y las preguntas que aún permanecen abiertas.

Características del LDCGB localizado: ¿Su biología es diferente respecto de la enfermedad avanzada?

En los últimos años se ha demostrado que los DCGB son linfomas heterogéneos con grandes variaciones morfológicas, de expresión génica y regulación biológica. Respecto de los estadios localizados versus los avanzados, la pregunta de si representan simplemente un estadio precoz de la misma enfermedad o entidades distintas, se encuentra aún sin responder.

En la enfermedad avanzada, dentro de los factores pronóstico se encuentran la célula de origen y las desregulaciones de los genes MYC y BCL2, ya sea a través de rearrreglos o sobreexpresión proteica. Para el caso de la célula de origen, la tendencia es cada vez más a intentar adaptar el tratamiento, con lo cual a

futuro ello puede determinar cambios en la estrategia terapéutica⁽⁹⁻¹²⁾.

Asimismo, en la enfermedad avanzada, los pacientes con fenotipo centro-germinal (CG), presentan mejor pronóstico que los casos con fenotipo no-CG^(13,14). La presencia de desregulación del MYC y BCL2 y/o BCL6 a través de mecanismos de traslocación, resulta en los llamados linfomas de alto grado con doble o triple hit, cuya presencia se asocia a peores supervivencias^(15,16). Por otro lado, la sobreexpresión de las proteínas asociadas, también resulta en un pronóstico peor en pacientes con enfermedad avanzada (pacientes con linfomas doble expresores, DE)^(17,18).

Si bien la información respecto de la célula de origen en los DCGB en estadio localizado es escasa, se estima que entre el 60-75% de los casos están conformados por linfomas de origen CG^(19,20). En estos estudios mencionados, la célula de origen o la presencia de fenotipos de alto grado, no impactó en el desenlace de estos pacientes. Sin embargo, es probable que el significado pronóstico de la célula de origen se mantenga en la enfermedad localizada. Un ejemplo de ello fue publicado por Scott y colaboradores. En este estudio en el cual la proporción de pacientes con linfomas con fenotipo CG y no-CG fue similar, la SLP y SG fue peor en el segundo grupo: 48% y 56% vs 73 y 78%, respectivamente⁽²¹⁾. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que fue realizado a lo largo de todos los estadios. Otro ejemplo de ello es el estudio S1001, en el que los casos con fenotipo CG, también presentaron mejor pronóstico respecto de los pacientes con linfoma no-CG⁽³⁾.

Para el caso de los linfomas DE y DH, la prevalencia de estas condiciones en enfermedad localizada tampoco está del todo caracterizada a la fecha. En el estudio publicado por Landsburg y colaboradores⁽²¹⁾ dirigido a esta población, el 24% de los pacientes incluidos tenían enfermedad localizada. Otro ejemplo similar fue publicado por Barraclough y colaboradores⁽¹⁹⁾ en pacientes con enfermedad localizada, donde el 19% de los pacientes fueron DE y el 4% DH. Particularmente el impacto pronóstico de la presencia de DH y DE no fue analizada directamente en enfermedad localizada, pero los diferentes análisis de subgrupo realizados no muestran un impacto negativo en el pronóstico en esta población particular^(3,19,23).

Otra situación no completamente caracterizada

es la de LDCGB localizado producto de la transformación o concurrente con linfomas indolentes, mayormente linfoma folicular. Al respecto Wang y colaboradores⁽²⁴⁾ publicaron un estudio de cohorte prospectiva en DCGB, donde 1/3 de los pacientes con DCGB localizados, presentaba linfoma folicular concurrente (siendo mayormente de origen CG). En esta cohorte, el desenlace fue similar a los pacientes con diagnóstico de DCGB-CG de novo para los diferentes estadios.

Por lo expuesto, queda claro que la pregunta acerca de si los LDCGB localizados son una entidad biológicamente diferente, permanece abierta.

Recomendaciones actuales para el tratamiento del LDCGB localizado ¿Cuál es el nivel de evidencia que avala los tratamientos acotados? Características de la población incluida

El estudio SWOG (Southwest Oncology Group) 0014⁽²⁵⁾ fue un estudio fase 2 desarrollado en la era pre PET-TC en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente de DCGB localizado. A partir del SWOG 0014, el tratamiento con R-CHOP x 3 + RT se transformó en el estándar para enfermedad localizada. Debe destacarse que se observó un patrón de recaídas continuas. Los autores hipotizaron que podría ser el resultado de diferencias biológicas entre los DCGB en estadio localizado y avanzado.

Otro estudio emblemático en el tratamiento acotado del LDCGB localizado es el estudio FLYER⁽²⁶⁾. En este estudio fase 3, Poeschel y colaboradores evaluaron si 4 cursos de R-CHOP + 2 aplicaciones adicionales de Rituximab eran no inferiores respecto de R-CHOP x 6 en una población de pacientes con LDCGB con pronóstico favorable. Respecto de las histologías incluidas, el 85% fueron DCGB (57% NOS) y sólo el 2% promedio fueron histologías de linfomas de alto grado. Menos del 1% presentó enfermedad voluminosa y el 33% tuvo compromiso extranodal. Luego de una mediana de seguimiento de 66 meses (IQR 42-100), la SLP a 3 años de los pacientes tratados en forma acotada fue 96% (95% CI 94-99), la cual fue 3% mejor que 6 cursos de R-CHOP-21 en esta población (IC 95% para esta diferencia fue 0%), demostrando la no inferioridad de esta opción terapéutica. De este modo, en pacientes jóvenes con LDCGB y pronóstico favorable, R-CHOP x 4 + RR demostró ser no inferior a R-CHOP x 6.

De este estudio se desprende que no está claro si

el agregado de RR agrega algún beneficio al tratamiento acotado con R-CHOP x 4. Esta estrategia terapéutica se considera entonces segura en pacientes ≤ 60 años, sin factores de riesgo, que cumplen los criterios de inclusión de FLYER. No se excluye el beneficio de RT en casos puntuales como aquellos pacientes con masa voluminosa (>7.5 cm) y bajo riesgo de toxicidad por RT (cuello unilateral o enfermedad inguinal).

¿Cuál es el rol de PET-TC en este escenario? Evidencia sobre las estrategias guiadas por PET-TC

Basados en el buen pronóstico que acompaña a la enfermedad localizada el objetivo principal perseguido en los últimos años fue optimizar la eficacia terapéutica minimizando la toxicidad. En línea con esta premisa, la pregunta que surge es: ¿es posible utilizando el PET TC minimizar toxicidad a largo plazo sin perder eficacia?

A la fecha no hay ensayos aleatorizados, controlados, que demuestren una mejoría en el desenlace utilizando un PET-TC de fin de tratamiento (EOT-PET-TC) para definir la estrategia terapéutica en enfermedad localizada vs tratamiento estándar, fundamentalmente debido a la incorporación reciente del PET-TC en la evaluación de la enfermedad localizada y la escasez de información.

En el estudio SWOG NCTN S1001⁽²⁷⁾, Persky y colaboradores estudiaron en el marco del NCTN (National Clinical Trials Network) el rol del iPET-TC con el objetivo de mejorar los desenlaces y disminuir la toxicidad terapéutica. La SLP a 5 años estimada fue 87% (95% CI, 79% a 92%) y la SG de 89% (95% CI, 82% a 94%), siendo el desenlace para los pacientes con iPET-TC positivo y negativo, similar. Este estudio publicado en 2020 es el estudio prospectivo de mayor envergadura realizado en Estados Unidos en la era rituxmab para enfermedad localizada. Basados en los resultados del iPET-TC el 89% de los pacientes pudieron finalizar su tratamiento luego de R-CHOP-21 x 4 y solo el 11% presentaron un estudio de iPET-TC positivo, requiriendo radiación. Este estudio establece como nuevo estándar terapéutico al R-CHOP x 4 sin otro tratamiento ulterior para los pacientes con enfermedad localizada, que cumplan los criterios de inclusión en este estudio.

En 2019 Laury Sehn y colaboradores⁽²⁸⁾ presentaron los datos retrospectivos de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados en la British

Columbia (BC) con diagnóstico de LDCGB en estadio localizado utilizando PET-TC. Desde 2005, los pacientes con LDCGB en estadio localizado (estadio I/II, sin síntomas B y masas < 10cm) fueron tratados en la BC con un algoritmo guiado por PET-TC. La SG a 5 años fue 87% (90% para PET-negativos y 77% para pacientes PET-positivos). En el estudio multivariado controlando por edad >60, estadio, PS, LDH, presencia de compromiso extranodal, masas \geq 5cm y estatus del PET, sólo la edad ($p=0.002$) y el estatus del PET ($p=0.004$) permanecieron como variables significativas predictoras del tiempo a la progresión. En base a estos resultados, la mayoría de los pacientes con enfermedad localizada alcanzan un PET-TC negativo luego de 3 cursos de R-CHOP. Aquéllos con PET-TC negativo tienen un excelente desenlace a largo plazo cuando se tratan con 4 cursos totales de ICT, sin necesidad de ser expuestos a la RT. Los pacientes que presentaron PET-TC positivo y completan su tratamiento con IFRT tienen un desenlace ligeramente menos favorable y podrían ser pasibles de un abordaje terapéutico diferente.

Por su parte, Lamy y colaboradores⁽²⁹⁾ publicaron en 2018 la experiencia del grupo francés (LYSA/GOELAMS) Estos pacientes fueron tratados R-CHOP-14 vs R-CHOP-14 + IFRT (40 Gy). Los pacientes que tuvieran ≥ 1 factor de mal pronóstico (LDH, E II, PS > 0, >60, mIPI ≥ 1), recibieron R-CHOP-14 x 6. Si luego de 4 cursos de R-CHOP-14 x 4, la respuesta metabólica por PET-TC arrojaba una respuesta parcial, recibieron R-CHOP-14 x 2 + IFRT (40 Gy) (independientemente del grupo de asignación inicial). Si por el contrario, la respuesta metabólica era completa, los pacientes seguían el plan de aleatorización inicial. Respecto de la histología, el 60% aproximadamente presentaban fenotipo CG. No se incluyeron histologías de alto grado y sólo el 35% de los pacientes eran mayores de 60 años. La supervivencia libre de eventos (SLE) y SG no arrojó diferencias significativas entre las distintas ramas (89% vs 92% y 92% vs 96). En este estudio se demostró que la IFRT puede omitirse en DCGB localizado, no voluminoso y bajo riesgo aunque no se descarta el beneficio de la RT en masas >7 cm.

Respecto de la población mayor a 60 años, debe destacarse que se encuentra subrepresentada en la mayoría de los estudios previamente descriptos. En este grupo particular, el grupo alemán reportó los datos del estudio Optimal >60 (ensayo aleatoriza-

do controlado en curso) y del estudio Ricover-60 (30,31). En el análisis interino planeado comparando desenlaces con 74 pacientes apareados, estadio localizado del estudio RICOVER-60 (R- CHOP-14 x 6 + RR), a pesar de incluir pacientes mayores, el desenlace de OPTIMAL >60 fue no inferior con una SLP a 2 años 94% vs 90%. El 82% de los pacientes alcanzó una RC metabólica luego de 4 ciclos y no recibieron tratamiento posterior.

En base a esto, nuevamente se puede concluir que la mayoría de los pacientes con DCGB y estadio localizado que son PET-negativo luego de 3-4 cursos de R-CHOP tienen un desenlace excelente con 4 ciclos de ICT sin RT adicional.

En la tabla 1 se resumen los principales estudios realizados en LDCGB localizado, donde se describen sus principales características, población incluida, similitudes y diferencias.

¿Cómo debe tratarse la enfermedad localizada completamente reseca?

Otro punto controversial lo representa la enfermedad localizada completamente reseca, por ejemplo, una masa única intestinal que fue reseca completamente luego de un episodio de obstrucción intestinal. Existen diferentes estudios⁽³²⁻³⁵⁾ que se ocupan de este grupo de pacientes.

Tradicionalmente los lineamientos terapéuticos proponen el mismo tratamiento que enfermedad localizada no reseca. Sin embargo, los análisis de subgrupo muestran variaciones según sitio inicial. En el estudio fase 2 CISL (Consortium for Improving Survival of Lymphoma) 12-09, Yoon y colaboradores⁽³³⁾ reportan la seguridad y eficacia de R-CHOP x 3 luego de resección completa. La SG a 2 años en este estudio fue del 95%, por lo cual los autores proponen el tratamiento acotado para pacientes con DCGB localizado, reseca.

Diferentes publicaciones recientes consideran un probable impacto favorable de la resección + ICT en la SLP y SG en enfermedad localizada, no así en la enfermedad avanzada⁽³⁶⁾.

¿Tiene un rol el tratamiento radiante en LDCGB nodales localizados?

En la decisión sobre el rol de la RT moderna comparado con ciclos adicionales de ICT, debe balancearse el riesgo-beneficio de estos tratamientos. Tanto el riesgo de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas

como el riesgo individual de la RT sobre cada paciente y región a irradiar.

A la fecha no hay evidencia sólida en DCGB sobre el incremento en segundas neoplasias debido a la RT, mucho menos en la era de las nuevas terapias radiantes. En los últimos 20 años se ha observado una reducción de este riesgo debido a la reducción de las dosis utilizadas a 30 Gy, reducción de los volúmenes irradiados con los principios de ISRT y mejores técnicas radioterapéuticas.

Existen publicaciones recientes que muestran un beneficio potencial de tratamientos combinados (CMT) sobre ICT sola. Vargo y colaboradores⁽³⁷⁾ reportan en un estudio de cohorte poblacional, que incluyó 60.000 pacientes con diagnóstico de LDCGB localizado tratados entre 1998-2012 que la tasa de CMT disminuyó de 47% en 2000 a 32% en 2012 ($P < 0001$).

El uso de RT como parte de CMT se podría considerar como estándar terapéutico para pacientes con DCGB localizado y voluminoso al diagnóstico. La principal dificultad para sacar conclusiones al respecto es la heterogeneidad en la definición de enfermedad voluminosa en DCGB a lo largo de los diferentes ensayos, ya que la misma varía entre >7.5 cm o hasta >10 cm. El significado pronóstico de la enfermedad voluminosa fue considerado en el estudio MInT⁽³⁸⁾, donde se observó una relación lineal entre el diámetro mayor tumoral y el riesgo de eventos entre 5 y 10 cm, aunque sin evidencia para un valor de corte para SLE o SG.

La ICT sola en DCGB localizado es un acercamiento razonable en pacientes <60 años sin FR (PS/ IPI = 0 y diámetro tumoral mayor < 5 cm), en enfermedad reseca completamente o en casos donde haya particular preocupación por la toxicidad de la RT.

En función a la evidencia con la que se cuenta a la fecha y luego de considerar la heterogeneidad de los estudios en enfermedad localizada, pareciera razonable ofrecer RT a pacientes con enfermedad voluminosa localizada, no observándose beneficio en el agregado de terapia radiante en pacientes con enfermedad localizada no voluminosa, sin factores de riesgo, con PET-TC negativo⁽³⁹⁾.

¿Cómo tratamos el LDCGB nodal localizado en el anciano?

Lo primero a destacar al respecto es que no hay estudios prospectivos enfocados en el manejo de

la enfermedad localizada en ancianos. El estudio SWOG NCT S1001⁽²⁷⁾ incluyó a una población más añosa, sin embargo, la edad media fue de 62 años. Otros ensayos que fueron presentados más arriba, excluyeron a pacientes que no fueran aptos para recibir R-CHOP en dosis plenas.

En la actualidad se acepta como estándar terapéutico de los linfomas agresivos en la población añosa al esquema R-mini-CHOP^(39,40). En el estudio prospectivo fase II (LYSA), Peyrade et al⁽⁴⁰⁾, comunica los resultados de este estudio en el cual se enrolaron dentro de los 150 pacientes incluidos con LD-CGB en pacientes mayores de 80 años tratados con R-mini-CHOP, 25% de pacientes añosos con enfermedad localizada (enfermedad voluminosa E I era eligible). Los pacientes con DCGB E I-II DLBCL en el estudio inicial de LYSA R-mini-CHOP tuvieron mejoría en la SG comparado con los pacientes con enfermedad avanzada, numérica pero no estadísticamente significativa (55.9% vs 68.5%, $p = 0.17$). En este trabajo, el aaIPI no determinó en forma significativa la SG, aunque este aspecto no fue analizado específicamente.

El mismo autor publicó otro estudio fase II⁽⁴¹⁾ en el cual el anticuerpo anti CD20 utilizado fue Ofa-tumumab-mini-CHOP en pacientes con aaIPI bajo. Aquéllos con aaIPI 0-1 vs 2-3 presentaron un impacto significativo en la SG a 2 años (82% vs 56%, $P < 00001$), sin embargo, el aaIPI tampoco fue analizado específicamente por sus elementos componentes.

Los ancianos tuvieron en estudios retrospectivos una SLP inferior en estadios avanzados (III-IV) respecto de estadios localizados, aunque no se realizaron análisis enfocando particularmente el manejo de los pacientes en estadio temprano hasta la fecha (39). A pesar de la menor toxicidad que implica la reducción del número de ciclos de tratamiento en la enfermedad localizada, ninguno de los estudios recientes responde las preguntas realizadas en pacientes jóvenes:

- Rol de las estrategias adaptadas a PET-TC
- Número óptimo de ciclos cuando se utilizan estrategias atenuadas
- Rol de la RT en este escenario

No hay evidencia fuerte que permita reducir el número de ciclos de 6 a 3-4 en pacientes tratados con R-mini-CHOP y estadios localizados. Por otro lado, la RT en este escenario particularmente valiosa como estrategia combinada con R-mini-CHOP

sobre todo frente a pacientes con enfermedad voluminosa o cuando se considere acotar el tratamiento debido a toxicidad o preferencia del paciente/médico.

¿Pueden tratarse los linfomas de alto grado, alto riesgo de recaída en sistema nervioso central (SNC) en forma acotada?

La mayoría de pacientes con LDCGB localizado tienen SNC-IPI bajo o intermedio.

No hay evidencia sólida sobre el incremento en el riesgo de recaída en SNC en la era de rituximab

para pacientes con presentación como enfermedad localizada.

Las recomendaciones sobre la incorporación de quimioprofilaxis sobre SNC en pacientes con LDCGB en estadio localizado, debe individualizarse.

Recomendaciones finales en 2022

En las figuras 2 y 3 se resumen las recomendaciones terapéuticas en función de los diferentes escenarios clínicos y la mejor evidencia disponible⁽³⁹⁾.

Figura 2. Recomendaciones terapéuticas en 2022 para LDCGB en diferentes escenarios clínicos

Tabla 1. Resumen de las principales publicaciones en LDCGB en estadio localizado

Estudio	Tratamiento (n)	Criterios inclusión	Histología /estadio	Edad media (años)	ECOG PS	LDH	Bulky	Extranodal	IPI	Seguimiento medio	ORR	SLP	SG
Poeschel et al (2019) ERC FLYER	RCNOP x 4 + RR (n=293) vs RCNOP x 6 (n=295). No inferioridad 5.5	18-60, E I/II, PS 0-1, LDH normal, no bulky (<7.5), LNH agresivo	85% DCGB, E I/II (99%)	48 (18-60)	0-1 (100%)	0%	<1%	32%	aaIPI=0 (99%)	66 meses	91% vs 92% CR/CRu; 3%vs4% RP;0% vs <1% EE	96% vs 94% a 3 a; 94% vs 94% a 5 a	99% vs 98% a 3 años; 97 vs 98% a 5 años
Pfreunschuh et al (2017) ERC Optimal >60	4 x CHOP-14 vs CHL0-14 + 8R PET + → CHOP x2/CHUP + ISRT (39.6 Gy)	61-81, IPI=1, no voluminoso (<7.5)	-	71	-	-	-	-	-	-	-	94% vs 90% a 2 a (HR 0.5 (IC95%0.2-1.5); p=0.2	98% a 2 a vs 91% a (HR 0.2 (IC95%0.1-1.0); p=0.036
Persky et al (2020) Coorte prospectiva, Fase 2 (NCTN 51001)	RCNOP x3 PET-neg (89%) + RCNOP x 1 PET-pos (11%) + IFRT (36 Gy) + ibritumomab tiuxetan (n= 132 elegibles, n=128 IPET)	≥18, E I/II, PS 0-2, no voluminoso (<10 cm)	72% DCGB NOS, 17% Alto grado NOS, E I (62%)	62 (18-66) (54% >60)	0-1 (97%)	14%	-	43%	smlPI=0 (27%), 1 (42%), 2 (28%), 3 (4%)	4.9 años (1.1-7.7)	RC 92%, RP 4%, EE 1%	87% a 5 años (89% PET-neg, 88% PET-pos)	89% a 5 años (91% PET-neg, 85% PET-pos)
Lamy et al (2018) ERC, LYSA/GOELAM 5	RCNOP-14 +/- IFRT (40 Gy) + RCNOP x 4 (sin factores de riesgo) + RCNOP x 6 (con FR) o RP luego de C4 (n=334)	18-75, E I/II, no voluminoso (<7), DCGB	-	36% >60	0-1 (97%)	18%	-	39%	smlPI 0-1 (94%)	64 meses (24-132)	RC 94% (no RT) vs 98% (con RT)	SLE 89% vs 92% a 5 años (HR 0.61 (IC95% 0.3-1.2, p=0.18))	92% vs 96% a 5 años (HR 0.62 (IC95% 0.3-1.5, p=0.28))
Sehn et al (2019) Cohorte retrospectiva, BCCC	RCNOP x 3 PET-neg (80%) + RCNOP x 1 PET-pos (18%) + IFRT (n=319)	E I/II, no Bulky (<10 cm), DCGB	E I (59%) E II (41%)	68 (19-92)	0-1 (92%)	13%	25 (37%)	52%	smlPI =0 (19%), 1 (45%), 2 (27%), 3-4 (9%)	6-25 años (0.42-14.25)	-	84% a 5 años (88% PET-neg, 74% iPET-pos)	87% a 5 años (90% PET-neg, 77% iPET-pos)

Figura 2. Recomendaciones terapéuticas en 2022 para LDCGB en diferentes escenarios clínicos

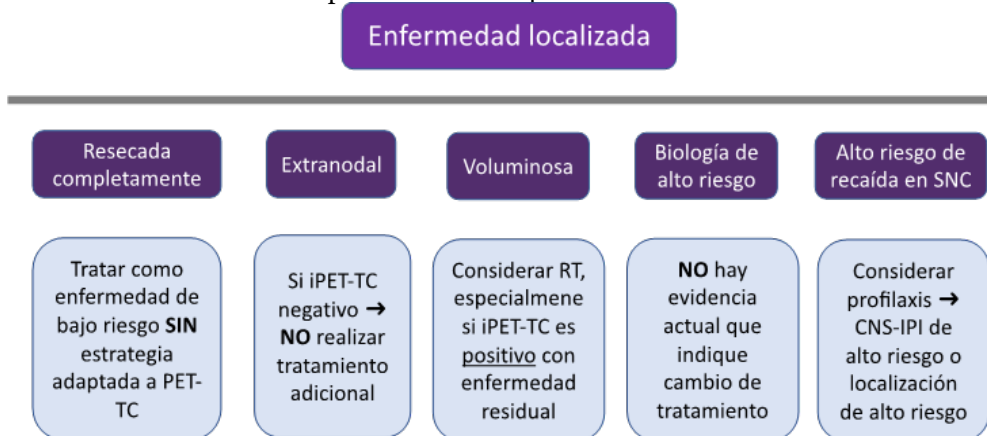
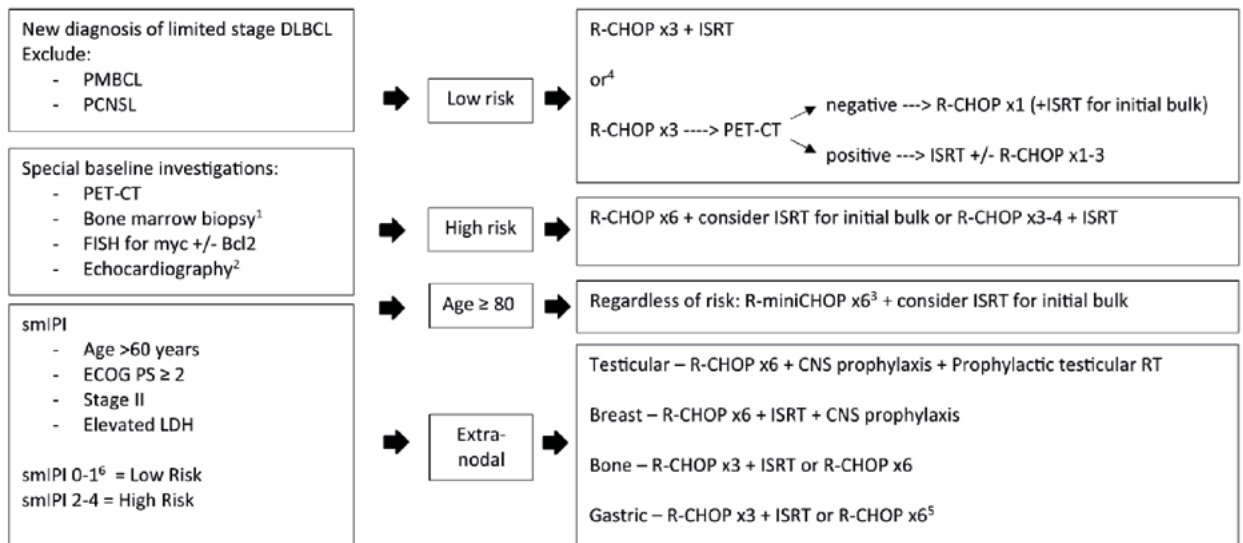


Figura 3. Recomendaciones terapéuticas en 2022 para LDCGB en estadio localizado



¹Optional – not needed to confirm involvement by high grade lymphoma if PET scan performed.

²If > 70 years of age or any risk factor for ischaemic heart disease.

³There is no evidence for giving fewer than 6 courses of R-miniCHOP in early-stage disease although maybe done with subsequent RT if not tolerating chemotherapy.

⁴There is currently no evidence that the PET-adapted approach is superior to conventional combined modality treatment.

⁵Close follow up with no chemotherapy or RT is an option.

⁶The LYSA/GOELAMS trial included only smIPI 0 patients, whereas the FLYER trial included stage II patients (i.e. smIPI 0-1).

Abbreviations: DLBCL: diffuse large B cell lymphoma, R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, ISRT: involved site radiotherapy, PMBCL: primary mediastinal B cell lymphoma, PCNSL: primary central nervous system lymphoma, FISH: fluorescence in situ hybridisation, smIPI: stage-modified international prognostic index, CNS: central nervous system, RT: radiotherapy

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, AZ, Raffo, Janssen, Roche y Sandoz por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32:3059–68.
- Torka P, Kothari SK, Sundaram S, Li S, Medeiros LJ, Ayers EC, et al. Outcomes of patients with limited-stage aggressive large B-cell lymphoma with high-risk cytogenetics. *Blood Adv.* 2020;4:253–62.
- Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of intergroup national clinical trials network study S1001. *J Clin Oncol.* 2020;38:3003–11.
- Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2018;131:174–81.
- Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O’Connell MJ, Habermann TM, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.* 2004;22:3032–8.
- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin’s lymphoma. *N. Engl J Med.* 1998;339:21–26.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010;28:2373–80.
- Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:2016–23.

- phoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109:1857–61.
9. Miao Y, Medeiros LJ, Li Y, Li J, Young KH. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:634–52.
 10. Roschewski M, Staudt LM, Wilson WH. Diffuse large B-cell lymphoma-treatment approaches in the molecular era. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:12–23.
 11. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood*. 2015;125:22–32.
 12. Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, Munoz J, Morgan DS, Dang NH, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL. *Blood*. 2019;134:1024–36.
 13. Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:9991–6.
 14. Lenz G, Wright G, Dave SS, Xiao W, Powell J, Zhao H, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N. Engl J Med*. 2008;359:2313–23.
 15. Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, Castillo JJ, Rajguru S, Yang DT, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2014;124:2354–61.
 16. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, Green T, Wu L, Balasubramanyam A, et al. MYC/ BCL2 protein co-expression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood*. 2013;121:4021–31. quiz 4250
 17. Horn H, Ziepert M, Becher C, Barth TFE, Bernd H-W, Feller AC, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2013;121:2253–63.
 18. Green TM, Young KH, Visco C, Xu-Monette ZY, Orazi A, Go RS, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol*. 2012;30:3460–7.
 19. Barraclough A, Alzahrani M, Ettrup MS, Bishton M, van Vliet C, Farinha P, et al. COO and MYC/BCL2 status do not predict outcome among patients with stage I/II DLBCL: a retrospective multicenter study. *Blood Adv*. 2019;3:2013–21
 20. Kumar A, Lunning MA, Zhang Z, Migliacci JC, Moskowitz CH, Zelenetz AD. Excellent outcomes and lack of prognostic impact of cell of origin for localized diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2015;171:776–83.
 21. Scott DW, Mottok A, Ennishi D, Wright GW, Farinha P, Ben-Neriah S, et al. Prognostic significance of diffuse large B-Cell lymphoma cell of origin determined by digital gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue biopsies. *J Clin Oncol*. 2015;33:2848–56.
 22. Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, Blum KA, Howlett C, Feldman T, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission. *J Clin Oncol*. 2017;35:2260–7.
 23. Stephens DM, Li H, Persky D, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Characteristics and outcomes of patients with double-protein expression in limited stage diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL): analysis of SWOG study S1001 (NCT01359592). *Blood*. 2017;130:4122–4122.
 24. Wang Y, Link BK, Witzig TE, Maurer MJ, Allmer C, King RL, et al. Impact of concurrent indolent lymphoma on the clinical outcome of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134:1289–97.
 25. Persky DO, Unger JM, Spier CM, Stea B, LeBlanc M, McCarty MJ, et al. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *J Clin Oncol*. 2008;26:2258–63.
 26. Poeschel V, Held G, Ziepert M, Witzens-Harig M, Holte H, Thurner L, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;394:2271–81.
 27. Persky DO, Li H, Stephens DM, Park SI, Bartlett NL, Swinnen LJ, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of intergroup national clinical trials network study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38:3003–11.
 28. Sehn L, Scott D, Villa D, et al. Long-Term Follow-up of a PET-Guided Approach to Treatment of Limited-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) in British Columbia (BC). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):401

29. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, Gyan E, Cartron G, Bouabdallah K, et al. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018;131:174–81.
30. Pfreundschuh M, Murawski N, Christofyllakis K, et al. Excellent Outcome of Elderly Patients with Favourable- Prognosis DLBCL Treated with 4 Cycles CHOP/Chlip-14 Plus 8 Applications of Rituximab and a PET-Based Intensification Strategy That Includes Involved-Site Radiotherapy (IS-RT): Results of the First 120 Patients of the OPTIMAL>60 Trial of the Dshnhl . *Blood* (2017) 130 (Suppl_1) : 1549.
31. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008 Feb;9(2):105-16.
32. Schmitz C, Rekowski J, Müller SP, Farsijani N, Hertenstein B, Franzius C, et al. Impact of complete surgical resection on outcome in aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with immunochemotherapy. *Cancer Med*. 2020;9:8386–96.
33. Yoon DH, Sohn BS, Oh SY, Lee W-S, Lee SM, Yang D-H, et al. Feasibility of abbreviated cycles of immunochemotherapy for completely resected limited-stage CD20+ diffuse large B-cell lymphoma (CISL 12-09). *Oncotarget*. 2017;8:13367–74.
34. Kang S, Cho H, Sohn BS, Oh SY, Lee W-S, Lee SM, et al. Long-term follow-up of abbreviated R-CHOP chemoimmunotherapy for completely resected limited-stage diffuse large B cell lymphoma (CISL 12-09). *Ann Hematol*. 2020;99:2831–6.
35. Dührsen U, Müller S, Hertenstein B, Thomssen H, Kotzerke J, Mesters R, et al. Positron emission tomography-guided therapy of aggressive non-Hodgkin lymphomas (PETAL): a multicenter, randomized phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2024–34.
36. Rojek AE, Smith SM. Evolution of therapy for limited stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2022 Feb 24;12(2):33.
37. Vargo JA, Gill BS, Balasubramani GK, Beriwal S. Treatment Selection and Survival Outcomes in Early-Stage Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Do We Still Need Consolidative Radiotherapy? *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3710-7.
38. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, Osterborg A, Trneny M, Shepherd L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good- prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12:1013–22
39. Zhang XY, Collins GP, Cutter DJ, Eyre TA. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: current management and challenges. *Br J Haematol*. 2021 Aug;194(3):508-517.
40. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, Thyss A, Emile JF, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):460-8.
41. Peyrade F, Bologna S, Delwail V, Emile JF, Pascal L, et al. Combination of ofatumumab and reduced-dose CHOP for diffuse large B-cell lymphomas in patients aged 80 years or older: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial from the LYSA group. *Lancet Haematol*. 2017 Jan;4(1):e46-e55.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Asesoramiento genético en hematología

Genetic counseling in hematology

Menazzi, Sebastián

División Genética, Hospital de Clínicas "José de San Martín"

smenazzi@gmail.com



SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 42-46
Noviembre 2022

Palabras claves: asesoramiento genético,
enfermedades poco frecuentes,
prevención de la talasemia.

Keywords: Genetic counseling,
rare diseases,
thalassemia prevention.

El asesoramiento genético se define como un proceso de comunicación en el que se brinda a un individuo o a su familia, o a todos ellos, información sobre el diagnóstico y el pronóstico de una patología genética, los tratamientos y/o métodos de seguimiento disponibles, los riesgos de ocurrencia o recurrencia (incluyendo en ocasiones las estrategias de búsqueda de familiares en riesgo) y las posibles alternativas de reducción de riesgo reproductivo. Su objetivo es ayudar a los involucrados a comprender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de la enfermedad^{1, 2}. Se desalienta utilizar los términos "consejo genético" o "consejería genética", que representan una traducción errónea del inglés *genetic counseling*, dado que implican que el profesional que realiza esta actividad emite una recomendación o sugerencia al paciente sobre la mejor conducta a tomar a partir de un diagnóstico o sospecha de patología genética, cuando la provisión de información es estrictamente no directiva.

Existen ciertas particularidades del asesoramiento genético que lo diferencian de otras formas de comunicación en Medicina, debido a que algunas características de los cuadros de base genética son únicas. La mayoría constituyen enfermedades poco frecuentes (EPOF), unas 6000 a 8000 entidades³ que individualmente están presentes en <1:2000 personas (según su definición europea), pero que en conjunto afectan a 6-8% de la población mundial. Estas patologías suelen ser poco conocidas por la población general y la mayoría de los profesionales de la salud, por lo que su diagnóstico es generalmente tardío (hasta años o décadas luego del inicio de los síntomas), y muchas veces no cuentan con tratamientos curativos. Para más de 80% de las EPOF la causa del problema es genética, muchas de estas son causas de discapacidad física o intelectual, son (por definición) crónicas, y, en ocasiones, degenerativas. Impactan en forma directa e indirecta sobre todo el núcleo familiar, tanto a nivel emocional como en

las dinámicas sociales, educativas y laborales. Por ser alteraciones genéticas existe, con relación con el patrón de herencia, en ocasiones alto riesgo de recidiva para otros miembros de la familia (hermanos o hijos de afectados, u otros parientes más alejados, como pueden ser primos varones por rama materna). Además, ciertos cuadros pueden no expresarse en quien porta la alteración pero sí transmitirse y poner en riesgo a un hijo (fenómeno de penetrancia incompleta), o manifestarse más tardíamente o con gravedad diferente en algunos miembros de la familia que en otros (expresividad variable). En el caso particular de la Oncohematología, conocer que un miembro de la familia presenta o no la misma anomalía germinal que el paciente tiene implicancias relevantes no solo sobre su riesgo particular de aparición de la enfermedad sino para definirlo o excluirlo como un potencial donante de médula ósea, si fuera necesaria esa intervención.

La base del asesoramiento genético es el diagnóstico, especialmente cuando este se establece con certeza (confirmación molecular o citogenética de la etiología subyacente)⁴, pero en ocasiones no puede completarse, debido a falta de disponibilidad en el sistema de salud en el que se encuentre el paciente o bien a resultados negativos (normales) o no concluyentes (variantes de significado incierto) de los estudios genéticos realizados. Esto último aleja la posibilidad de que determinado gen o conjunto de genes sean responsables del cuadro, pero en ningún caso la excluye. En estos casos, en ocasiones se puede acudir a estimaciones de riesgo empírico o mendeliano, sobre la base de la historia clínica, el fenotipo y la genealogía. A modo de ejemplo, aún ante la falta de diagnóstico confirmatorio, es posible establecer que existe 50% de riesgo de recurrencia en la descendencia de un individuo afectado por un cuadro evidentemente autosómico dominante (si una hermana, el padre de ambos, y la abuela vía paterna sufren el mismo cuadro). Cuando el diagnóstico no se ha establecido o no bien no hay terapias curativas, se sugiere al paciente o su familia seguimiento periódico, tratamiento sintomático y sostén de todo el grupo familiar, a la espera de avances tecnológicos que puedan contribuir con la identificación de la etiología y tratamientos dirigidos al defecto molecular, respectivamente. La transmisión de la información en la consulta de asesoramiento genético se puede realizar en términos de porcentaje de riesgo de

recurrencia/ocurrencia o bien riesgo “alto” (mayor de 10%) o “bajo”. Cuando el paciente sea un niño o neonato es ideal hablar con ambos padres, se sugiere que los pacientes adultos concurren acompañados a las consultas y debemos tener en cuenta el nivel educativo, el contexto donde se está desarrollando la consulta y la subjetividad que puede haber en el paciente o la familia cuando recibe información sobre estos temas. Siempre se debe dar tiempo a preguntas y comprobar si el paciente comprendió lo informado.

Como toda disciplina dentro de la Medicina, la Genética clínica y el asesoramiento genético no están exentos de dificultades, especialmente cuando:

- El caso es esporádico, o el primero en la familia
- Se evalúan patologías con heterogeneidad genética o clínica, de penetrancia incompleta o que depende de la edad o con pleiotropía (diversas funciones para un mismo gen)
- Los mecanismos mutacionales de un gen son variados (cambios puntuales, deleciones/duplicaciones, expansiones de tripletes) y es necesario combinar técnicas de estudio molecular
- Los resultados revelan la presencia de variantes de significado incierto o son negativos o erróneos (o si existe paternidad alternativa)
- Se observan o sospechan fenómenos de mosaicismos.

También se debe considerar siempre quién es el mejor caso índice de la familia para iniciar los estudios genéticos (generalmente alguno de los afectados), y que ciertas variantes genéticas en heterocigosis, relacionadas con enfermedad autosómica recesiva, pueden implicar predisposición a algunas enfermedades. En Hematología existe el ejemplo del estado de portación heterocigota de variantes en *GBA* (en un padre o hijo de un individuo afectado por enfermedad de Gaucher), que se ha asociado con riesgo de casi 8% de Enfermedad de Parkinson, cuatro veces mayor que en personas no portadoras⁵.

Existen diversas alternativas reproductivas que se pueden ofrecer a pacientes o parejas cuando existe alto riesgo de afección en la descendencia (si uno es afectado por una patología autosómica dominante o ambos son portadores de la misma patología autosómica recesiva, por ejemplo):

- Decidir no tener hijos
- Recurrir a la adopción
- Buscar embarazo naturalmente (y realizar o no

métodos de diagnóstico prenatal, que pueden ser invasivos o no invasivos)

- Utilizar gametas de un donante no afectado o portador de la patología
- Realizar técnicas de tratamiento reproductivo, por ejemplo con diagnóstico genético preimplantatorio (búsqueda de la anomalía genética en el embrión, idealmente para la transferencia de uno no afectado)

En muchos de estos casos el riesgo se reduce considerablemente, pero nunca se puede establecer que sea de 0%. En Argentina el asesoramiento genético es parte integral de la formación de los médicos genetistas, y la genética clínica a su vez representa la única especialidad médica que se forma específicamente para su ejecución. No existen por el momento en el país, a diferencia de Estados Unidos, Israel o varios países europeos, programas de formación para *genetic counselors*, disciplina para profesionales de la salud no médicos que se forman en la confección de la genealogía, la identificación de factores de riesgo genético en una familia y el asesoramiento sobre determinado diagnóstico o riesgo. En la práctica diaria, dado que en el país hay pocos médicos genetistas, y en muchos hospitales (e incluso provincias) no hay ninguno, son diversos otros especialistas quienes, voluntaria o involuntariamente, realizan asesoramiento genético de los pacientes en quienes diagnostican determinada patología genética.

En los últimos años se ha producido una verdadera revolución en el diagnóstico y el tratamiento de las EPOF, incluyendo aquellas con etiología genética. La finalización del primer borrador del genoma humano completo, que se realizó mediante el uso de herramientas clásicas de biología molecular, demoró más de 10 años y tuvo un costo de 3000 millones de dólares. Los métodos de secuenciación masiva en paralelo (*next-generation sequencing*, [NGS]), desarrollados posteriormente, permiten analizar en simultáneo millones de secuencias de ADN del individuo; mediante procedimientos bioinformáticos y la aplicación de herramientas y estrategias estandarizadas de interpretación de datos se optimizan y reducen tiempos y costos de los análisis genéticos. En la actualidad es posible contar con un genoma completo humano con costo menor a los 1000 dólares, y el record Guinness de tiempo mínimo necesario para su ejecución es en este momento de 8 horas. Adicionalmente, técnicas como la hibridación

genómica comparativa y la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (aCGH y MLPA, respectivamente, por sus siglas en inglés) han facilitado y mejorado la precisión de la identificación de variantes en el número de copias (deleciones y duplicaciones) en diversas áreas del genoma. Con la combinación de estas estrategias, se considera actualmente que existe casi 70% de tasa de detección del mecanismo causal de las enfermedades monogénicas, con variaciones según el fenotipo o la sospecha diagnóstica. De todas formas, métodos clásicos de diagnóstico genético como la secuenciación Sanger todavía representan el *gold standard* de confirmación de un diagnóstico genético por variantes puntuales, y esta es especialmente útil cuando ya se conoce la variante causal familiar y se busca pesquisar en otros parientes, o bien para diagnosticar cuadros monoalélicos (una única variante causal de la gran mayoría de los casos, como el caso de la acondroplasia y c.1138G>A, p.Gly380Arg, en *FGFR3*) o asociados con variantes en un único gen de tamaño pequeño.

Estrategias como la pesquisa neonatal, basada en métodos bioquímicos tradicionales o NGS, permiten acelerar significativamente el diagnóstico de muchas EPOF, incluso antes de que se manifiesten y con la posibilidad de instaurar tratamientos precoces que eviten daño producido por la enfermedad. En este punto, los tratamientos de las EPOF también han avanzado considerablemente, y la FDA estadounidense ya ha aprobado más de 500 fármacos para “enfermedades huérfanas” (otra forma de referirse a las EPOF, debido al bajo interés que solía tener la industria farmacéutica en desarrollar compuestos para tratar cuadros que afectan a pocas personas en el mundo), y se aprueban más de 50 moléculas dirigidas a estas patologías por año. El asesoramiento genético en sí también puede considerarse un tipo de “tratamiento” hacia el impacto de la patología en toda la familia, dado que para muchas parejas puede ser factible aplicar métodos de reducción de riesgo reproductivo y evitar tener un segundo o tercer niño (o incluso el primero, si se tomaran medidas preconcepcionales antes de la primera búsqueda de embarazo) afectados por determinada enfermedad genética. Esta revolución en la genética y la genómica (el análisis de grandes volúmenes de datos moleculares) ha modificado en parte la práctica del asesoramiento genético, si bien los preceptos fundamentales se

mantienen⁶. Asimismo, es importante que al realizar estudios genéticos de alta complejidad, incluyendo los de NGS, se realicen consultas de asesoramiento genético previas y posteriores al resultado, y se firmen consentimientos informados específicos.

En el ámbito de la Hematología y la Oncohematología el impacto de la NGS ha sido alto: se estima, por ejemplo, que es posible establecer, mediante el uso de paneles que analizan múltiples genes en forma simultánea, la etiología subyacente (variantes patogénicas causales) de más de 60% de las anemias congénitas^{7, 8}. Es destacable que además en casi la mitad de los casos el diagnóstico final es diferente de la sospecha inicial, lo que muestra que puede existir clara superposición entre diferentes entidades clínicas y que un mismo fenotipo puede ser provocado por diversos genes. En el campo de la Oncohematología, se estima que casi 10% de los niños y casi 20% de los adultos con cáncer hematológico sufren una forma hereditaria de cáncer (provocada por variantes germinales deletéreas, generalmente presentes en genes supresores tumorales)⁹, y en muchos casos no existen antecedentes familiares de relevancia. Si bien clásicamente se considera que la sospecha de causas hereditarias de un problema médico es mayor cuando efectivamente existen antecedentes familiares, su ausencia no las descarta, debido a los fenómenos de mutación *de novo*, la penetrancia incompleta y los patrones de herencia recesivos si no hay hermanos previos afectados. Para formas familiares de síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda puede identificarse una causa genética germinal, mediante el uso de técnicas de NGS, en casi 30% de los casos, y en más de 10% de los niños con insuficiencia medular considerada “idiopática” pueden diagnosticarse variantes genéticas germinales causales. Existen múltiples otros motivos de consulta en Hematología que involucran la genética, con diversos mecanismos causales posibles y patrones de herencia. Algunos de los más conocidos son las hemoglobinopatías, especialmente las talasemias (frecuentes en ciertas áreas de Argentina en las que se radicaron inmigrantes de Europa del Sur), la hemofilia, las porfirias y porfirinas, la hemocromatosis, enfermedades de depósito lisosomal con compromiso hematológico como la enfermedad de Gaucher (que cuenta con tratamientos específicos de alto costo), las trombofilias (que implican riesgos obstétricos), el favismo (con implicancias farmacogenéticas) y muchas otras. El cáncer

hematológico, en particular, suele ser derivado de la aparición esporádica (producto del azar, aunque modulado por posibles exposiciones a factores ambientales como tóxicos o radiaciones) de variantes somáticas, especialmente en médula ósea, a nivel citogenético y/o génico, que provocan la adquisición progresiva de las características clásicas del cáncer¹⁰. Pero también puede ser consecuencia de cuadros monogénicos, que asocian anomalías congénitas, dismorfias y en ocasiones discapacidad intelectual (síndromes de Bloom, Werner, Nijmegen) o no, como las formas hereditarias de cáncer (síndrome de Li Fraumeni, síndrome de Lynch). En estas últimas formas hay marcada predisposición a la aparición del tumor, por ejemplo por impedir una correcta reparación del ADN, lo que facilita la aparición de mutaciones somáticas secundarias. El riesgo de cáncer hematológico también puede conceptualizarse dentro de modelos poligénicos-multifactoriales, en los cuales existe en el paciente un número variable de alelos (marcadores) genéticos que interactúan entre sí y con el medio ambiente para ofrecer una mayor o menor predisposición a la aparición de determinada patología, con una carga aditiva.

Es de destacar que, aunque sea evidente para el médico tratante, al hacer la solicitud y devolución de un estudio de Oncohematología por una variante somática (génica o citogenética), el paciente y su familia deben recibir correctamente la información de que esta no es equivalente a una variante germinal que implique alto riesgo de recurrencia o predisposición a otros tipos de tumores para el paciente u otros familiares. En ocasiones la diferenciación entre variantes somáticas y germinales puede no ser simple en Hematología, y requerir el estudio de otros tejidos para confirmar la segunda situación, por ejemplo fibroblastos de piel o saliva.

Conocer la base etiológica genética de la patología hematológica que presenta el paciente es fundamental por distintos motivos, y justifica la solicitud de estudios moleculares o citogenéticos. En primer lugar, el diagnóstico puede ser pasible de tratamientos dirigidos o métodos de seguimiento diferentes según el gen involucrado (que puede implicar riesgo de otras complicaciones, hematológicas o no hematológicas). En segundo lugar, debemos considerar que las patologías hematológicas de base genética pueden seguir diversos patrones de herencia (especialmente ligadas al X, como la hemofilia A o el favismo, y autosómico

recesivas, como el Gaucher o el Bloom). La identificación de la etiología permite por lo tanto completar adecuadamente el asesoramiento genético y establecer el riesgo según el patrón de herencia, para proponer medidas de reducción de riesgo reproductivo y buscar a otros familiares en riesgo (de la patología o de tener hijos afectados).

Finalmente, un diagnóstico etiológico otorga al paciente y su familia identidad sobre lo que está sucediendo con su cuerpo o el de un hijo, y evita continuar con la odisea diagnóstica y la incertidumbre.

Dentro de la Hematología existe un ejemplo claro de que tomar medidas de prevención primaria para patologías genéticas es viable: desde la década de 1970 los programas de pesquisa de portadores de talasemia menor en Chipre y otras zonas del Mediterráneo en las que la frecuencia de la patología era alta, especialmente antes de la búsqueda de un embarazo y asociado con asesoramiento genético y técnicas de reproducción asistida, han permitido reducir considerablemente la incidencia de talasemia mayor en la región. Es probable que, mientras

se reducen progresivamente los costos y tiempos de secuenciación del ADN y aumenta la disponibilidad de paneles para la búsqueda de variantes patogénicas en genes recesivos, tanto las hemoglobinopatías graves como muchas otras enfermedades hematológicas graves puedan ser evitadas. Esto debería idealmente ser aplicado en el contexto preconcepcional y para múltiples genes (*expanded carrier screening*), y no solo para parejas consanguíneas o del mismo grupo étnico, o con antecedentes familiares positivos, especialmente si se tiene en cuenta que entre 2% y 5% de las parejas son portadoras de la misma patología recesiva^{11,12}.

A modo de conclusión, la genética clínica y el asesoramiento genético son disciplinas cada vez más vigentes en la práctica de la Medicina, incluyendo la Hematología y la Oncohematología, y es necesario conocer sus características, sutilezas y limitaciones para poder aplicarlas adecuadamente. Los estudios citogenéticos y moleculares son cada vez más precisos para identificar la etiología de múltiples enfermedades, incluso en un contexto preventivo.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Baty, B. (2016). Genetic Counselling. In eLS, John Wiley & Sons, Ltd.
- Uhlmann, WR, Schuette JL, Yashar BM. A Guide to Genetic Counseling, 2nd Edition. Wiley-Blackwell 2009.
- Genetic and Rare Diseases Information Center, National Center for Advancing Translational Sciences, NIH. rarediseases.info.nih.gov. Consultado el 17/10/2022.
- Delgado Rubio A, Galán Gómez E, Guillén-Navarro E y col. Asesoramiento genético en la práctica médica. Editorial Médica Panamericana 2012.
- Alcalay RN, Dinur T, Quinn T y col. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. JAMA Neurol 2014; 71(6):752-7.
- Yang M, Won Kim J. Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing. Ann Lab Med 2018; 38(4):291-295.
- Russo R, Andolfo I, Manna F y col. Multi-gene panel testing improves diagnosis and management of patients with hereditary anemias. Am J Hematol 2018; 93(5):672-682.
- Shefer Averbuch N, Steinberg-Shemer O, Dgany O y col. Targeted next generation sequencing for the diagnosis of patients with rare congenital anemias. Eur J Haematol 2018; 101(3):297-304.
- Furutani E, Shimamura A. Germline Genetic Predisposition to Hematologic Malignancy. J Clin Oncol 2017; 35(9):1018-1028.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100(1):57-70.
- Bell CJ, Dinwiddie DL, Miller NA y col. Carrier testing for severe childhood recessive diseases by next-generation sequencing. Sci Transl Med 2011; 3(65):65ra4.
- Martin J, Asan, Yi Y y col. Comprehensive carrier genetic test using next-generation deoxyribonucleic acid sequencing in infertile couples wishing to conceive through assisted reproductive technology. Fertil Steril 2015; 104(5):1286-93.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Predisposición Germinal a Neoplasias Mieloides

Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition

Jerez, Andrés^{1,2}, Verdejo-Sánchez, Marina²

¹ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Morales Meseguer, IMIB, CRH, Murcia. España.

² Departamento de Hematología, Unidad de Hematología Experimental, Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Barcelona. España.

anjecayu@gmail.com



**SÍNDROME DE
PREDISPOSICIÓN
HEREDITARIA AL
CÁNCER**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 47-53
Noviembre 2022

Palabras claves: germline,
variant,
myeloid neoplasm.

Keywords: germinal,
variante,
neoplasia mieloide.

Introducción

En la predisposición germinal a cáncer, podemos destacar unos cuantos hitos fundamentales previos al siglo XXI. La primera descripción de la segregación dentro de una familia de una neoplasia hematológica data de 1861. Biermer, un discípulo de Virchow, describe el caso de una mujer sana con tres hijos, cada uno de los cuales presentaba esplenomegalia y había fallecido antes de los tres años de edad¹. Durante la segunda mitad del siglo XX, las investigaciones de los Dres. Lynch, Li, Fraumeni, King y sus grupos contribuyeron a establecer las bases moleculares de los síndromes (Sds.) de cáncer hereditario, fundamentalmente en su versión de tumores sólidos. Y, a pesar de que la primera comunicación de Li y Fraumeni ya incluía dos casos de leucemia aguda, tuvimos que esperar hasta 1999 para que se identificara el primer Sd. hereditario de cáncer hematológico “exclusivo”, relacionando el trastorno plaquetario previo y el posterior

desarrollo de neoplasias hematológicas con la presencia de variantes germinales en *RUNX1*, un factor de la transcripción crítico en la hematopoyesis. Una vez iniciado el siglo XXI, el proyecto genoma humano y el desarrollo de la secuenciación de nueva generación han sido las bases de que los hallazgos se hayan incrementado en un corto periodo de tiempo. El objetivo inicial y fundamental de este proyecto era aportarnos información pronóstica, diagnóstica y etiopatogénica a partir de las alteraciones adquiridas encontradas. Sin embargo, la evaluación paralela de tejido germinal en esos casos ha transformado la idea que teníamos sobre cómo las variantes germinales influyen en el desarrollo del cáncer. Dentro de las neoplasias mieloides, en 2015 se estimó que, aproximadamente, del 5% al 10% de los casos con leucemia aguda mieloide (LAM) eran portadores de variantes germinales predisponentes². Por ello, no fue del todo sorprendente que la cuarta revisión de la clasificación de la Organización Mundial de la

Salud (OMS) de los tumores de los tejidos linfoides y hematopoyéticos de 2016 incluyera una nueva categoría: neoplasias mieloides con predisposición germinal (NMPG)³. Reconociendo los propios autores que nuevos genes, categorías y evidencias clínicas se integrarían y permitirían consolidar esta categoría, que no consideraban provisional, pero sí en construcción. Y así, una nueva clasificación refinada acaba de proponerse por la OMS este 2022⁴. En este capítulo repasaremos las entidades recogidas en esta actualización así como de los esfuerzos en integrar el conocimiento que se está generando en un mejor manejo de los pacientes y un mejor consejo a las familias. No es nuestra intención abordar todos los genes predisponentes a neoplasia mieloides ni reflejar de manera exhaustiva los Sd. medulares congénitos, para los que existen revisiones detalladas^{5,6}.

Neoplasias Mieloides con predisposición germinal OMS 2022

Las categorías siguen siendo tres, como en la clasificación OMS previa, si bien algunos genes han sido incluidos por vez primera (*SAMD9*, *SAMD9L*, *BLM*, por ejemplo) y se exige de manera implícita la categorización como patogénica o posiblemente patogénica de la variante, en la mayoría de los casos⁴.

Sin disfunción orgánica ni enfermedad previa

Las LAMs con mutaciones bialélicas en *CEBPA* constituyen un subgrupo de buen pronóstico al ser especialmente sensibles a la quimioterapia⁷. Apenas hay casos descritos de SMD con *CEBPA* bialélico en la literatura, si bien, dadas las implicaciones relevantes en la estrategia terapéutica, se podría especular que algunos casos de SMD con porcentaje de blastos elevado se beneficiarían de la secuenciación sistemática del gen que ya está instaurada en LAM.

A diferencia de la mayoría de casos de NMPG, los pacientes con *DDX41* debutan, habitualmente, a una edad avanzada. El tipo de variante depende de la etnicidad, con la variante A500fs destacando en población asiática frente a la D150fs en occidente. Además, es frecuente la adquisición de una variante con cambio de sentido y pérdida de función en el alelo sano; de las que la más común es R525H.

TP53. Las alteraciones germinales en *TP53*, dan lugar al conocido como Sd. de Li Fraumeni, caracterizado por un alto riesgo de tumores sólidos y hematológicos en la infancia y edad temprana: en cuanto

a los tumores sólidos, se estima que a los 30 años, la mitad de los portadores germinales lo presentarán y, en cuanto a las neoplasias hematológicas, en hasta un 5% de los pacientes se diagnostica una LAL, típicamente hipodiploides, y menos frecuentemente LAM y caso de leucemia mieloides crónica⁸. Di Nardo y colaboradores, publicaron las siete familias con Li Fraumeni y cáncer hematológico de su centro y, aunque la mayoría aparecían tras tratamiento quimioterápico/radioterápico por otros tumores, tanto las edades de presentación (entre 28 y 50 años) como la latencia desde la terapia previa (dos años de mediana) resultaban inusuales⁹.

Con trastorno plaquetar previo

RUNX1. Ya eramos conscientes del potencial leucemógeno de las alteraciones adquiridas, en forma de variantes puntuales o de translocaciones, tanto en adultos como en niños, diagnosticados de leucemias agudas linfoblásticas o mieloblásticas y en SMD¹⁰. Así mismo nos constaba que variantes germinales en este gen definen una enfermedad plaquetar familiar, autosómica dominante y de penetrancia variable, con predisposición a desarrollar neoplasia mieloides. Esas variantes germinales en *RUNX1* producen proteínas que ejercen como dominantes negativos y que desencadenan neoplasia mieloides en el 44% de los portadores, casi invariablemente, en la edad adulta. En *RUNX1*, y en otros casos en los que el daño se produce por el efecto de la dominancia negativa, el efecto es más deletéreo si la proteína mutante es ligeramente diferente a la normal, así que son peores las mutaciones con cambio de sentido que las truncantes¹¹.

ETV6 y ANKRD26

Las plaquetas de los portadores de una variante germinal patogénica en *ETV6* pierden la forma elongada al ser comparadas con las de una persona sana, reflejo de una alteración que también altera su función y se traduce en sangrados. Se han descrito asociadas a trombocitopenia congénita y riesgo de desarrollar tanto neoplasias mieloides como linfoides. La médula ósea suele ser hipocelular con dismegacariopoesis, variable en la cantidad de megacariocitos y con frecuente eosinofilia. Las descripciones iniciales asociaban el gen a predisposición a LAL, pero ya en 2015 se comunicaron 3 familias portadoras en las que se desarrollaban SMD y LAM¹². Las

variantes germinales en la región regulatoria 5' del gen *ANKRD26*, que codifica una proteína promotora del desarrollo megacariocítico se han descrito como causante de trombocitopenia familiar, con un 5% de casos desarrollando neoplasia mieloide, un 2% SMD¹³.

Con alteración orgánica previa potencial.

De entre los Sd. de predisposición a NMPG que repasamos en este capítulo, el relacionado con *GATA2* es, probablemente, el que puede producir un fenotipo clínico más heterogéneo. Desde casos con monocitopenia/linfopenia, infecciones oportunistas y proteinosis pulmonar alveolar (Sd. MonoMAC), a cuadros con hipoacusia y linfedema (Sd. Emberger). Aunque el desarrollo de una NMPG puede acompañar a estos Sd., es mucho más frecuente que provoque fallo medular aislado en la edad pediátrica. Hasta un 15% de los SMD en niños se explican por la presencia de una variante germinal en *GATA2*. La progresión a SMD/LAM se asocia a la adquisición de monosomía del cromosoma 7, trisomía del 8 y/o a la adquisición de mutaciones en *ASXL1*¹⁴.

Las variantes germinales en “los SAMs” (*SAMD9* y *SAMD9L*), dos genes localizados en la banda 21 del cromosoma 7, se describieron inicialmente asociadas a Sds. pediátricos multisistémicos que incluían, fundamentalmente, alteraciones endocrinas y neurológicas, así como la posibilidad de desarrollar SMD/LAM con monosomía del cromosoma 7. Sin embargo, recientemente se ha mostrado que variantes germinales en estos genes pueden explicar casos aislados o familiares de SMD, la mayoría en niños y adolescentes, pero también en adultos¹⁵. Muchos de estos casos sólo presentan la alteración medular, que también suele asociar la monosomía del cromosoma 7. Quizás el aspecto más llamativo de las NMPGs predisuestas por los SAMs es el fenómeno de escape clonal somático, también llamado reversión somática. La presión selectiva de la hematopoyesis para evitar la expresión del alelo con la variante germinal patogénica en los SAMs determina el fenotipo clínico del portador en función del mecanismo corrector. En aquellos casos en los que se impone “hacer desaparecer” el alelo portador a través de la delección del cromosoma 7, se acaba provocando un fallo medular más agresivo, sin duda debido a la haploinsuficiencia, intolerable desde el punto de vista de una hematopoyesis normal, de un gran número

de genes localizados en el cromosoma delecionado. Sin embargo, otros pacientes consiguen corregir de manera exitosa el alelo patogénico en los SAMs mediante la adquisición de una mutación somática con función opuesta en el alelo sano o bien mediante la sustitución del alelo enfermo con una duplicación del alelo sano (disomía uniparental)¹⁶.

La **anemia de Fanconi** se caracteriza por inestabilidad genómica, hipersensibilidad a fármacos que produzcan cruces entre las cadenas de ADN y predisposición a tumores hematológicos y sólidos. Son muchas las alteraciones congénitas asociadas, pero cerca de un 30% de los pacientes afectados no las presentan. Sabemos que la incidencia acumulada de SMD es elevada, del 40% a los 50 años y de LAM del 20% a los 40¹⁷. Además, cuál de los 23 genes descritos está afectado también es importante, aquellos con variante germinal en *FANCD1* o *BRCA2* son casos más severos, con mayores incidencias y menores edades de debut, por debajo de los 7 años¹⁸.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con alteración germinal de anemia de **Diamond Blackfan** sólo tienen anemia macrocítica y reticulocitopenia. Un 2% han desarrollado un SMD o una LAM a los 40 años¹⁹. La anemia de Diamond-Blackfan se había descrito causada por variantes germinales en genes que codifican para proteínas de los ribosomas, el más frecuente *RPS19*, pero en los últimos años también se han detectado mutaciones en *GATA1*, un factor de la transcripción crítico para la eritropoyesis y en *TSR2*, un ligando de *RPS26*²⁰. El Sds. de **Shwachman Diamond** es, también, una ribosomopatía. Las mutaciones afectan a genes implicados en la maduración de la subunidad 60 y lo más frecuente en la clínica es la insuficiencia pancreática exocrina y la neutropenia. En una cohorte francesa, la incidencia acumulada de SMD/LAM supera el 30% de los pacientes a los 30 años²¹.

La **disqueratosis congénita** es un cajón de sastre para incluir procesos en los que hay defectos en el mantenimiento de los telómeros, por eso se les suele llamar ahora enfermedades de la biología de los telómeros. Causada por alteraciones germinales en, al menos, 13 genes, el fenotipo clínico es muy variable desde fibrosis pulmonar a alteraciones hematológicas o vasculares. El riesgo de desarrollar un SMD no es demasiado alto, con la evidencia que tenemos, alcanza un *plateau* del 3% a los 29 años y es muy raro que haya casos más allá de esa edad. Sin embargo,

si es relevante perfilar estos casos pues es una de las entidades donde sí se ha demostrado sensibilidad exacerbada a la quimioterapia y en la que sería recomendable utilizar regímenes de acondicionamiento personalizados²².

Rasopatías. La activación aberrante de la vía de señalización *RAS-MAPK* es un hallazgo frecuente en las neoplasias hematológicas, destacando su papel en la patogenia de la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)²³. La LMMJ, propia de niños y adolescentes, es una expansión maligna del compartimento granulocítico y monocítico en sangre, médula ósea, bazo y otros tejidos. Las mutaciones recurrentes en estos pacientes afectan *NF1*, *PTPN11*, *NRAS*, *KRAS* o *CBL*, pertenecientes a la vía *RAS* y que se detectan en el 90% de los casos²⁴. Aunque la mayoría de estas variantes se adquieren, se ha descrito un grupo de pacientes con LMMJ que portan variantes germinales en estos mismos genes, desarrollando la neoplasia mieloide como parte de uno de los Sds. constitucionales a los que, en conjunto, se les ha denominado *Rasopatías*.

Hallazgos recientes destacados

En 2020, dos estudios identificaron la presencia de un Sds. de insuficiencia medular en 7 familias asiáticas, caracterizado por la presencia de variantes germinales, en homocigosis o en heterocigosis compuesta, en el gen *ADH5*, en combinación con un alelo en el gen *ALDH2* en estado homocigoto. Este déficit combinado del complejo *ADH5/ALDH2* conduce a una acumulación de formaldehído, generando un incremento en los niveles de daño a ADN que sobrepasa las capacidades correctoras del sistema de reparación. Todos los pacientes identificados presentaban un fenotipo clínico con similitudes con la anemia de Fanconi: insuficiencia medular instaurada en la infancia, cambios en la pigmentación, bajo peso, talla corta y retraso en el desarrollo intelectual, sin presentar fragilidad cromosómica ni alteraciones en el pulgar o el radio²⁵.

El descubrimiento del gen *ERCC6L2* y su relación con enfermedades en humanos es reciente, ha tenido lugar durante la última década. De igual manera, la enfermedad relacionada con *ERCC6L2* ha sido descrita recientemente y, hasta 2018, solo se habían comunicado 6 casos, todos ellos con la variante germinal en homocigosis y de naturaleza truncante. Esos 6 casos iniciales mostraban un fenotipo amplio

desde la infancia o adolescencia, incluyendo microcefalia, retraso en el desarrollo del sistema nervioso central e insuficiencia medular con pancitopenia. Ninguno de esos seis casos evolucionó a LAM²⁶. Sin embargo, estudios posteriores han descrito pacientes en los que no existían esas manifestaciones extrahematopoyéticas, incluso con la misma configuración truncante y en homocigosis de las variantes. Así, Järviäho et al., describió dos casos de fallo medular explicados por la variante p.Ile486Thrfs-Ter36, con debut a los 8 años de edad, sin relación familiar, y sin que se acompañaran de otra clínica²⁷. En 2019 se comunicaron 8 casos, en 4 familias, de LMA eritroide (M6 de la FAB) en portadores bialélicos de variante germinal. Además, describían como fenómeno asociado, la adquisición temprana de una mutación en *TP53*. Bluteau y colaboradores describieron 7 pacientes con variantes germinales bialélicas en una cohorte con fallo medular entre los 2 y los 22 años (edad mediana al diagnóstico, 13 años). Tres pacientes no tenían familiares afectados. La médula ósea de estos pacientes se caracterizaba por ser hipocelular, con rasgos displásicos en dos pacientes, ambos portadores de una monosomía del cromosoma 7. Tan solo uno de los 7 pacientes se presentó con alteraciones extrahematopoyéticas, en forma de dificultades en el aprendizaje y lesiones vasculares cerebrales²⁸. De los 24 pacientes descritos hasta 2020 con mutaciones bialélicas, 4 de ellos desarrollaron SMD o LMA entre los 2 y los 22 años de edad, con los 4 pacientes desarrollando una monosomía del cromosoma 7²⁹.

Además de nuevos genes, el catálogo de **tipos y localizaciones de las variantes patogénicas se ha ampliado** más allá de las regiones codificantes y de las variantes truncantes o con cambio de sentido, lo que complica las necesidades de secuenciación, el análisis y la interpretación de las variantes identificadas. Deleciones afectando a un gen completo o de regiones inter-intra génicas se han comunicado en casos de *GATA2* y *RUNX1*, y no serían detectadas si utilizáramos solo secuenciación dirigida o exómica. Añadiendo complejidad en el filtrado de las variantes, en el que nos solemos deshacer de las sinónimas, recientemente se ha mostrado que una variante recurrente sinónima en *GATA2* (p.Thr117Thr) pueden ser causantes de enfermedad al introducir un sitio nuevo de splice que a su vez tiene como consecuencia que se genere una proteína truncada³⁰.

Consecuencias en la práctica clínica

Los expertos recomiendan considerar la posibilidad de predisposición genética en el desarrollo de una NMPG en aquellos pacientes que se diagnostiquen a una edad joven o adultos jóvenes que presenten una toxicidad hematológica exacerbada cuando sean tratados por otro cáncer. Otros hallazgos clínicos que nos pueden hacer sospechar incluyen alteraciones físicas, endocrinopatías, talla baja, retraso en el crecimiento, presencia de algún déficit inmune en pacientes que presenten, además, citopenia y/o macrocitosis de los hematíes. La presencia en los familiares de primer o segundo grado de este tipo de alteraciones también apoya la presencia potencial de predisposición NMPG. Sin embargo, debemos destacar que la ausencia de características clínicas no hematológicas o antecedentes familiares no excluye la presencia de una NMPG. Esto es así, principalmente, por dos razones: el diagnóstico tardío puede explicarse por el fenómeno de penetrancia variable de estas alteraciones génicas y la ausencia de historia familiar se puede deber bien a la aparición de novo intraútero o como resultado de un mosaicismo parental³¹. Los pacientes y familiares en los que se sospeche la presencia de un NMPG deberían recibir consejo genético acerca de la necesidad de solicitar secuenciación génica y acerca de las limitaciones y posibilidades de este tipo de análisis. Posiblemente, este aspecto de a qué adultos secuenciar por sospecha de predisposición sea el único que se simplifique en el futuro, anticipando los expertos que será útil realizarlo en toda NMPG candidato a alotrasplante y a todo donante, en el caso de que las técnicas de secuenciación se abaraten hasta alcanza criterios coste-efectivos.

Las aproximaciones técnicas diagnósticas que se llevan a cabo actualmente son muy variadas debido, fundamentalmente, a cuestiones económicas. La metodología que permitiría detectar las variantes patogénicas descritas hasta ahora sería una combinación de secuenciación genómica completa (WGS, del inglés) junto a un método de detección del número de copias (SNP-array o hibridación genómica comparada), lo que resulta inasumible en la rutina clínica a día de hoy en la mayoría de los centros. El desarrollo y validación de algoritmos capaces de detectar *in silico* el cambio en el número de copias permitiría limitar la necesidad de dos técnicas. Hasta

que esas técnicas sean asumibles, validadas y acreditadas, será necesario ajustar la aproximación a los genes cuyas variantes puedan determinar cambios en el manejo clínico (“accionables”) y ampliar la búsqueda en función de la sospecha clínica (secuenciar los intrones de *RUNX1* si trombopenia familiar en la que no se ha encontrado variante causal en regiones codificantes, por ejemplo). El fenómeno, antes comentado, de reversión somática, apoya la recomendación de los expertos de no utilizar como cribado el estudio de muestra tumoral, haciendo necesario el estudio pareado de muestra germinal y tumoral. El tejido germinal a emplear también es motivo de debate, con los fibroblastos a partir de biopsia cutánea como recomendación óptima (pero laboriosa), seguida de los folículos pilosos (con el problema de la escasa cantidad de ADN que se obtiene), mucosa oral y linfocitos T (presentan contaminación con tejido tumoral).

La distinción entre variantes germinales patogénicas o benignas es, a menudo, complicado. Los criterios utilizados por las principales guías y/o los algoritmos informáticos para determinar la patogenicidad incluyen: presencia de varios pacientes portadores en la familia (co-segregación), afectar a una región génica muy conservada entre las especies, alterar un dominio de la proteína importante desde el punto de vista funcional, la pérdida completa del gen, generar un nuevo sitio de splice que determine que se “salte” o excluya un exón, generar cambios conformacionales en la proteína, homo/heterocigosidad, coexistencia de variantes en los dos alelos, o una presencia en la población inferior a un determinado límite. Sin embargo, la prueba definitiva de patogenicidad exige la realización de estudios funcionales. Hasta que podamos disponer de laboratorios diagnóstico-funcionales capaces de determinar el daño que cada variante genera en el tejido de cada paciente, se están realizando esfuerzos para adaptar la interpretación de cada variante germinal a las características específicas de cada gen, como en el caso de *TP53* y *RUNX1*^{32,33}.

A fecha de hoy, la mayoría de las variantes germinales que nos encontramos en los informes moleculares quedan clasificadas como de significado incierto (VUS, del inglés). Una variante de este tipo no se considera relevante o “accionable” a nivel clínico y los expertos siguen debatiendo si deberían incluirse en los informes solicitados desde la clínica. Un

argumento a favor de incluirlos, a pesar de no tener relevancia práctica, es el hecho de que la evidencia científica se sigue generando y nuevos hallazgos, como la recurrencia de esa variante en un tipo específico de enfermedad o nuevos estudios funcionales, pueden ayudar a la reclasificación de esas variantes VUS. Y el objetivo final: beneficiar al paciente. **De momento todavía con niveles de evidencia bajos**, y fundamentalmente propuestos por paneles de expertos, se *empiezan a dar recomendaciones más concretas*, siempre en el caso de los portadores de **variantes germinales patogénicas o posiblemente patogénicas**. Buscar en los familiares no sólo lo **germinal sino también la presencia de variantes adquiridas**, como indicio de que esté comenzando a desarrollarse una hematopoyesis clonal. Evitar, **si es**

posible, al donante portador, y en el caso de aquellos genes en los que se han descrito SMD/LAM en células trasplantadas del donante portador, incluso plantear no emparentado como primera opción³⁴. En el futuro inmediato, nuevas cohortes permitirán inferir el riesgo real de ser portador de una de estas variantes germinales en casos aislados (que suponen la mayoría de los que vemos en consulta de hematología de adultos), dilucidar cómo cooperan las distintas lesiones germinales y somáticas en la predisposición a NMPG y avanzar en la posibilidad de laboratorios diagnóstico que incluyan la validación funcional, sencilla y reproducible, de la patogenicidad de cada variante.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Biermer A. Ein Fall von Leukämie. Arch Pathol Anat. 1861;20:552–554.
2. Churpek JE, Pyrtel K, Kanchi KL, et al. Genomic analysis of germ line and somatic variants in familial myelodysplasia/acute myeloid leukemia. Blood. 2015;
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–2405.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–1719.
5. Walsh MF, Chang VY, Kohlmann WK, et al. Recommendations for childhood cancer screening and surveillance in DNA repair disorders. Clin. Cancer Res. 2017;
6. Hays L, Frohnmayer D, Frohnmayer L, Larsen K, Owen J. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. Fanconi Anemia Res. Fund Inc. 2014;
7. Frohling S, Schlenk RF, Krauter J, et al. Acute Myeloid Leukemia with Deletion 9q Is Associated with CEBPA Loss-of-Function Mutations. Blood. 2004;
8. Mai PL, Best AF, Peters JA, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. Cancer. 2016;
9. Swaminathan M, Bannon SA, Routbort M, et al. Hematologic malignancies and Li-Fraumeni syndrome. Cold Spring Harb. Mol. Case Stud. 2019;
10. Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. Leukemia. 2016;
11. Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukemia. Nat. Genet. 1999;
12. Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, et al. Germline ETV6 mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. Nat. Genet. 2015;
13. Noris P, Favier R, Alessi MC, et al. ANKRD26-related thrombocytopenia and myeloid malignancies. Blood. 2013;
14. Wlodarski MW, Hirabayashi S, Pastor V, et al. Prevalence, clinical characteristics, and prognosis of GATA2-related myelodysplastic syndromes in children and adolescents. Blood. 2016;
15. Nagata Y, Narumi S, Guan Y, et al. Germline loss-of-function SAMD9 and SAMD9L alterations in adult myelodysplastic syndromes. Blood. 2018;
16. Wong JC, Bryant V, Lamprecht T, et al. Germline SAMD9 and SAMD9L mutations are associated with

- extensive genetic evolution and diverse hematologic outcomes. *JCI Insight*. 2018;
17. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2014;
 18. Wagner JE, Tolar J, Levran O, et al. Germline mutations in BRCA2: Shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood*. 2004;
 19. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: A report from the Diamond Blackfan anemia registry. *Blood*. 2012;
 20. Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. *J. Clin. Invest*. 2012;
 21. Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, et al. Classification of and risk factors for hematologic complications in a French national cohort of 102 patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Haematologica*. 2012;
 22. Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;
 23. Ward AF, Braun BS, Shannon KM. Targeting oncogenic Ras signaling in hematologic malignancies. *Blood*. 2012;
 24. Flotho C, Kratz CP, Bergsträsser E, et al. Genotype-phenotype correlation in cases of juvenile myelomonocytic leukemia with clonal RAS mutations [5]. *Blood*. 2008;
 25. Dingler FA, Wang M, Mu A, et al. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. *Mol. Cell*. 2020;80(6):996-1012.e9.
 26. Shabanova I, Cohen E, Cada M, et al. ERCC6L2-associated inherited bone marrow failure syndrome. *Mol. Genet. Genomic Med*. 2018;6(3):463-468.
 27. Järviaho T, Halt K, Hirvikoski P, et al. Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the ERCC6L2 gene. *Clin. Genet*. 2018;93(2):392-395.
 28. Bluteau O, Sebert M, Leblanc T, et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*. 2018;131(7):717-732.
 29. Douglas SPM, Siipola P, Kovanen PE, et al. ERCC6L2 defines a novel entity within inherited acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(25):2724-2728.
 30. Cavalcante de Andrade Silva M, Katsumura KR, Mehta C, et al. Breaking the spatial constraint between neighboring zinc fingers: a new germline mutation in GATA2 deficiency syndrome. *Leukemia*. 2021;35(1):264-268.
 31. Kennedy AL, Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. *Blood*. 2019;133(10):1071-1085.
 32. Fortuno C, Lee K, Olivier M, et al. Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline TP53 variants. *Hum. Mutat*. 2021;
 33. Luo X, Feurstein S, Mohan S, et al. ClinGen Myeloid Malignancy Variant Curation Expert Panel recommendations for germline RUNX1 variants. *Blood Adv*. 2019;
 34. Schlegelberger B, Mecucci C, Wlodarski M. Review of guidelines for the identification and clinical care of patients with genetic predisposition for hematological malignancies. *Fam. Cancer*. 2021;20(4):295-303.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Nuevas estrategias de diagnóstico de clonalidad T por citometría de flujo



A novel flow-cytometry-based assay to assess T-cell clonality

Almeida, Julia

On behalf on the EuroFlow Consortium.

Translational and Clinical Research Program, Centro de Investigación del Cáncer and IBMCC (CSIC-University of Salamanca), Cytometry Service, NUCLEUS, Department of Medicine, University of Salamanca (USAL). Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain. Biomedical Research Networking Centre Consortium of Oncology (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

jalmeida@usal.es

**LINFOMA:
NOVEDADES
EN ESTUDIOS
DIAGNÓSTICOS Y DE
ESTADIFICACIÓN**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH:54-58
Noviembre 2022

Palabras claves: TRBC1,
clonalidad T,
citometría de flujo.

Keywords: TRBC1,
T-cell clonality,
flow-cytometry.

Background

Diagnosis of T-cell chronic lymphoproliferative disorders (T-CLPD) in cases with lymphocytosis or suspected T-cell populations is often challenging, due to the lack of fast and reproducible routine diagnostic assays for T-cell clonality, together with the fact that malignant/clonal T-cells and normal (reactive) polyclonal T-cells may show morphologic and immunophenotypic similarities^[1]. Accordingly, despite flow cytometry (FCM)-based T-cell receptor V β (TCRV β) repertoire and/or polymerase chain reaction (PCR)-based TRB and/or TRG gene rearrangement analysis assays are used to assess T-cell clonality in the diagnostic work-up of T-CLPD^[2,3], both approaches show limitations for routine implementation and/or they are not available in many diagnostic laboratories. Therefore, the availability of a simple, fast, and reliable approach for screening/assessment of T-cell clonality is strongly welcomed to be used in clinical settings.

Recently, a single antibody (anti-TRBC1; JOVI-1 antibody clone) against one of the two mutually exclusive T-cell receptor β -chain constant domains has been identified as a FCM marker potentially useful to assess T $\alpha\beta$ -cell clonality^[4], based on the monotypic vs. polytypic expression observed in monoclonal vs polyclonal cells, respectively (Figura 1). Despite recent reports had preliminarily shown the potential utility of this antibody for assessment of T $\alpha\beta$ -cell clonality in T-CLPD vs. normal/reactive conditions^[4-6], optimization of the staining protocol for routine use in diagnostic laboratories, as well as normal reference values for both normal and reactive T $\alpha\beta$ -cells (and their different subsets) had not been provided. Similarly, the demonstration of both the specificity and (analytical) sensitivity of FCM assessment of the TRBC1-expression profile of T $\alpha\beta$ -cells for detecting clonal T $\alpha\beta$ -cells, including the validation of the assay against the gold standard

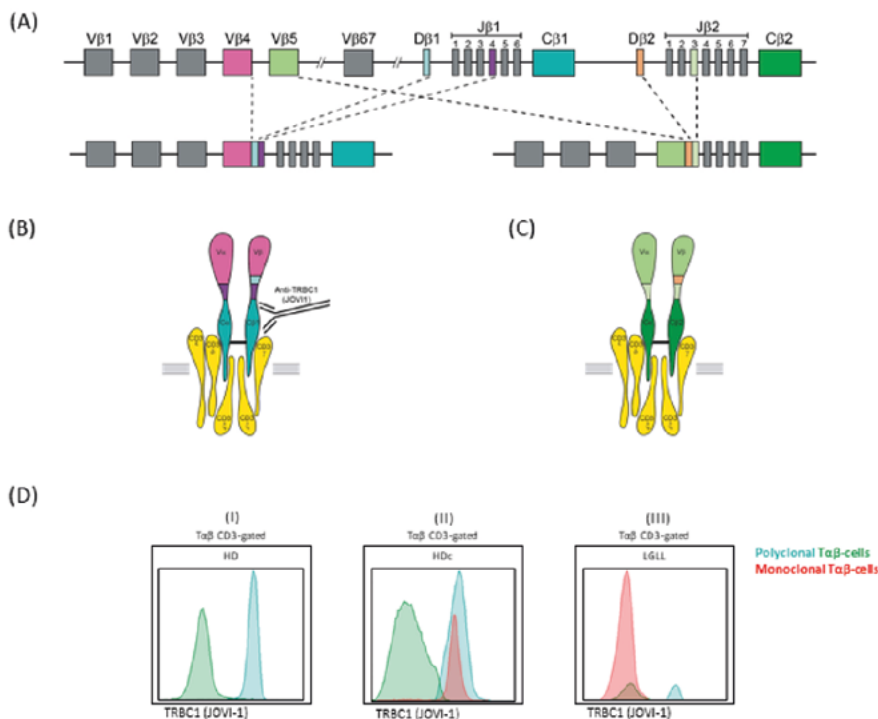
(i.e., PCR), were still missing at the beginning of our study. Therefore, we aimed to optimize the flow cytometric method for routine use of anti-TRBC1 to assess T-cell clonality in a fast and robust manner, and to validate it in a large series of normal and pathological samples, including T-large granular lymphocyte leukemia (T-LGLL) cases.

Optimization and validation of the TRBC1-FCM protocol approach for detecting clonal T $\alpha\beta$ cells

The potential steric hinderance between surface membrane CD3 and TRBC1 was tested in paired

aliquots of 11 blood samples from healthy donors (HD) under four different staining conditions [1]: (a) staining with TRBC1 only; and with both CD3 and anti-TRBC1 reagents, where CD3 was added; (b) 10 min after the anti-TRBC1 reagent; (c) simultaneously or (d) 10 min before TRBC1. We showed that TRBC1 labeling significantly improved in the presence of CD3, and that the best resolution to accurately identify TRBC1+ cells was achieved by adding the CD3 antibody either simultaneously or after TRBC1, but not before [1]. Further confirmation of mutually exclusive TRBC1 vs. TRBC2 gene usage in different

Figure 1. Schematic representation of TRB gene rearrangement and interpretation of the TRBC1 antibody (JOVI-1 clone)-based flow cytometry approach: (A) Mutually exclusive TRBC selection during TRB gene rearrangement in the thymus; (B,C) Representation of the two resulting TRB complex structures, composed of either the TRBC1 (B) or the TRBC2 (C) proteins, and specific binding of the anti-TRBC1 antibody to TRBC1 but not to TRBC2; (D) Illustrative histograms of TRBC1 staining of blood T $\alpha\beta$ -cells from: (I) one representative adult HD, showing the bimodal TRBC1 expression pattern, typical of polyclonal T $\alpha\beta$ -cells (TRBC1+ in light blue and TRBC1- in green); (II) one HDc showing a minor TRBC1+ (clonal) T $\alpha\beta$ -cell population (in red), among a majority of polyclonal T $\alpha\beta$ -cells; and (III) one LGLL case with a major population of TRBC1- monoclonal T $\alpha\beta$ -cells (in red) with a minor background of polyclonal T $\alpha\beta$ -cells. Monoclonal T-cells were selected by the presence of a phenotypic aberrancy and/or expression of a single TCRV β family, both in HDc (e.g., CD8+TCRV β 16+) and in LGLL (e.g., CD8+CD279++) cases. Abbreviations (alphabetical order): HD, healthy donor; HDc, healthy donor with a small T $\alpha\beta$ -cell clone in blood; LGLL, large granular lymphocytic leukemia.



From: Fig 1 Muñoz-García N, et al. Cancers (Basel). 2021 Aug 30;13(17):4379 [1]

populations of Tαβ-cells with a TRBC1-positive vs. TRBC1-negative phenotype was assessed in genomic DNA extracted from 95 FACS-sorted Tαβ+ cell populations -collected from HD and patients with confirmed T-CLPD-; as expected, purified TRBC1+ and TRBC1- Tαβ-cells rearranged TRBJ1 in 44/47 (94%) and TRBJ1+TRBJ2 in 48 of 48 (100%) populations, respectively, confirming the high specificity of the TRBC1-FCM assay.

Analysis of the TRBC1+/TRBC1- ratio in distinct subsets of polyclonal (normal and reactive) Tαβ-cells according to the Tαβ-cell lineage (TCD4+, TCD8+, Tαβ double positive and double negative cells), the TCR-Vβ family repertoire and the maturational stage (naïve, central memory, effector memory and effector cells)

Here we provide TRBC1+/TRBC1- ratios within the different Tαβ-cell subsets (TCD4+, TCD8+, Tαβ double positive and double negative cells) as reference for polyclonal cells. The percentage of TRBC1+ cells and the TRBC1+/TRBC1- ratio of 65 HD plus 18 reactive lymphocytosis was calculated and used to derive normal range values for polyclonal (normal and reactive) cells, which are specified in Table 1. Importantly, we also calculated ranges defined by the mean ± 3 standard deviations, which define intervals where 99.7% of TRBC1+/TRBC1- ratios from polyclonal cells fall, to provide reference cut-

off values for defining monoclonal vs. polyclonal Tαβ-cell profiles (Tabla 1).

We also analyzed the TRBC1+/TRBC1- ratios within the different TCR-Vβ families (stained with the IOTest® Beta Mark TCRVβ Repertoire Kit) and for all the 24 TCR-Vβ families identified with the kit, a bimodal pattern of TRBC1 expression profile was found. Accordingly, despite different median TRBC1+/TRBC1- ratios were found among cells expressing each of the TCR-Vβ families (especially in reactive cases), TRBC1 expression appeared to be independent of the specific TCRVβ family expressed among HD, as well as reactive lymphocytosis patients, since a polytypic (bimodal) pattern was found for all families.

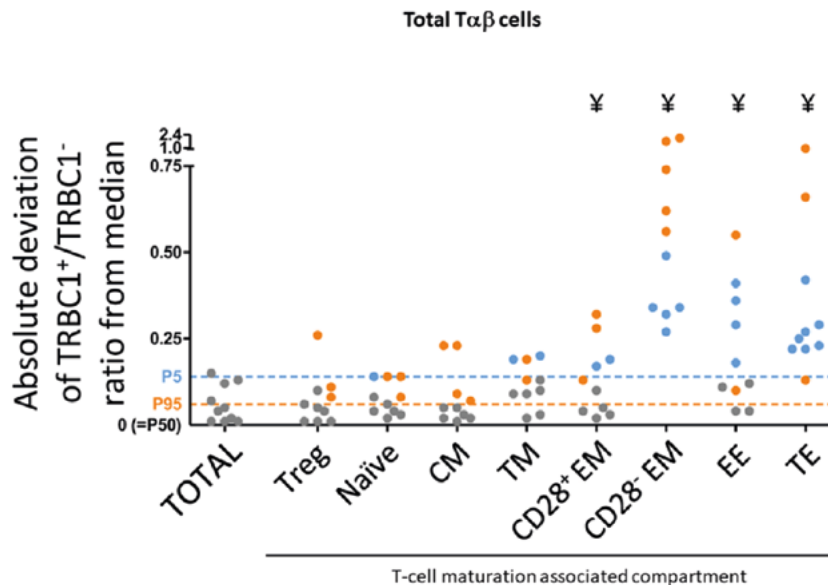
Further, we investigated the TRBC1+/TRBC1- ratio distribution within different maturation-associated compartments of Tαβ-cells from a subgroup of 10 adult HD (Figure 2). Our results showed that at earlier maturation stages (i.e., naïve, central memory and transitional memory Tαβ-cells) most samples were within the 5th and 95th percentiles observed for the total population of Tαβ-cells in normal/reactive blood. In contrast, at the more mature stages of effector memory, early effector and terminal effector Tαβ-cells, a statistically significant number of cases were outside the normal (5th and 95th percentile) range observed for total Tαβ-cells (i.e., more dispersed TRBC1+/TRBC1- ratios) (Figure 2)^[1].

TABLE 1. Ranges for polyclonal (normal and reactive) total Tαβ-cells and their major Tαβ-cell populations in blood (n=83) as defined by the mean percentage of TRBC1+ cells and the mean TRBC1+/TRBC1- ratio ± 3 standard deviations (3 SD).

Tαβ-cell subset	% TRBC1+ cells*		TRBC1+/TRBC1- ratio		Probability (%) of finding a clonal Tαβ expansion when TRBC1+/TRBC1- ratio is outside the range mean ± 3 SD (P-value)
	Mean ± 1 SD	Range (Mean ± 3 SD)	Mean ± 1 SD	Range (Mean ± 3 SD)	
Tαβ cells	40 ± 6.7	20–60	0.66 ± 0.071	0.25–1.4	99.73% (<0.001)
Tαβ CD4+	43 ± 6.3	24–62	0.75 ± 0.067	0.31–1.6	
Tαβ CD8+	35 ± 8.8	8.3–61	0.53 ± 0.096	0.091–1.6	
Tαβ DP	36 ± 12	1.6–71	0.57 ± 0.13	0.016–2.5	
Tαβ DN	29 ± 10	0-61	0.41 ± 0.12	0–1.5	

Abbreviations (alphabetical order): DN, doble negative; DP, double positive; PB, peripheral blood; SD, standard deviation; TR, T-cell receptor [1 Muñoz-García N, et al. Cancers (Basel). 2021 Aug 30;13(17):4379].

FIGURE 2. TRBC1+/TRBC1– ratio of normal total Tαβ-cells according to their maturation stage. TRBC1+/TRBC1– ratio observed among normal Tαβ-cells from 10 adult healthy donors, distributed into different maturation-associated compartments, represented both in individual ratio values per maturation stage. Dots correspond to results from individual experiments, while the notched box represent 25th and 75th percentile values, lines inside the box correspond to median values (50th percentile) and whiskers represent minimum and maximum values. The continuous horizontal and dotted lines that cover the entire graph correspond to median values (percentile 50) and both the 5th and 95th percentiles (P5 and P95), respectively. Cases below P5 are depicted in blue, while cases above P95 are colored as orange dots. $\text{P} < 0.05$ vs. total Tαβ-cells.



Abbreviations (alphabetical order): CM, central memory; EE, early effector; EM, effector memory; TE, terminal effector; TM, transitional memory; Treg, regulatory T-cells.

From: Fig 3B Muñoz-García N, et al. *Cancers* (Basel). 2021 Aug 30;13(17):4379 [1]

Validation of the TRBC1-FCM approach for detecting clonal Tαβ cells through comparison with the reference TCR-Vβ-FCM and/or molecular techniques for assessment of Tαβ-cell clonality

Upon comparing the TRBC1-FCM assay with the reference TCRVβ-FCM and/or molecular techniques for assessment of Tαβ-cell clonality, concordant results were found in 112 of 117 cases (96%). Concordant cases corresponded to 21 of 24 poly/oligoclonal cases (87%) that showed a polytypic TRBC1 profile by FCM and 91 of 93 monoclonal samples (98%) that displayed a monotypic TRBC1-FCM pattern ($p < 0.0001$). There were only five of 117 discrepant cases (4.3%), either because cases that were classified as poly/oligoclonal by PCR showed a monotypic pattern of TRBC1 ($n=3$) or because monoclonal cases by PCR showed a polytypic TRBC1 pattern ($n=2$).

Evaluation of the analytical sensitivity of the TRBC1-FCM approach for detection of progressively low numbers of clonal Tαβ cells

Serial dilution experiments ($n=8$ blood samples) of clonal Tαβ-cells in normal leukocytes, performed both directly and *in silico* showed a high degree of correlation between the percentage of clonal Tαβ-cells identified among cells that displayed an aberrant/suspicious phenotype by monotypic expression of TRBC1 vs. expression of a specific TCRVβ region ($R^2 = 0.966$; $p < 0.001$) with a sensitivity of at least 10^{-4} in seven of eight (88%) dilutional experiments. Further identification of clonal Tαβ-cells based on both the pattern of expression of TRBC1 and a specific TCRVβ family (vs. TRBC1 alone) showed a slightly improved correlation ($R^2 = 0.999$; $p < 0.0001$), with a sensitivity of at least 10^{-4} in eight of eight experiments.

Validation of the TRBC1-FCM approach to assess Tαβ-cell clonality in Tαβ-large granular lymphocytic leukemia (T-LGLL)

Since we had observed for the first time that the more mature polyclonal Tαβ large granular lymphocytes (Tαβ-LGL) show broader TRBC1⁺/TRBC1⁻ ratios (vs. total Tαβ cells) [1], we further aimed to validate the utility of this assay specifically for the diagnosis of T-cell clonality of T-LGLL, taken into consideration that most T-LGLL derive from effector memory and particularly terminal effector cells (i.e., large granular lymphocytes, LGL). For this purpose, we compared the distribution and absolute counts of TRBC1⁺ and TRBC1⁻ Tαβ LGL in blood containing polyclonal (n=25) vs. clonal (n=29) LGL. Our results showed that TRBC1-FCM assay is also a fast and easy method for detecting T-cell clonality in T-LGLL based on altered (increased or decreased) percentages of TRBC1⁺ Tαβ cells of LGL suspected of T-LGLL presenting with lymphocytosis, whereas in the absence of lymphocytosis (or in TαβCD4-LGLL), the detection of increased absolute cell-

counts of more precisely defined subpopulations of T-LGL expressing individual TCRVβ families would be required to detect clonal Tαβ cells with the TRBC1-FCM assay [7].

CONCLUSIONS

Our results support implementation of the optimized TRBC1-FCM approach as a fast, simple, cost-effective and accurate method for assessing T-cell clonality, and at the same time it shows a high specificity (96% of concordance with the gold standard for assessing T-cell clonality) and sensitivity (of at least 10-4, once used in combination with tumor-associated aberrant immunophenotypes) for detection of monoclonal Tαβ-cells in patients suspicious of T-CLPD, including those with T-LGLL. Therefore, appropriate integration of the TRBC1/CD3 reagents into comprehensive lymphocyte screening panels for the diagnostic work-up of patients presenting with lymphocytosis is strongly recommended, as well as into the current T-CLPD classification and measurable/minimal residual disease (MRD) monitoring panels.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Muñoz-García N, Lima M, Villamor N, et al. Anti-TRBC1 Antibody-Based Flow Cytometric Detection of T-Cell Clonality: Standardization of Sample Preparation and Diagnostic Implementation. *Cancers (Basel)* 2021; 13:4379.
- Tembhare P, Yuan CM, Xi L, Morris JC, et al. Flow cytometric immunophenotypic assessment of T-cell clonality by Vβ repertoire analysis: detection of T-cell clonality at diagnosis and monitoring of minimal residual disease following therapy. *Am J Clin Pathol* 2011; 135:890-900.
- Langerak AW, Groenen PJ, Brüggemann M, et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia* 2012; 26:2159-2171.
- Novikov ND, Griffin GK, Dudley G, et al. Utility of a Simple and Robust Flow Cytometry Assay for Rapid Clonality Testing in Mature Peripheral T-Cell Lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2019; 151:494-503.
- Shi M, Jevremovic D, Otteson GE, et al. Single Antibody Detection of T-Cell Receptor αβ Clonality by Flow Cytometry Rapidly Identifies Mature T-Cell Neoplasms and Monotypic Small CD8-Positive Subsets of Uncertain Significance. *Cytometry B Clin Cytom* 2020; 98:99-107.
- Horna P, Shi M, Olteanu H, Johansson U. Emerging Role of T-cell Receptor Constant β Chain-1 (TRBC1) Expression in the Flow Cytometric Diagnosis of T-cell Malignancies. *Int J Mol Sci* 2021; 22:1817.
- Muñoz-García N, Morán-Plata FJ, Villamor N, et al. High-Sensitive TRBC1-Based Flow Cytometric Assessment of T-Cell Clonality in Tαβ-Large Granular Lymphocytic Leukemia. *Cancers (Basel)* 2022; 14:408.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Rol del trasplante en pacientes con síndrome de Down portadores de una leucemia aguda

Acute Lymphoblastic Leukemia in pediatric patient with Down Syndrome. Role of stem cell transplantation

Makiya, Monica

Hospital Italiano de Buenos Aires

monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar



**LEUCEMIA AGUDA
EN PACIENTES CON
SINDROME DE DOWN**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 59-62
Noviembre 2022

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda,
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas,
Síndrome de Down.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia,
hematopoietic stem cell transplant,
Down syndrome.

Aunque se ha logrado un progreso significativo en el tratamiento de leucemias agudas en niños con síndrome de Down (SD), aun los resultados siguen siendo inferiores que en pacientes sin SD. Antes de la década de 1980, los niños con SD y leucemias mieloblásticas agudas (LMA) no recibían tratamiento suficiente, lo que provocaba una alta tasa de fracaso del tratamiento^[1]. Posteriormente, los pacientes con MLA -DS se registraron en los protocolos utilizados para la LMA sin DS. El aumento de la supervivencia fue evidente, con tasas más bajas de fracaso de la inducción y recaída; sin embargo, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue más frecuente, lo que resultó en la adaptación del protocolo para reducir la dosis de quimioterapia o prolongar el intervalo entre los ciclos^[2]. La disminución de la intensidad de tratamiento resultó en una supervivencia libre de eventos significativamente menor^[3] con una mayor cantidad de leucemias recaídas. La experiencia en

leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue similar. Los resultados de la leucemia recidivante/refractaria en niños con síndrome de Down son extremadamente malos^[4]. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha asociado con altas tasas de recaída y mortalidad relacionada con el tratamiento en niños con síndrome de Down^[5, 6].

Trasplante de pacientes con SD portadores de una LMA

Los datos sobre los resultados del trasplante alogénico en niños con síndrome de Down y LMA son escasos y contradictorios. Los primeros informes enfatizan la mortalidad relacionada con el tratamiento como la principal barrera; una serie de casos reciente apunta a una recaída posterior al trasplante. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es una parte integral del tratamiento de la LMA de alto riesgo en niños y adolescentes. La SLE para la

LMA pediátrica después de un TCH oscila entre el 40 % y el 60 %, y varía según el donante y la fuente del injerto^[7]. Para los pacientes con SD el papel de TCPH sigue sin estar claro. La LMA en el SD se caracteriza por una edad temprana de inicio, mutaciones somáticas del factor de transcripción hematopoyético GATA1 y excelentes resultados con quimioterapia (SLE 80%) debido a la mayor sensibilidad a los fármacos de los blastos de SD-LMA. En consecuencia, el TCPH normalmente no se considera en la primera remisión.

Se realizó un primer análisis de pares emparejados 28 pacientes con DS-AML,^[5] 7 pacientes fueron excluidos del análisis emparejado. Veintiún casos se emparejaron con 80 controles de una población de 746 controles: 18 pares emparejados 1:4, 2 pares emparejados 1:3 y 1 par emparejado 1:2. Todos los pacientes incluidos en el análisis de pares emparejados recibieron un régimen de acondicionamiento de trasplante mieloablato. La fuente fue el registro del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) entre 2000 y 2009.

Estos datos sugieren que los pacientes LMA-SD tienen mayor MRT y mayor incidencia acumulada de recaídas (IAR). Si bien una reducción de la toxicidad es deseable, los datos destacan la importancia de la recurrencia de la leucemia como una de las principales causas del fracaso del tratamiento. Por lo tanto, la decisión de ofrecer un trasplante para estos pacientes debe considerar ese riesgo. Una estrategia para mejorar la supervivencia podría centrarse en seleccionar cuidadosamente a los candidatos a trasplante, como aquellos en remisión morfológica y MRD negativos.

El grupo japonés realizó un análisis retrospectivo del resultado del HSCT alogénico en 15 pacientes con LMA y SD.^[8] 10 pacientes recibieron tratamiento acondicionante mielosupresor (MAC): 7 basados en Busulfan y 3 en radioterapia corporal total y 5 régimen de intensidad reducida (RIC): fludarabine, melfalam. Los cinco pacientes trasplantados con acondicionamiento de intensidad reducida (4 en remisión completa (RC) y 1 en no RC) tuvieron una tasa de supervivencia significativamente mejor que los 10 pacientes trasplantados con acondicionamiento convencional (4 en RC y 6 en no RC) (SLE a 3 años (intervalo de confianza del 95 %): 80,0 % (20,4–96,9 %) frente a 10,0 % (0,6–35,8 %), $P = 0,039$). Este análisis mostró que el régimen RIC

tuvo un efecto positivo en la supervivencia en pacientes con SD-LMA. De los cinco pacientes que recibieron el régimen RIC, uno murió por falla del injerto asociado a una dosis de melfalan de 40 mg/m², el resto recibió 120-180 mg/m².

Trasplante de pacientes con SD portadores de una LLA

El TCPH en la LLA es mandatorio en las recaídas de alto riesgo y en algunos tipos de LLA de alto riesgo genético en 1° RC.

Sin embargo, el rol del TCPH en pacientes SD-LLA no está tan claro, ya que una elevada MRT se ha observado en esta población.

Entre 2000 y 2009, un total de 5.753 TCPH alogénicos fueron informados a CIBMTR, 27 pacientes eran portadores de SD-LLA (<1%)^[6].

Setenta y ocho por ciento de los receptores recibieron acondicionamiento mieloablato que incluyó irradiación corporal total (TBI).

Todos los pacientes recibieron ciclosporina o tacrolimus como profilaxis de GVHD alrededor de un tercio recibieron metotrexato. El seguimiento medio fue de 3 años.

la incidencia acumulada de MRT fue del 22%: 3 pacientes fallecieron por infección, 1 por EICH, 1 por insuficiencia orgánica y el paciente restante de una neoplasia secundaria. La incidencia acumulada de recaída fue del 54% a los 3 años.

Solo 9 de 27 (33%) pacientes con SD-LLA permanecieron vivos y libres de enfermedad después del TCH.

Un gran análisis retrospectivo multinacional (n = 653) realizado por el consorcio de Ponte di Legno, encontró que más del 99% de la LLA en niños con SD tenían un fenotipo precursor B y que la probabilidad de supervivencia libre de eventos y global fue inferior a la de los niños sin SD.^[9]

Una mayor incidencia acumulada de recaída a los 8 años (26 % ± 2 % frente a 15 % ± 1 %, $p < 0,001$) y mortalidad relacionada con el tratamiento a los 2 años (7 % ± 1 % frente a 2,0 % ± <1 %, $P < 0,0001$). La SLE a 8 años es más baja en SD-LLA (64 % ± 2 % frente a 81 % ± 2 %, $P < 0,0001$) y supervivencia global (74 % ± 2 % frente a 89 % ± 1 %, $p < 0,0001$).

En total, 18 (2,8%) de los pacientes con SD-LLA recibieron un TCPH: 3 en 1°RC y 15 en CR2. De estos pacientes, 6 están vivos en RC continua y 12 pacientes fallecieron (1 enfermedad de injerto contra

huésped, 1 evento tóxico no infeccioso, 1 infección y 9 recaídas).

La causa principal del fracaso del tratamiento fue un aumento del riesgo de 3,5 a 10 veces de mortalidad relacionada con el tratamiento, principalmente debido a infecciones,^[10] mientras que los efectos tardíos del tratamiento no parecen ser más frecuentes^[11].

La mortalidad excesiva relacionada con el tratamiento de los niños con síndrome de Down sigue siendo un desafío incluso en los ensayos contemporáneos de LLA y se exagera enormemente cuando los niños con síndrome de Down son tratados con quimioterapia de rescate intensificada para la LLA recidivante.^[12] Además, la recaída es casi el doble de frecuente en niños con SD.

Los resultados del TCPH son insatisfactorios en niños con síndrome de Down: supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años 24%^[6] en gran parte debido a una alta frecuencia de recaída post-trasplante y mortalidad relacionada con infecciones (MRI). Acondicionamientos intensivos parecieran ser necesarios, pero no factibles para este grupo.

Por lo tanto, el uso de agentes dirigidos es particularmente convincente, para evitar el alto riesgo de MRI asociado con mielo supresores convencionales y quimioterapia inmunosupresora para la LLA.

Sin embargo, los niños con DS están excluidos de muchos estudios de agentes antileucémicos e inmunoterapias en investigación. Algunas excepciones existen, como la elegibilidad de los pacientes con síndrome de Down para un estudio de recaída de Blinatumomab realizado por el International BFM Study Group (NCT01802814), y para un estudio de fase 2 del COG de inotuzumab ozogamicin en pacientes con B-ALL recaída o refractaria (NCT02981628).

En la búsqueda de un tratamiento para la LLA más eficaz y menos tóxico para niños con síndrome de Down, las células CAR-T están emergiendo como una opción particularmente atractiva para los niños con SD.

El perfil de eventos adversos incluye el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad transitoria, pero evita la MRI alta asociada con la quimioterapia intensiva en niños con SD.

Cabe destacar que los primeros informes de los niños con SD elegibles para estudios de células CAR-T (NCT02435849), indican que ni la eficacia ni el perfil de toxicidad difieren de los niños sin SD.^[13]

Idealmente, construcciones específicas que permitan una larga persistencia de las células CAR-T podrían obviar la necesidad de un TCPH posterior. La cuestión de si la terapia CAR-T puede proporcionar una remisión sostenida y duradera, en lugar de servir como un puente para el trasplante, es importante para estudios futuros, especialmente en pacientes con SD debido al riesgo elevado de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento en enfermedad recidivante.

Como se discutió anteriormente, los niños con síndrome de Down han sido excluidos de la elegibilidad para muchos estudios de fase I y II de agentes antileucémicos. Este enfoque se ha justificado por las preocupaciones de los investigadores y los patrocinadores de los estudios acerca de poner en peligro el desarrollo de fármacos debido a eventos adversos graves en un subgrupo de pacientes con un riesgo elevado de toxicidad. Como resultado, las familias y los profesionales a menudo enfrentan los desafíos de esperar el informe de los resultados en niños sin síndrome de Down, confiando en casos anecdóticos sobre el uso de un recurso en pacientes con SD fuera de un ensayo clínico.

Los participantes del Consorcio de Ponte di Legno, acordaron que se requería un nuevo pensamiento para abordar las preocupaciones válidas de los diseñadores de ensayos, los patrocinadores del estudio, las familias de los pacientes y sus médicos.

Aunque los participantes coincidieron en que existen claros beneficios de la inclusión de pacientes con SD en estudios fase I/II, también afirmaron la importancia de una evaluación juiciosa de

los perfiles de toxicidad de nuevos agentes para decidir sobre candidatos adecuados

en niños con SD. Específicamente, los agentes que agravarían

efectos adversos ya comunes y severos en niños con síndrome de Down tales como la mucositis

debe evitarse, mientras que las inmunoterapias que carecen de la

toxicidades infecciosas graves de la quimioterapia convencional deben ser

priorizadas. Cualquier paso hacia la inclusión de niños con SD en estudios fase I/II

requerirán discusión y acuerdo con los patrocinadores del estudio en

la industria farmacéutica, se requiere de una colaboración multinacional para desarrollar enfoques

innovadores con el fin de mejorar los deplorables resultados en recaídas de pacientes con DS.

Se evaluó la seguridad de Tisagenlecleucel en 16 pacientes con SD-LLA en dos ensayos de fase 2 (ELIANA [NCT02435849], ENSIGN [NCT02228096]) y un protocolo de acceso administrado de fase 3b (B2001X [NCT03123939]).^[13]

Los pacientes tenían entre 5 y 22 años, una mediana de dos líneas de terapia previas (rango, 1-4) y cuatro (25 %) tenían TCPH previos.

Catorce de 16 pacientes (88%) lograron una RC o RC con recuperación incompleta del hemograma (CRi); 12 de 14 (86 %) con CR/CRi fueron negativos para la enfermedad residual mínima.

Con una mediana de seguimiento de 13,2 meses

(rango, 0,5-49,3 meses), seis pacientes (43 %) recaeron entre 80 y 721 días después de la infusión.

Las remisiones en curso en nueve pacientes oscilaron entre 6 y 48 meses. El 44 % experimentó síndrome de liberación de citoquinas de grado 3/4 y el 13 % experimentó eventos neurológicos de grado 3/4. Se produjeron citopenias prolongadas de grado 3/4 en el 44 % de los pacientes. No se observaron infecciones de grado 3/4. La expansión de Tisagenlecleucel y la persistencia a largo plazo fueron consistentes con los informes anteriores. Comparable a los pacientes con LLA sin SD, Tisagenlecleucel produjo altas tasas de remisión, efectos secundarios manejables y resultados prometedores a largo plazo en pacientes pediátricos/adultos jóvenes con SD-LLA.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Shah, A., et al., Leukaemia survival trends in children with Down's syndrome in Great Britain, 1971-2000: a population-based study. *J Epidemiol Community Health*, 2010. 64(7): p. 604-9.
2. Caldwell, J.T., Y. Ge, and J.W. Taub, Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Expert Rev Hematol*, 2014. 7(6): p. 831-40.
3. Hitzler, J.K., et al., High-dose cytarabine is indispensable for the survival of children with myeloid leukemia of down syndrome despite negative minimal residual disease post-induction. *Blood*, 2019. 134: p. 118.
4. Taub, J.W., et al., Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood*, 2017. 129(25): p. 3304-3313.
5. Hitzler, J.K., et al., Outcome of transplantation for acute myelogenous leukemia in children with Down syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(6): p. 893-7.
6. Hitzler, J.K., et al., Outcome of transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(6): p. 1126-8.
7. Shaw, P.J., et al., Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood*, 2010. 116(19): p. 4007-15.
8. Muramatsu, H., et al., Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(5): p. 925-7.
9. Buitenkamp, T.D., et al., Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*, 2014. 123(1): p. 70-7.
10. O'Connor, D., et al., Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*, 2014. 124(7): p. 1056-61.
11. Vonasek, J., et al., Late mortality and morbidity among long-term leukemia survivors with Down syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, 2018. 65(9): p. e27249.
12. Meyr, F., et al., Outcomes of treatment for relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol*, 2013. 162(1): p. 98-106.
13. Laetsch, T.W., et al., Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2022. 36(6): p. 1508-1515.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Rol del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante haploidentico TCPH DH en las leucemias agudas pediátricas: experiencia de tres centros

Role of hematopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor (hsct hd) in acute pediatric leukemia: experience of three centers

Drelichman, G^{1,2,3}; Fernández Escobar, N^{1,2,3}; Soberón, B¹; Detoni, D¹; López E¹; Ferraro, C¹; Saa, G²; Endara, A²; Trentadue, J²; Castro, M³; Cairnie, A³; Jaimovich, G^{2,3}

¹ Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

² Fundación Favaloro

³ Sanatorio Anchorena

drgdrelichman@yahoo.com.ar



**ROL DEL
TRASPLANTE
HAPLOIDENTICO
EN LAS LEUCEMIAS
AGUDAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 63-71
Noviembre 2022

Palabras claves: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante haploidentico;
Leucemias agudas pediátricas;
Depleción de células T alorreactivas in vivo utilizando ciclofosfamida post TCPH.

Keywords: Haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation;
Pediatric acute leukemias;
Depletion of alloreactive T cells in vivo using post-HSCT cyclophosphamide.

Introducción

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el tratamiento de elección para una variedad de enfermedades oncológicas y no oncológicas. Para las leucemias agudas de la edad pediátrica de alto riesgo o las que presentan recaídas tempranas, el tratamiento de elección es el TCPH de hermano con antígenos leucocitarios (HLA) compatible. Sin embargo, solo el 25% de los pacientes cuentan con un donante compatible. El TCPH de donante no relacionado es otra opción terapéutica

que en los últimos años se ha estandarizado logrando muy buena sobrevida libre de enfermedad (SLE) y una controlable mortalidad relacionada al trasplante (MRT). La dificultad que presenta este tipo de TCPH está en la búsqueda del donante adecuado que en parte depende del origen étnico siendo las posibilidades del 16% entre los autóctonos sudamericanos o centroamericanos hasta 75% entre las personas con ascendencia europea. Por otra parte, si bien en la actualidad se han acortado los tiempos del proceso de búsqueda, este sigue siendo prolongado

(> 3 meses) y no todos los pacientes están en condiciones de tolerar dicha demora ¹.

El TCPH de donante haploidentico (TCPH DH) tiene ventajas como permitir una disponibilidad casi inmediata y universal de donantes familiares, un menor costo y su fácil accesibilidad ampliando así, las opciones curativas para pacientes con leucemias agudas de alto riesgo que deban ser sometidos al procedimiento en forma perentoria. La principal desventaja de este tipo de TCPH es la alorreactividad de las células T del donante ocasionando mayor incidencia de enfermedad injerto Vs huésped (EICH), falla de engraftment y recuperación inmune tardía. En los últimos años, varias estrategias contribuyeron a disminuir las complicaciones relacionadas a este tipo de trasplante como una mejor profilaxis para el EICH (tacrolimus +micofenolato (día + 5), el seguimiento por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para Citomegalovirus (CMV) y Epstein Baar (EBV). Las dos estrategias más importantes y extendidas para atenuar la aparición de EICH son: A) la manipulación ex vivo de las células T del donante utilizando una sofisticada metodología que permite disminuir subconjuntos de células inmunitarias que causan EICH como las TCRαβ, depleción de CD45 RA+, CD19+ teniendo como objetivo fundamental mantener un subconjunto de células que proporcionan efecto de injerto contra leucemia como las células T TCR γ δ, las células NK, monocitos y células dendríticas que promueven la pronta la reconstitución inmune. B) Una plataforma técnicamente más simple es la depleción de células T alorreactivas in vivo utilizando ciclofosfamida

(CFM) post TCPH ^{2,3}. En Argentina se realizan 1000 y 1200 TCPH por año de los cuales entre 100 y 120 (7-8%) son TCPH no relacionados y haploidenticos.

El objetivo de nuestro trabajo es presentar la experiencia de 3 centros en TCPH DH en pacientes pediátricos con leucemias agudas utilizando depleción de células T alorreactivas in vivo con CFM post TCPH.

MATERIAL Y METODOS

Desde septiembre del 2015 se realizaron en los tres centros 51 TCPH DH: 41 (80%) por hemopatías malignas y 10 (20%) por trastornos no malignas.

De las enfermedades malignas se evaluaron en forma retrospectiva 37 pacientes con leucemias agudas: 28 LLA y 9 LMA. Se analizaron los anticuerpos anti-HLA IgG clase I y II en todos los receptores por técnica en fase solida utilizando metodología lumines siendo negativos en 34 pacientes (92%) y positivo débil no especifico en 3 pacientes (8%). **LLA:** N: 28. Status de la enfermedad al TCPH: 1era remisión completa (RC): 4 (14%); 2da RC: 20 (72%); 3era RC: 4 (14%). X de edad al TCPH DH 9.9 años (r: 4-16). Fenotipo: pre B: 23 (82% y T: 5 (18%). Sexo: masculino n: 19 (68%), femenino: n: 9 (32%). Grupo ABO y factor Rh receptor/donante: Isogrupo-Isofactor 23 (82%), Incompatibilidad mayor: 5 (18%). Status de CMV: donante /receptor: +/+ : n: 25 (89%); +/- : n: 2 (7%); -/+ : N:1 (4%). **LMA:** n 9 pacientes. Status de la enfermedad al TCPH: 2da RC: 9 (100%) X de edad al TCPH DH 10.6 años (r: 3-15). FAB: M2: 1 (11%); M3: 1 (11%); M4: 4 (45%); M5: 3 (34%). Sexo: masculino n: 5 (56%), femenino: n: 4 (44%).

Tabla 1. diagnóstico de pacientes sometidos a TCPH DH

ENFERMEDADES MALIGNAS	N PACIENTES
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)	28 (69%)
LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA (LMA)	9 (22%)
LINFOMA T LEUCEMIZADO	2 (5%)
LEUCEMIA MIELOMONOCITICA JUVENIL	1 (2%)
MIELODISPLASIA (MDS)	1 (2%)
TOTAL, ONCOLOGICOS	41 (80%)
ENFERMRDADES NO MALIGNAS	N PACIENTES
ANEMIA APLASTICA SEVERA	4
INMUNODEFICIENCIAS	6
TOTAL	10 (20%)

Grupo y factor receptor /donante: Isogrupo-Isosfactor 9 (100%). Status de CMV: donante /receptor: +/+ : n: 25 (89%); +/-: n: 2 (7%); -/+ : n:1 (4%).

SELECCIÓN DEL DONANTE Y FUENTES DE CPH

Los donantes fueron seleccionados en función de la disponibilidad y preferencia entre los familiares de primer grado. Para definir la preferencia de selección del donante utilizamos los siguientes criterios: 1. Compartir un haplotipo con el donante 2. Anticuerpos anti-HLA negativos o si son positivos inespecíficos 3. isogrupo – isosfactor 4. Status de CMV y EBV machado con el receptor 5. si el donante es un hermano: relación peso donante/receptor adecuada. Para los pacientes con diagnóstico de LLA los donantes fueron: madre: n: 12 (43%), padre: n: 14 (50%) y hermano/a: n: 2 (7%). Para los pacientes con diagnóstico de LMA: madre: n: 4 (45%) y padre n: 5 (55%). Tanto para los pacientes con LLA como LMA la fuente más frecuente fue médula ósea (MO). LLA: MO: n:23 (82%), Sangre periférica (SP): n: 5 (18%). LMA: MO: n: 6 (67%), SP: n: 3 (33%).

PROFILAXIS ANTI- INFECCIOSA

Todos los pacientes recibieron la misma profilaxis anti- infecciosa. 1. **Profilaxis anti bacteriana** Desde el inicio de la neutropenia (< 1.000 PMN): Levofloxacina 500 mg cada 24 hs. La profilaxis antibacteriana vario en caso de colonización pre-TCPH por gérmenes multirresistentes. 2. **Profilaxis anti fúngica** dirigida a hongos filamentosos + cándida: Desde el inicio de la neutropenia (< 1.000 PMN): Voriconazol 200 mg cada 12 hs (monitoreo semanal para mantener nivel en 1-2 mcg/ml). E.V.: **2 a 12 años:** dosis de carga 9 mg/kg/dosis cada 12 hs por 2 dosis, dosis de mantenimiento 8 mg/kg cada 12 hs, dosis máxima 350 mg c/12 hs; > 12 años: dosis de carga: 6 mg/kg/dosis cada 12 hs por 2 dosis, dosis de mantenimiento: 4 mg/kg/dosis c/12 hs. V.O.: 2 a 12 años: 9 mg/kg/dosis c/12 hs; VO: > 12 años < 40 kg: 200 mg/dosis c/12 hs, durante 1 día luego 100 mg/. 3. **Profilaxis anti viral:** Desde el inicio de la neutropenia (< 1.000 PMN). Aciclovir: 800 mg VO 10 mg/kg/dosis cada 8 hs ó 250 mg/m²/dosis cada 8 hs

Monitoreo de CMV y EBV

Se realizó el monitoreo para cargas virales de CMV y EBV por PCR cuantitativa en forma semanal a partir del día +15 post- trasplante. La técnica de

detección utilizada para CMV y EBV fue en sangre entera (Abbott Real Time CMV/ EBV), resultado en UI/ml. Ante cualquier número de copias informada como positiva, si el paciente estaba internado, recibió Ganciclovir 5 mg /kg/ dosis cada 12 hrs por vía EV. Si el paciente estaba externado: Valganciclovir 15-18 mg/kg cada 12 horas) VO. Si presentaba neutropenia moderada (Neutrófilos < 1000) se indicó factores estimulantes (G-CSF) y se rotó a Foscarnet: 90mg/kg cada 12hrs EV.

REGIMEN CONDICIONANTE

LLA: Radioterapia Corporal Total (TBI) fraccionada 300 cGy/ dosis por 3 dosis (3 días: -7; - 6 y - 5). Total 900 cGy. Fludarabina 30 mg/m² (días -8 a -4). CFM 14.5 mg/kg (-3 y -2). MESNA 140% de la dosis de Cy (-6 y -5). **LMA:** Fludarabina 30 mg/m²/día x 5 días (-6 a -2). CFM 14.5 mg/kg/día x 2 días (-6 y -5). Busulfán: x 4 días (-5 a -2). El ajuste de dosis del Busulfan se realizó de acuerdo al peso: < 9 kg: 4 mg/kg/dosis; 9 a 16 Kg: 4. 8 mg/kg/dosis; 17 a 23 kg: 4.4 mg/kg/dosis; 24 a 34 Kg: 3.8 mg/kg/dosis y >34 kg: 3.2 mg/kg/ dosis.

PROFILAXIS PARA EL EICH: (DEPLECION DE CELULAS T IN VIVO)

Tanto para LLA y LMA: CFM 50 mg/kg (+3 y +4). MESNA 140% de la dosis de Cy (-6 y -5). Tacrolimus 0.04 mg/kg/día EV o 0.12 mg/ Kg/ día cada 12 hs (+5). Mofetil micofenolato 15 mg/kg/dosis VO cada 8 horas (+5) (dosis máxima 2 g/ día). Todos los `pacientes recibieron desde el día +5: G-CSF 5 mcg/kg/día EV (+5).

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo el sistema SPSS 22.0. Estimación de supervivencia: Método Kaplan–Meier (Valor de significancia p <0,05). Las variables cualitativas se expresan en frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresan como media, mediana, mínimo y máximo. Para el análisis univariado se evaluaron las tablas de contingencia mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

RESULTADOS

Analizamos retrospectivamente los resultados de 37 pacientes con leucemias agudas: 28 LLA y 9 LMA. Fuente de las CPH: MO: 29 (78%) y SP: 8 (22%) El

número de células CD34 × 106/kg infundidos: 5.05 (r: 1.88-8.1); la x de días para el engraftment de neutrófilos (> 500 PMN/ ml) 14.1 días (R: 13-26); la x de engraftment de plaquetas (> 20.000 ml) 18.7 días (r: 14-28) (tabla 2)

FALLA DE ENGRAFMENT, MRT, RECAIDA, SLE Y SOBREVIDA

Ningún paciente presentó falla de engraftment. 4 pacientes (11%) tuvieron MRT todos dentro del día + 30: 2 pacientes fallecieron por sepsis con falla multiorgánica: uno por neumonía viral por sincicial respiratorio y otro por adenovirus; 1 paciente presentó un tromboembolismo pulmonar secundario a la extracción de un catéter y 1 paciente por EICH hiperaguda. 11 pacientes (30%) presentaron recaída dentro del año post TCPH (x de 6.3 meses r: 3 -10 meses). Todos los pacientes que recidivaron fallecieron. Con una x de seguimiento de 25.8 meses (r: 11 - 208 meses) 22 pacientes (60%) están con SLE (figura 1)

Cuando comparamos la SLE entre los pacientes con LLA Vs LMA hallamos una tendencia con mejores resultados con los pacientes con LMA (SLE: LMA: 75% Vs LLA: 60%) (figura 2) con menor porcentaje de recaídas (LMA: 11% Vs LLA: 36%). Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas (P=0.47). La MRT fue más elevada en pacientes con LMA (22% Vs LLA (7%). Al comparar la sobrevida en pacientes con LLA de acuerdo al status de remisión los pacientes en 1era RC presentaron una significativa mejor SLE Vs los pacientes en 3 era RC (75% Vs. 25%) (P=: 0.001). Los pacientes en 2da RC presentaron una SLE del 67% (figura 3).

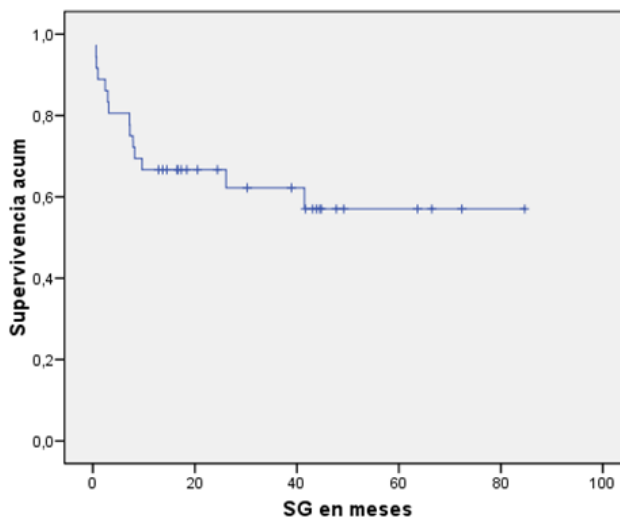
Citomegalovirus y EBV

Evaluamos el porcentaje de reactivación del CMV y EBV en los 37 pacientes con leucemia agudas que realizaron un TCPH DH (tabla 3): 24 pacientes (65%) presentaron durante su evolución PCR positivas para el CMV (x de número de copias 1234 (r: 233-4500 copias) dentro del día +100 (x 67 días (r:

Tabla 2. resultados de 37 pacientes con leucemias agudas pediátricas

TIPO DE LEUCEMIA	N PACIENTES	X DE CELULAS CD34 × 106/KG	ENGRAFMENT DE NEUTROFILOS (> 500 PMN)	ENGRAFMENT DE PLAQUETAS (> 20.000 mm ³)
LLA	28	5.2 (r: 1.88 - 8,1)	13.8 días (r: 13-24)	18 días (r: 14-26)
LMA	9	4.9 (r: 2 - 7.2)	14.5 días (r: 16-26)	19.5 días (r: 16-28)
TOTAL	37	5.05 (r: 1.88-8.1)	14.1 días (r: 13-26)	18.7 días (r: 14-28)

Figura 1. SLE de 37 pacientes con leucemia aguda en pediatría con TCPH DH



15-97 días). Ningun paciente desarrolló enfermedad por CMV y todos negativizaron la viremia en una x de 19 días de tratamiento(r: 14- 24 días). 12 pacientes (32%) presentaron detección positiva para EVB (número de copias 2300- 97.000) dentro del día +100 (x 58 días r: 39-89 días). 1 solo paciente (3.6%) con LLA desarrolló una enfermedad linfoproliferati-

va post trasplante (PTLD) al día +79 del TCPH DH tratado con anti CD20 con buena evolución.

EICH AGUDA Y CRONICA

19 pacientes (51%) presentaron EICH agudo (grado 1 y 2): 43%; (grado 3 y 4): 8%. x de comienzo de la sintomatología: 45 días (r: 21- 67 días). Todos

Figura 2. SLE en TCPH DH para LLA Vs LMA

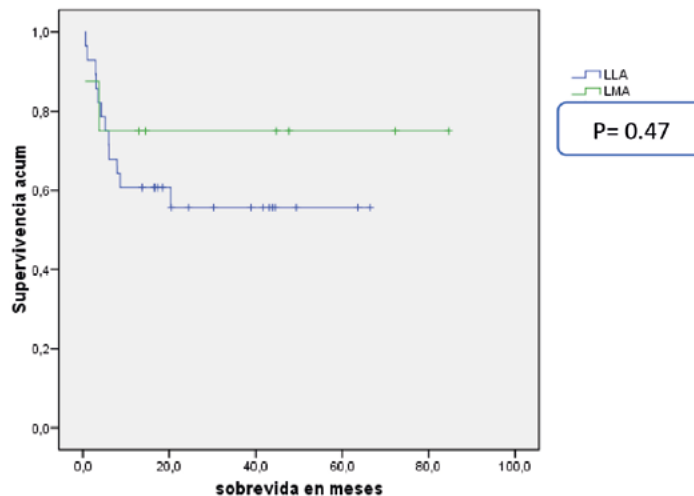


Figura 3. SLE de acuerdo al status de remisión al TCPH DH

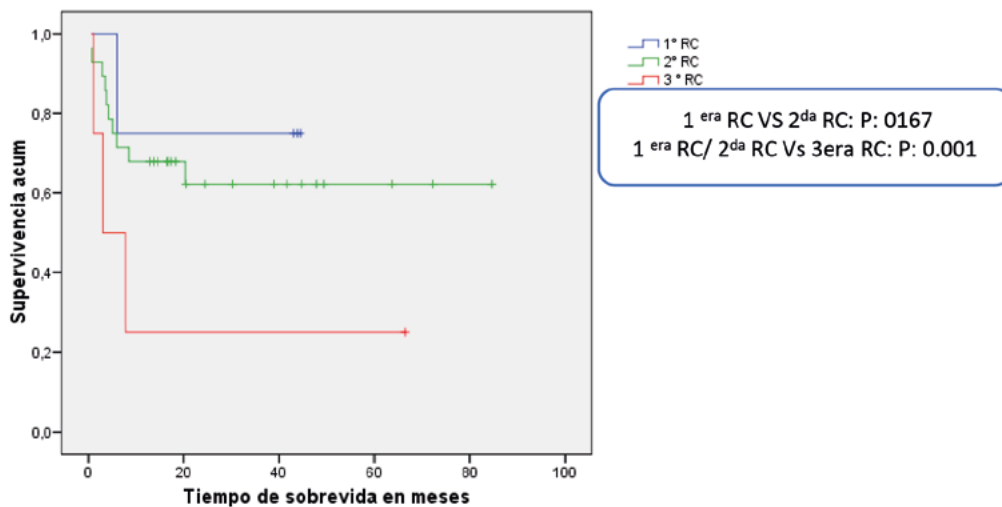


Tabla 3. TCPH DH: reactivación de CMV y EBV

TIPOS DE LEUCEMIAS	N PACIENTES	REACTIVACION DE CMV	ENFERMEDAD POR CMV	REACTIVACION DE EBV	PTLD	MORTALIDAD
LLA	28	20 (71%)	0	10 (36%)	1 (3.6%)	0
LMA	9	4 (44%)	0	2 (22%)	0	0
TOTAL	37	24 (65%)	0	12 (32%)	1 (2.7%)	0

los pacientes respondieron a corticoides (meprednisona): dosis de comienzo 2 mg/kg/día. 2 pacientes (7%) desarrollaron EICH crónico con compromiso hepático y cutáneo. X de comienzo de la sintomatología: 137 días (r: 119- 156 días). Fuente: SP. Ambos fueron tratados con tacrolimus y micofenolato resolviendo el compromiso hepático con lesiones residuales en piel (tabla 4).

COMPARACION DE TCPH DH Vs, NO RELACIONADOS

Con el objetivo de comparar los resultados de estas dos modalidades de TCPH seleccionamos 38 pacientes con leucemias agudas que realizaron un TCPH No relacionado en 2 de las instituciones (Fundación Favaloro y Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez) en el mismo periodo de tiempo que los TCPH DH con similares características en cuanto a edad, enfermedad.

Se analizaron 38 pacientes: **LLA:** 26 y **LMA:** 12. LLA: X de edad al TCPH No Relacionado 8.2 años (r: 4-15). Fenotipo: pre B: 18 (69%); T: 5 (19%) y Filadelfia +: n: 3 (12%). Sexo: masculino N: 19 (73%), femenino: n: 7 (27%). Fuente: MO: 24 (92%); SP: n: 2 (8%). Grupo y factor receptor/donante: Isogrupo-Isfactor: 26 (100%). Status de CMV: donante /receptor: +/+ : n: 26 (100%). **LMA:** n 12 pacientes. X

de edad al TCPH DH 9,9 años (r: 2-14). FAB: M2: 2 (17%); M4: 4 (33%); M5: 6 (50%). Sexo: masculino n: 6 (50%), femenino: n: 6 (50%). Status al TCPH No Relacionado: 2da da RC: 12 (100%). Fuente: MO: 11 (92%); SP: 1 (8%). Grupo y factor receptor /donante: Isogrupo-Isfactor: 12 (100%). Status de CMV: donante /receptor: +/+ : n: 12 (100%).

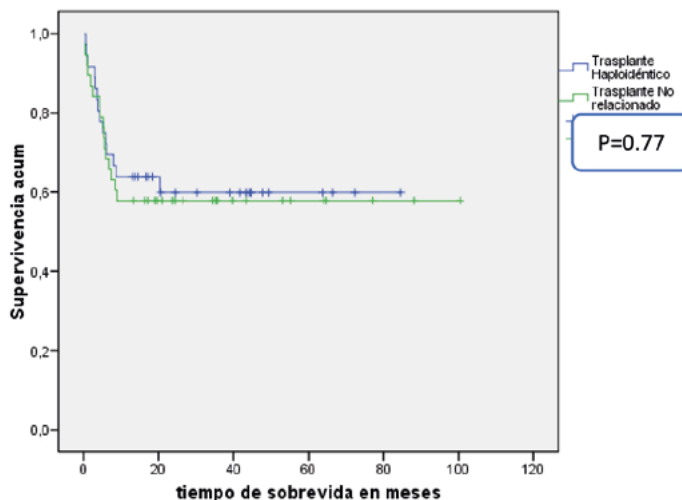
COMPARACION DE LA FALLA DE ENGRAFMENT, MRT, RECIDIVAS, SLE Y SOBREVIDA: TCPH H Vs NO RELACIONADOS

Ningún paciente que realizó TCPH No relacionado presento falla de engraftment. 5 pacientes (13%) tuvieron MRT todos dentro del día + 30: 3 pacientes fallecieron por sepsis con falla multiorgánica y 2 paciente por síndrome de obstrucción sinusoidal (VOD). 11 pacientes (29%) presentaron recaídas todas dentro del año post TCPH No relacionado (x de 5.9 meses (r: 3 -9 meses). Todos los pacientes que recidivaron fallecieron. Con una x de seguimiento de 28 meses (r: 12 – 208 meses) 22 pacientes (60%) están con SLE. La comparación de resultados (SLE) entre TCPH DH Vs No relacionados no muestra diferencias significativas (P=0.77) SLE: TCPH DH: 63% Vs No relacionado: 57% (Figura 4). No hubo diferencias significativas al comparar: MRT: TCPH

Tabla 4. TCPH DH: EICH agudo y crónico

TIPOS DE LEUCEMIAS	N PACIENTES	EICH AGUDO ESTADIO 1 y 2	EICH AGUDO ESTADIO 3 y 4	EICH CRONICO
LLA	28	12 (43%)	2 (7%)	2 (7%)
LMA	9	4 (44%)	1 (4%)	0 (0%)
TOTAL	37	16 (43%)	3 (8%)	2 (3%)

Figura 4. Comparación de SLE entre TCPH DH Vs NO relacionados



DH: 11% Vs No relacionado: 13% y recaídas: TCPH DH: 27% Vs No relacionados: 29%.

La comparación de la SLE entre los TCPH DH Vs TCPH no relacionados de acuerdo al grado de disparidad del HLA no mostró diferencias significativas entre los no relacionados 10/10 (SLE: 70%) y los TCPH DH (SLE: 63%) P= 0.345. Si se encontró diferencias significativas con los No relacionados 9/10: (SLE 10%) P= 0,001 (Figura 5). 6 paciente No relacionados 9/10 recayeron y 4 presentaron MRT.

COMPARACION DE REACTIVACIONES VIRALES, EICH AGUDA Y CRONICA

Los TCPH DH Vs. los no relacionados presentaron un porcentaje mayor significativo de reactivación de CMV y EBV (65% Vs 32% y 32% Vs 8%) respectivamente P=0.001. También el porcentaje de EICH aguda fue mayor en el TCPH DH Vs el no relacionado (43% Vs. 11% P=0.001) tabla 5.

DISCUSIÓN

Las leucemias agudas constituyen el grupo de neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica.

Representando un 32% de los cánceres durante este periodo (menores de 15 años). La LLA comprende el 80% de todas las leucemias agudas. En los últimos años el pronóstico de los niños con LLA ha mejorado sustancialmente logrando con protocolos intensivos tasas de curación global que se aproxima al 80%. La LMA representa aproximadamente el 20 % de los casos de leucemia pediátrica. El pronóstico para la LMA pediátrica también ha mejorado logrando tasas de SLE mayor al 50- 60% ^{4,5}. Para las leucemias agudas de la edad pediátrica de alto riesgo o las que presentan recaídas tempranas, el tratamiento de elección es el TCPH.

El objetivo de nuestro trabajo es mostrar la experiencia de 3 centros en TCPH DH en pacientes pediátricos con leucemias agudas. Los criterios que utilizamos para realizar esta modalidad de TCPH fueron: presentar una leucemia aguda en 1^{era} RC de alto riesgo o en 2^{da} RC con recaídas tempranas, no tener donantes HLA compatible ni donantes no relacionados o que por motivos de su enfermedad y a criterio de los médicos tratantes, no podían esperar el tiempo necesario para la llegada de una CPH no

Figura 5. SLE entre Haplo Vs NO relacionado 10/10 Vs 9/10

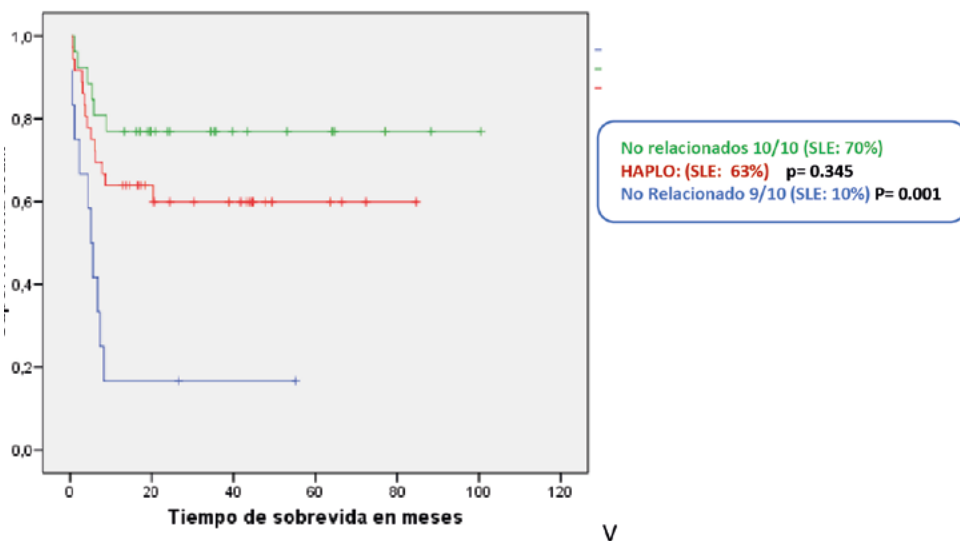


Tabla 5. comparación de reactivación de CMV y EBV y EICH entre los TCPH DH Vs. No relacionados

TIPOS DE TCPH	N PACIENTES	EICH AGUDO 1 y 2	EICH AGUDO 3 y 4	EICH CRONICO	REACTIVACION DE CMV	REACTIVACION DE EBV
TCPH H	37	43%	8%	3%	65%	32%
TCPH NO RELACIONADO	38	11%	2%	2%)	21%	8%
TOTAL	75	54%	10%	5%)	86%	40%

relacionada. Desde septiembre de 2015 se evaluaron en forma retrospectiva 37 pacientes con leucemias agudas: 28 LLA y 9 LMA. Metodológicamente los tres centros utilizaron los mismos criterios de selección del donante, regímenes condicionantes, profilaxis infecciosa y EICH y todos realizaron depleción de células T alorreactivas in vivo utilizando CFM post TCPH. Con una x de seguimiento de 25.8 meses (r: 11- 208 meses) los resultados de este estudio mostraron una muy buena SLE: 22 pacientes (60%) con una tasa de MRT aceptable (11%) y una tasa de recaída del 30%. No observamos recaídas luego del año de seguimiento: x 6.3 meses (r: 3- 10 meses) y todos los pacientes que recayeron post TCPH DH fallecieron con una x de 2.7 meses post recaída. Ningún paciente presento falla de engraftment. Si bien observamos una mejor SLE en los pacientes con LMA Vs LLA (75% Vs 60%) esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P: 0.47). Los pacientes con LMA presentaron mayor incidencia de MRT (22% Vs. LLA 7%) siendo la causa más frecuente de la sepsis. En la LLA el status de la enfermedad al TCPH mostro diferencias significativas entre 1^{era} y 2^{da} RC Vs 3^{era} RC: P: 0.001). La problemática mayor de este tipo de TCPH fueron las recaídas (30%) post TCPH DH y la mayor frecuencia de cargas positivas para CMV: N: 24 pacientes (65%). Todas las cargas fueron positivas dentro de los 100 días post TCPH (x: 67 días). Todos negativizaron las cargas con ganciclovir o Valganciclovir y ningún paciente desarrollo enfermedad. El EBV fue otra carga positiva frecuente: N: 12 pacientes (32%) dentro de los 100 días post TCPH (x: 58 días). 1 solo paciente (3.6%) desarrollo PTLD con buena respuesta al Rituximab.

Otra de las complicaciones analizadas en esta serie fue la incidencia de EICH aguda y crónica: 43% presentaron EICH agudo estadios 1 y 2, y 8% estadios 3 y 4. Todos los pacientes respondieron a los corticoides y 2 pacientes (8%) con EICH agudo presentaron sintomatología de EICH crónica. 1 solo paciente (2.7%) falleció por EICH hiperagudo.

Otro objetivo del trabajo fue compara los resultados de los TCPH DH Vs los No Relacionados realizados en 2 de las 3 instituciones intervinientes. Se seleccionaron para tal fin 38 pacientes (LLA: 26 pacientes y LMA: 12 pacientes) que realizaron un TCPH no relacionado con similares características en cuanto enfermedad, estatus al ingreso y periodo de tiempo entre las dos modalidades de TCPH. La

comparación de resultados entre TCPH DH Vs. No relacionados no mostro diferencias significativas al comparar MRT (11% Vs 13%) recaídas (27% Vs 29%) y SLE (63% Vs. 57%). Al comparar la SLE de acuerdo al grado de disparidad del HLA de los No relacionados no se encontró diferencias significativas entre los TCPH DH Vs No relacionados 10/10 (63% Vs. 70%) pero si con los no relacionados 9/10 (63% VS 10%). En relación a las cargas de CMV Y EBV los TCPH DH presentaron un mayor porcentaje de cargas positivas Vs. Los No relacionados: CMV (65% Vs. 32% y 32% Vs. 8%) respectivamente.

Hay pocas publicaciones de resultados del TCPH DH en pediatría y en general son casos con número bajo de pacientes, no son prospectivos ni randomizados y utilizan distintas plataformas de depleción de células T. Nuestros resultados son consistentes con los datos recientemente publicados por algunos grupos pediátricos. El grupo español (GETMO) publicó los resultados de 192 pacientes con leucemias agudas pediátricas que recibieron un TCPH DH en 10 centros de España. 41 de estos pacientes (LLA: 24 y LMA: 10) realizaron el TCPH con depleción in vivo utilizando CFM post TCPH. La SLE a 2 años para pacientes con LLA fue del 39.6% y para LMA del 65.7%⁶. Trujillo et al⁷ publicaron 42 pacientes pediátricos con TCPH DH con depleción ex vivo con CFM post TCPH (26 LLA y LMA: 13) con una SLE de 46%; recaída: 50% y una MRT del 14%. W. Owattanapanich et al⁸ publicó en 2021 un metaanálisis comparando los resultados de los TCPH DH Vs otras fuentes. La supervivencia global fue comparable, la incidencia de recaída acumulada fue significativamente menor en TCPH DH pero la EICH aguda y a largo plazo fue significativamente mayor en TCPH DH.

En conclusión, en los últimos años hay un uso creciente de la utilización de TCPH DH en leucemias agudas pediátricas dado fundamentalmente por la facilidad de disponer de un donante. Varios adelantos han moderado las distintas complicaciones de esta modalidad de TCPH. La facilidad de disponer de una plataforma de bajo costo para moderar la alorreactividad de las células T del donante con CFM post TCPH es sin duda, un adelanto importante. Si bien nuestra serie es pequeña muestra buena SLE, baja MRT y complicaciones controlables a largo plazo. Son necesarios estudios randomizados con un gran número de pacientes para definir con más exactitud el rol del TCPH HD en las leucemias pediátricas.

Conflictos de interés: Los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ravi M. Shah et al. Contemporary haploidentical stem cell transplant strategies in children with hematological malignancies. Received: 23 November 2020 / Revised: 1 February 2021 / Accepted: 15 February 2021.
2. Emmanuel Katsanis et al. Haploidentical bone marrow transplantation with post-transplant cyclophosphamide/bendamustine in pediatric and young adult patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 October; 24(10): 2034–2039. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.007
3. Yongzhan Zhang et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation may improve long-term survival for children with high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Chinese Medical Journal* 2022. 135 (8)
4. Bassan R et al. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 29:532-543 2011.
5. Bassan R. Novel approaches for therapy of resistant acute lymphocytic leukemia. *Educational program EHA* 2012; 6:9-22
6. Antonio Pérez-Martínez et al. Haploidentical transplantation in high-risk pediatric leukemia: A retrospective comparative analysis on behalf of the Spanish working Group for bone marrow transplantation in children (GETMON) and the Spanish Grupo for hematopoietic transplantation (GETH). *Am J Hematol.* 2020; 95:28–37.
7. Angela María Trujillo et al. Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide in Children with High-Risk Leukemia Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen and Peripheral Blood as the Stem Cell Source. *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 427.
8. Weerapat Owattanapanich et al. A Comparison of the Clinical Outcomes of Haploidentical Transplantation and Other Graft Sources in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* March 2022



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Situación actual de los SMD de alto riesgo en Latinoamérica

Current situation of high-risk MDS in Latin America

Grille, Sofía¹; Belli, Carolina²; Crisp, Renée³; Iastrebner, Marcelo⁴

¹ *Cátedra de Hematología. Hospital de Clínicas. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay*

² *Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/ Academia Nacional de Medicina. Ciudad de Buenos Aires, Argentina*

³ *Servicio de Hematología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, El Palomar, Argentina.*

⁴ *Servicio de Hematología, Sanatorio Sagrado Corazón Ciudad de Buenos Aires, Argentina.*

**En representación del Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (GLAM).*

sofiagrille@gmail.com



**SÍNDROMES
MIELODISPLÁSICOS
(SMD) DE ALTO
RIESGO**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 72-76
Noviembre 2022

Palabras claves: síndromes mielodisplásicos.
Alto riesgo,
Latinoamérica.

Keywords: myelodysplastic syndrome,
high risk,
Latin America.

Latinoamérica (LATAM) está conformada por 20 países con una población estimada de 660.269 millones de habitantes en 2022. Por su extensión, de más de veinte millones de kilómetros cuadrados, presenta una gran diversidad geográfica, económica y de acceso a los sistemas de salud.

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) representan una de las neoplasias hematológicas más frecuentes en personas de edad avanzada. Constituyen un grupo heterogéneo de hemopatías clonales caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, displasia medular con citopenias en sangre periféricas y riesgo variable de progresión a Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM)¹. La incidencia es de 75/100.000 en mayores de 65 años, constituyendo la hemopatía maligna más frecuente en este grupo etario. La edad media de presentación es de 70 años².

La gran heterogeneidad en cuanto a la evolución clínica de los SMD hace que desde los inicios haya tenido especial importancia poder estratificar a los pacientes en grupos pronósticos. En los años 80 se propusieron diferentes sistemas de predicción de riesgo^{3,4}. Sin embargo, la aceptación de los mismos no fue buena dado la variabilidad entre los parámetros incluidos, así como el pequeño tamaño de las muestras tomadas en cuenta para su elaboración. En 1997 se publicó el *International Prognostic Scoring System* (IPSS)⁵ el cual ha sido el sistema de puntuación de riesgo más ampliamente utilizado. Posteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2007 propone un nuevo sistema para los SMD que incluye la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, el WPSS⁶. Si bien comparte la variable de la citogenética (usando los mismos grupos

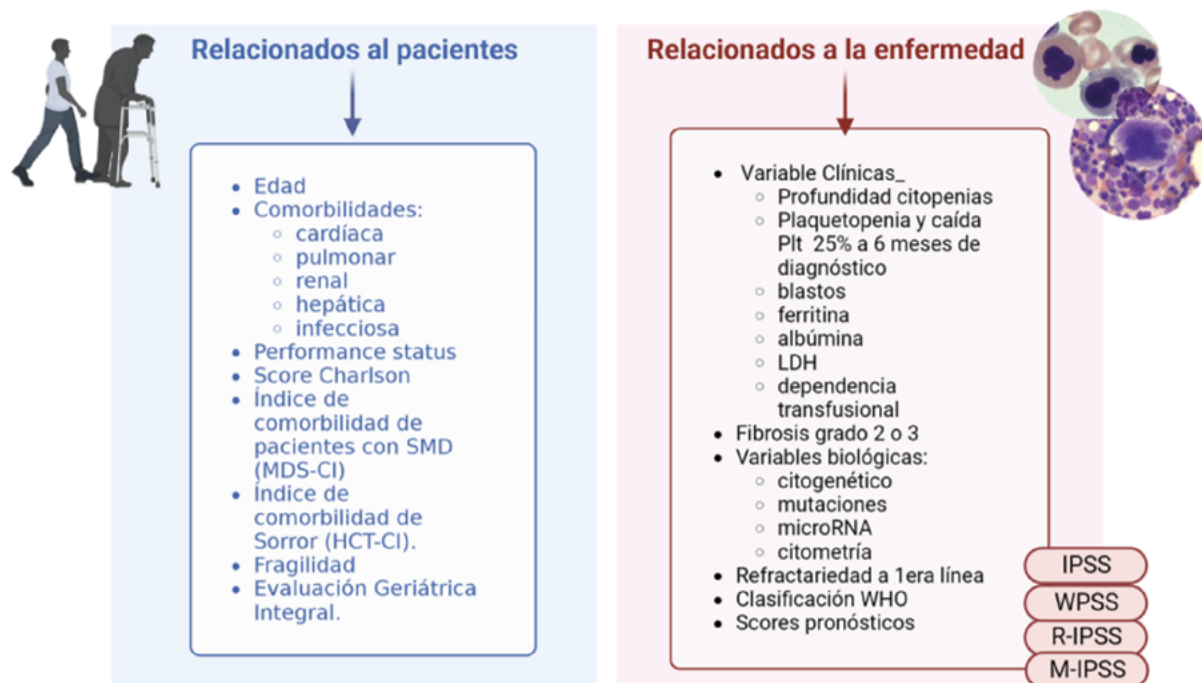
del IPSS), tiene como singularidad, que incluye la dependencia transfusional y que es un sistema dinámico⁶. En el 2012, se revisó el IPSS analizando para ello una cohorte superior a los 7000 pacientes con SMD *de novo* provenientes de los registros de 11 países participantes y se establece el IPSS-Revisado (R-IPSS)⁷. Este sistema fue posteriormente validado externamente y mostró además tener valor pronóstico incluso en pacientes bajo tratamiento activo incluyendo a los agentes hipometilantes⁸. Actualmente, debido al impacto que tienen las variantes génicas en los SMD se ha propuesto incorporar las mismas en los sistemas de predicción. Se conoce que más del 85% de pacientes con SMD presentan variantes somáticas⁹⁻¹². El número de mutaciones tiene un valor pronóstico independiente y el riesgo de transformación a leucemia se incrementa de manera proporcional¹⁰. Numerosos estudios coinciden en señalar el efecto adverso de la presencia de mutaciones de los genes *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1*, *ASXL1* y *SRSF2*⁹⁻¹². Las mutaciones en *TP53* confieren un pronóstico desfavorable de forma independiente, incluso en pacientes con cariotipo complejo¹³. Por el contrario, la presencia de mutaciones en *SF3B1* han sido asociadas a las formas de SMD con sideroblastos en anillo y confiere un pronóstico favorable en ausencia de exceso de blastos. Recientemente, se ha

publicado un nuevo sistema de predicción de riesgo que incluye estas y otras alteraciones moleculares denominado IPSS-molecular (M-IPSS)¹⁴.

Además de las variables incluidas en los sistemas de predicción existen otros factores relacionados al paciente y a la enfermedad (biología). Dentro de ellos se destacan: la edad y las comorbilidades asociadas o la plaquetopenia severa, el nivel de ferritina, albúmina, LDH, fibrosis medular, entre otros (Figura 1).

En los últimos años ha habido avances en el diagnóstico y tratamiento de los SMD que han determinado un cambio en el manejo clínico. El mismo se debe adaptar cuidadosamente a las necesidades del paciente y a las características de su enfermedad, considerando detenidamente los múltiples aspectos biológicos y los propios del paciente. El pronóstico en SMD de alto riesgo continúa siendo desfavorable, por lo que el tratamiento debe iniciarse precozmente. El objetivo del tratamiento debe ir dirigido a tratar de modificar la historia natural de la enfermedad, prolongando la sobrevida, reducir el riesgo de evolucionar a LAM y mejorar la sobrevida. Inicialmente se debe evaluar la elegibilidad para realizar un trasplante allogénico de progenitores hematopoyéticos (allo-TPH), siendo éste el único tratamiento potencialmente curativo. La piedra angular actual

Figura 1. Factores pronósticos más importantes en SMD.



del tratamiento son los agentes hipometilantes (Azacitidina o Decitabina) asociados a tratamiento de sostén. Otra opción es realizar tratamiento con quimioterapia intensiva tipo LAM para un subgrupo muy seleccionados de pacientes. Nuevos tratamientos están siendo evaluados como el venetoclax, magrolimab, APR-246, pevonedistat, inhibidores de IDH1 y 2, inhibidores de los puntos de control inmune (Nivolumab o Ipilimumab, Pembrolizumab, Sabatolimab) y otras moléculas.

Desde el año 2008 se han agrupado distintos profesionales de LATAM con interés en los SMD. Este grupo ha ido creciendo y en el año 2015 se consolidó creándose el Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (GLAM) que actualmente integran 17 países de LATAM. Los objetivos del grupo incluyen educación, investigación y brindar información a pacientes y familiares. La misión del GLAM es conocer la realidad de esta patología en la región y trabajar para mejorarla, obrando como potenciador de las actividades de cada país. Es por esto que el GLAM ha llevado adelante una serie de encuestas en los años 2016, 2019 y 2021 con objetivo de relevar la experiencia profesional, ámbito de atención y accesos a las herramientas diagnóstico-terapéuticas con las que cuentan los hematólogos de LATAM^{15,16}. Esta encuesta ha sido liderada por los Dres. Carolina Belli, René Crisp, Marcelo Iastrebner y otros colegas del grupo. De este relevamiento se destaca la heterogeneidad que existe en término de acceso a herramientas diagnósticas y terapéuticas entre los diferentes sectores y países de LATAM. Con respecto a las herramientas claves para definir un SMD de alto riesgo, en 2021 se observó que en la mayoría de los países se dispone de la posibilidad de realizar estudios citogenéticos, sin embargo, la frecuencia es más baja en algunos países, como por ejemplo Bolivia, El Salvador, Honduras, Paraguay, República Dominicana. La disponibilidad de FISH es menor que el estudio citogenético, siendo más elevada en algunos países como Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Uruguay, Puerto Rico, entre otros existe (mayor al 80%), mientras que en otros es muy escasa. En algunos países un elevado número de pacientes no acceden a realizarse los estudios, probablemente en relación a los costos. Con respecto a la disponibilidad de estudios moleculares con paneles de secuenciación masiva (NGS) se observa un incremento entre los años 2019 y 2021 del 16.5% al 41.4%.

Estos estudios pueden realizarse en el propio país o, en algunos, requieren derivarlo al exterior. De acuerdo a un relevamiento realizado en 2022, se dispone de la tecnología en Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Guatemala, México, Panamá, Perú, Uruguay y Venezuela. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que acceden al estudio es bajo.

Con respecto al acceso a herramientas terapéuticas para pacientes de alto riesgo, la encuesta realizada en 2021 muestra que la mayoría de los países acceden al tratamiento con Azacitidina, sin embargo, sólo algunos a la Decitabina. Aunque no todos los encuestados disponen del allo-TPH en su país, al menos, una proporción de hematólogos de la mayoría de los países pueden indicarlo, incluyendo Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, Ecuador, Jamaica, México, Panamá, Perú, Puerto Rico, Uruguay y Venezuela.

Dada la escasa información sobre el uso de agentes hipometilantes en nuestra región, nuestro grupo ha realizado un estudio retrospectivo provenientes de Argentina, Brasil, Ecuador, Venezuela, República Dominicana, México, Colombia y Uruguay recabando información de más de 340 pacientes tratados entre Enero 2007 y Diciembre 2016. En el subanálisis de 221 pacientes con SMD y LMMC de alto riesgo, 81% recibieron azacitidina y 19% decitabina. La mediana de supervivencia desde el diagnóstico y desde el inicio de tratamiento fue de 18 y 13 meses, 55% evolucionaron a LAM y 71% fallecieron por causas relacionadas a SMD¹⁷. Adicionalmente, Lazzarino C et al. en la cohorte de 215 pacientes con SMD de novo, excluyendo LMMC, SMD secundarias y LAM, observaron que la presencia de un recuento plaquetario $\leq 30\,000/\mu\text{L}$ es un factor adverso independiente determinando una menor tasa de respuesta y supervivencia en estos pacientes bajo tratamiento¹⁸.

Con respecto a la experiencia en allo-TPH en LATAM, Barroso et al. publicaron un trabajo cuyo objetivo era conocer el rol de la terapia puente previa al allo-TPH. Se incluyeron 258 pacientes de 17 centros de trasplante de Latinoamérica de centros provenientes de Brasil y Uruguay que tenían diagnóstico de SMD y se realizaron un allo-TPH entre 1988 y 2019. En este trabajo se observó que no había diferencias significativas en términos de supervivencia global entre los pacientes que recibieron tratamiento previo al allo-TPH y los que no (72.03% versus 62.49%; $P < 0.52$)¹⁹.

El GLAM ha tenido dentro de sus principales proyectos, promover la realización de un registro Latino-Americano de SMD con el objetivo de obtener datos epidemiológicos de la enfermedad en Latinoamérica (LA). La generación de registros prospectivos de la “vida real” ha ido ganando importancia ya que es la forma de conocer el estado de situación de la patología en nuestra región y comparar nuestros datos con las características de la enfermedad en otras regiones. Algunos países han comenzado a registrar sus datos en forma individual hace unos años, como por ejemplo Argentina, Perú, algunos centros de Brasil, entre otros. Sin embargo, no existía uno abierto a toda la región. El registro del Grupo Latinoamericano de Mielodisplasia (Re-GLAM) comenzó a funcionar en 2022 y desde abril a Julio se incluyeron 231 pacientes de Argentina, Brasil, Colombia, México y Uruguay. La edad media de estos pacientes fue de 62.8 ± 16.9 años y la relación hombre/mujer fue de 1.1:1. Ochenta y seis pacientes (42,1%) correspondían a SMD de alto riesgo. Las características de la población de alto riesgo se muestran en la tabla 1. Sesenta y nueve (80.2%) pacientes fueron tratados con agentes hipometilantes (azacitidina=65 y Decitabina=4), 4 (4.6%) recibieron quimioterapia, 8 (9.3%) tratamientos basados en Venetoclax y 15 (17.4%) recibieron un allo-TPH. La mediana de sobrevida global fue de 1.5 (1.2-2.0) años, 46 (53.4%) pacientes progresaron a LAM.

Conclusiones

Actualmente para identificar correctamente al subgrupo de pacientes de SMD que tiene un peor pronóstico y, por tanto, de alto riesgo es recomendable complementar los estudios clásicos, como el porcentaje de blastos en médula ósea, los valores hematimétricos y el cariotipo con herramientas moleculares como la evaluación de paneles de genes mediante NGS. El acceso a estas herramientas diagnósticas en LATAM es muy heterogénea, coexistiendo sectores con elevada disponibilidad y otros con ninguno o muy bajo acceso. Dentro de la accesibilidad a los tratamientos, la mayoría de los hematólogos tienen acceso a agentes hipometilantes (estándar de tratamiento), pero el acceso al allo-TPH es también heterogéneo. El contar con un registro propio de nuestra región (Re-GLAM) permitirá conocer nuestros resultados clínicos en la vida real. Nos permitirá diseñar estrategias colaborativas de investigación y educación para lograr el acceso a las herramientas diagnóstico-terapéuticas y progresar en el manejo de los SMD.

Agradecimientos: A todos nuestros colegas miembros del GLAM que han trabajado en el crecimiento del grupo, difusión de las encuestas y en trabajos de investigación. A colegas de LATAM que participan en la Comisión Directiva, en los diversos Comités incluyendo Docencia, Medios, Registro y en el Re-GLAM aportando los datos de sus pacientes.

Tabla 1. Características pacientes Alto riesgo. IPSS-R \geq 3.5. n=86

Edad (media \pm DS), años	60.4 \pm 16.3
Mujeres (n (%))	37 (43.5)
Índice Charlson (mediana (IQR))	2.5 (1-4)
Hb (media \pm DS)	7.5 (1.6)
Leucocitosis (media \pm DS)	4.7 (7.0)
Plaquetas (media \pm DS)	66.9 (101)
Número de citopenias (mediana (IQR))	3 (2-3)
Ferritina>1000mcg/l (%)	27 (39.7)
Blastos médula ósea (media \pm DS)	5.9 \pm 5.0
Fibrosis medular >grado 1 (%)	15 (27.8%)
Sobrevida global (media (IQR)), años	1.5 (1.2-2.0)

DS: desvío standard; IQR: rango intercuartil

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405 (2016).
- Pulte, D., Jansen, L. & Brenner, H. Incidence and survival estimates for patients with myelodysplastic syndrome in the early 21st century: no evidence of improvement over time. *Leuk. Lymphoma* 63, 1964–1969 (2022).
- Mufti, G. J., Stevens, J. R., Oscier, D. G., Hamblin, T. J. & Machin, D. Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance. *Br. J. Haematol.* 59, 425–433 (1985).
- Varela, B. L., Chuang, C., Woll, J. E. & Bennett, J. M. Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes: the addition of a scoring system. *Hematol. Oncol.* 3, 55–63 (1985).
- Greenberg, P. et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 89, 2079–2088 (1997).
- Malcovati, L. et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 3503–3510 (2007).
- Greenberg, P. L. et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 120, 2454–2465 (2012).
- Belli, C. B. et al. Myelodysplastic syndromes in South America: A multinational study of 1080 patients. *Am. J. Hematol.* 90, 851–858 (2015).
- Bejar, R. et al. Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. *N. Engl. J. Med.* 364, 2496–2506 (2011).
- Papaemmanuil, E. et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 122, 3616–3627 (2013).
- Haferlach, T. et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 28, 241–247 (2014).
- Nazha, A. & Bejar, R. Molecular Data and the IPSS-R: How Mutational Burden Can Affect Prognostication in MDS. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 12, 461–467 (2017).
- Bernard, E. et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat. Med.* 26, 1549–1556 (2020).
- Michael E. Williams, M. S. A Refined Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes: The IPSS-M. *NEJM J. Watch* 2022, (2022).
- Crisp, R. et al. Access to Diagnostic and Therapeutic Tools for Myelodysplastic Syndromes in General Practice: Survey Among South-American Hematologists. *Leuk. Res.* 55, S85–S86 (2017).
- Crisp, Renée; Vidal-Senmache, Gabriela; Navarro Cabrera, Juan; Huaman-Garaicoa, Fuad; Maldonado, Bella; Undurraga Sutton, Maria Soledad; Valladares, Ximena; Reyes, Jheremy, Abello, Virginia; Pimentel, Mayra; Ayala, Apolina; Grille, Sofia; Guillermo, Cecilia, C. Access to diagnostic and therapeutic tools for Myelodysplastic Syndromes in general practice: survey among Latin-American hematologists. 23rd European Hematology Association (EHA) Congress. (2018).
- Belli, C. et al. Higher Risk Patients Under Hypomethylating Agents – A Multicentric Experience from Latin America. *Leuk. Res.* S1, S59 (2017).
- Lazzarino, C. et al. Severe thrombocytopenia as a predictor of survival and response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes: A Latin-American cohort of 212 patients. *Am. J. Hematol.* 95, E323–E326 (2020).
- Duarte, F. B. et al. Impact of Treatment Prior to Allogeneic Transplantation of Hematopoietic Stem Cells in Patients with Myelodysplastic Syndrome: Results of the Latin American Bone Marrow Transplant Registry: Impact of Treatment Prior to Allogeneic HSCT in MDS. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 26, 1021–1024 (2020).



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Avances en las Guías para el estudio de Enfermedad Residual Medible por Citometría de Flujo Multiparamétrica de Alta Sensibilidad en Leucemia Linfoblástica Aguda del adulto

Advances in the Guidelines for the study of Residual Disease Measurable by High Sensitivity Multiparametric Flow Cytometry in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Rodriguez C¹, Cismondi V², Agriello E³

¹ Laboratorio de Oncohematología, Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

² Laboratorio de Hematología, sector Citometría de Flujo, Hospital Milstein, CABA

³ LEB laboratorio, Bahía Blanca

cecirodr@hotmail.com
cecilia.rodriguez@unc.edu.ar



GUÍAS PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL MEDIBLE (ERM) POR CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO (LLA)

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas de la SAH: 77-82
Noviembre 2022

Palabras claves: citometría de flujo, enfermedad residual medible, estandarización.

Keywords: flow cytometry, measurable residual disease, standardization.

Para la elaboración de estas guías se ha conformado un grupo de trabajo con representantes de la subcomisión de Leucemias Agudas de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo (GRCF) y del Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemias Agudas (GATLA)

Introducción

La mayoría de los pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) logran la remisión hematológica con regímenes quimioterápicos estándares, sin embargo muchos de ellos recaen y finalmente fallecen a causa de la leucemia^{1,2}. En estos últimos pacientes la recaída ocurre a pesar de haber logrado la remisión morfológica (< 5% de blastos en médula ósea), sugiriendo que niveles bajos de Enfermedad Residual Medible (ERM), denominada previamente “Enfermedad mínima residual” persisten en médulas en remisión³.

El uso de métodos sensibles para la cuantificación de ERM permite una mejor estimación de la reducción de la masa tumoral posterior al tratamiento, además de evaluar la respuesta a la terapia en cada paciente. Por tal motivo, la cuantificación de ERM se considera actualmente un factor pronóstico independiente en todos los subtipos de LLA, siendo fundamental para la adecuada decisión terapéutica en los distintos momentos del tratamiento⁴. Además, el desarrollo actual de nuevos blancos terapéuticos (ej, Blinatumomab, inotuzumab, CAR-T cells, etc), los cuales demuestran una alta efectividad en la

erradicación de enfermedad residual, han aumentado aún más la complejidad en la toma de decisiones con respecto a la ERM⁵.

Diversos grupos de estudio de ERM han indicado que la Citometría de Flujo Multiparamétrica (CFM) tiene una especificidad y sensibilidad inferior a los métodos basados en técnicas de PCR^{6,7,8}, sin embargo, las nuevas estrategias de CFM de alta sensibilidad, basadas en procedimientos completamente estandarizados propuestos por el grupo Euroflow son aplicables a $\geq 98\%$ de los pacientes, logrando una sensibilidad similar a la PCR⁹.

Para realizar el estudio de ERM en LLA de Precursores B (LLA-CPB) por CFM se requiere de la discriminación inmunofenotípica entre células leucémicas residuales y precursores B normales/reactivos, los cuales están presentes fundamentalmente durante los períodos de regeneración medular^{10,11}. Mientras que en el caso de las LLA de Precursores T (LLA-CPT), el estudio de ERM se basa en el hallazgo de fenotipos tímicos aberrantes en médula ósea.

En la actualidad, no existen en Argentina guías con recomendaciones para la detección de ERM en LLA del adulto. Por tal motivo, el objetivo principal de esta guía es brindar los lineamientos básicos y procedimientos consensuados para el estudio estandarizado de ERM por CFM de alta sensibilidad en pacientes con LLA del adulto.

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

- La muestra de elección es médula ósea (MO) con respecto a sangre periférica (SP), ya que se ha demostrado que los resultados entre ambas pueden ser altamente discordantes, sobre todo en el caso de las LLA-CPB, las cuales pueden presentar niveles de ERM hasta 10^3 veces mayores en MO con respecto a SP¹². En el caso de las LLA-CPT, si bien numerosos estudios clínicos demostraron que los niveles de ERM entre ambas muestras son comparables o solo 1 logaritmo menor en SP con respecto a MO, estos resultados no han sido validados aún, razón por la cual, la MO continúa siendo el tejido de elección^{13,14,5}.
- Las muestras de MO se deben obtener de la **primera punción aspirativa** para evitar hemodilución
- El volumen total no debe exceder los 2 ml.
- El anticoagulante recomendado es EDTA (1.5 – 2.2 mg por ml)

- La muestra debe mantenerse a temperatura ambiente hasta su procesamiento, el cual debería realizarse en lo posible antes de las 24 hs. de su extracción.
- No es recomendable refrigerar, congelar, ni utilizar soluciones estabilizadoras (TransFix (Cyto-mark) TM y Streck Cyto-ChexTM) dado que alteran la intensidad de expresión de las proteínas usadas para la identificación celular, aumentando el background (inespecificidad), y afectando las características morfológicas de las células. Además, pueden dificultar la discriminación entre las distintas subpoblaciones celulares.

PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS Y PANELES

Esta guía sigue los lineamientos del consorcio europeo Euroflow, cuyas publicaciones y protocolos de procedimientos estandarizados (SOPs) para las fases preanalítica y analítica son de libre acceso: www.euroflow.org

• Preparación de la muestra

Brevemente, consiste en realizar un método de concentración celular denominado “bulk lisis” y posterior incubación con los anticuerpos monoclonales según los protocolos de EuroFlow¹⁵⁻¹⁷. Este procedimiento permite adquirir una mayor cantidad de células y así obtener mayor sensibilidad¹⁸⁻¹⁹, especialmente cuando se evalúa en las primeras etapas del tratamiento (post inducción) en la que la celularidad de la MO es baja.

La marcación debe ser realizada inmediatamente después de la bulk lisis para evitar la pérdida de la viabilidad celular que ocurre con el paso del tiempo. Se deben adquirir más de 4 millones de células por tubo con lo cual se alcanza una sensibilidad de 0.001% (10^{-5}) comparable con los procedimientos de PCR-EMR o NGS-EMR¹⁸.

• Marcación para ERM en LLA-CPB

En este consenso sugerimos el panel de 2 tubos a 8 colores utilizado por el grupo Euroflow, aplicable a $>98\%$ de los pacientes con una sensibilidad de 0,001% (10^{-5})¹⁹. Para evaluar la maduración ontogénica B o sea, todas las poblaciones normales que se diferencian a lo largo de la linfopoyesis B, se utilizan como marcadores troncales: CD19, CD34, CD10, CD20, CD38, CD45 y CD81.

Algunos de ellos modulan su expresión durante

la terapia de inducción por la acción de los corticoides, tal es el caso de CD19 y CD20 (que son up regulados), mientras CD10 y CD34 (son down regulados)⁵, por lo que debe conocerse la expresión normal de los mismos en MO de sujetos sanos. El panel también consta de marcadores que demostraron conservar su expresión en las células leucémicas: CD66c, CD73, CD123 y CD304 debido a su prevalencia en los fenotipos al diagnóstico y conservando su estabilidad durante el tratamiento^{18,20-22} (Tabla 1).

Los clones, fluorocromos y fabricantes sugeridos para los Anticuerpos Monoclonales que se deben utilizar se encuentran disponibles en las SOPs de Euroflow.

• **Marcación para ERM LLA-T**

Para analizar precursores T en MO, se consideran marcadores esenciales: Tdt, CD3 citoplasmático (CD3cit), CD3 de membrana, CD5, CD7, CD1a, CD44, CD45RA y CD99²³. La expresión de CD3cit junto con la de CD7 se observa en la mayoría de las LLA de precursores T (LLA-CPT) por lo que se utilizan como marcadores troncales para la selección de los blastos¹⁵. El CD45RA se expresa en la mayoría de las células T inmaduras y parcialmente en las células T maduras²⁴. El CD99 se expresa fuertemente en células inmaduras T y no presenta modulación después del tratamiento por lo que es muy útil para la detección de blastos T residuales, ya sea en MO o en SP²⁵⁻²⁶.

Se sugiere utilizar antígenos de inmadurez como CD10, CD34, CD117, además de CD56 y de otros linajes como CD13 y CD33 especialmente en el estudio de LLA-CPT con fenotipo early T.

ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS

El grupo Euroflow cuenta con una base de datos para EMR de LLA-CPB por lo que se sugiere la utilización del análisis automatizado con el software Infinicyt que toma como referencia la misma. Para la realización de este tipo de análisis se requiere de un citometrista experimentado dado que la selección

previa de las poblaciones a comparar con esta base debe ser realizada de manera manual, guiándose por los patrones fenotípicos y marcadores que definen la ontogenia B.

Se debe conocer la expresión normal de los antígenos celulares en los diferentes estadios de maduración de una MO normal y durante el tratamiento (por ej: MO post trasplante).

En el caso de no realizarse análisis automatizado, existen algunos lineamientos a seguir para un análisis estandarizado. De esta manera, al realizar el análisis fenotípico se podrá detectar la presencia de blastos residuales dado que estos presentan características **fenotípicas diferentes** de su contrapartida normal.

Para el análisis de EMR en LLA-CPB se debe comenzar haciendo gate en CD19, excepto en pacientes tratados con anti-CD19. Se deben analizar los patrones de maduración normales utilizando diferentes combinaciones para los marcadores CD20, CD38, CD10, CD81 y CD22, evaluando sus intensidades de fluorescencia, sincronización en la maduración y sus proporciones relativas dentro del gate teniendo en cuenta la etapa del tratamiento.

Además, se debe confirmar la negatividad de expresión para marcadores aberrantes como CD123, CD73, CD304 y CD66c. Es conveniente excluir desde el principio del análisis las células plasmáticas por la expresión de CD38 fuerte.

Es importante conocer todas las subpoblaciones de la ontogenia B como los precursores tempranos que no expresan CD19 pero si son CD10+ CD34+ CD45+débil^{11,22}.

En el caso de las LLA-CPT, el primer gate puede realizarse en células con expresión de CD3cit o CD7. Luego se pueden excluir las células T maduras que expresan CD3 en superficie, CD45 fuerte, CD5 heterogéneo y CD45RA parcial. Las células NK se excluyen del gate CD7 utilizando la positividad para CD56+CD16.

El resto de los marcadores sugeridos para el panel T se expresan en células inmaduras por lo que la presencia de estos en células de MO o SP es indicati-

Tabla 1. Panel validado para el estudio de LLA-CPB.

LLA-CPB	PacB	PacO	FITC	PE	PerCPCy5.5	PE-CY7	APC	APC-A750
Tubo 1	CD20	CD45	CD81	CD66c+CD123	CD34	CD19	CD10	CD38
Tubo 2	CD20	CD45	CD81	CD73 + CD304	CD34	CD19	CD10	CD38

va de ERM positiva.

Al finalizar el análisis se deben excluir los dobletes y detritus celulares (debris) utilizando dot plots de FSC-H vs FSC-A, y de SCC vs FSC. Se puede evaluar la estabilidad de la adquisición en un dot plot de tiempo vs CD19 o vs CD3cit.

• Pacientes tratados con anti-CD19

En los últimos años se comenzaron a usar nuevas terapias en determinados grupos de LLA-CPB, las cuales incluyen agentes dirigidos contra antígenos de las células B como CD19, CD20 y CD22 o células CART-19. Especialmente, en los pacientes tratados con anti-CD19, la terapia puede dificultar el estudio de ERM basada en la “*estrategia de gating por CD19*”. Para ello se han desarrollado nuevas estrategias de análisis, sin el uso de CD19 como marcador específico B, pero utilizando el mismo panel de anticuerpos propuesto por el grupo Euroflow²⁷. También, Cherrian y col. han propuesto otras formas alternativas de análisis incorporando al panel CD22 y CD24²⁸.

CUANTIFICACIÓN DE ERM (LLOD y LOQ)

Con el fin de lograr resultados más informativos con respecto a la sensibilidad en la detección de ERM en cada paciente, es fundamental que en el informe se incluyan los *límites de detección y cuantificación* usados en cada ensayo. Estos límites se basan en cuatro parámetros: 1) N° total de eventos analizados, 2) N° de células neoplásicas detectadas, 3) el menor N° de eventos requeridos para **detectar** reproduciblemente

una población neoplásica y 4) el menor N° de eventos requeridos para **cuantificar** reproduciblemente una población neoplásica

El mínimo porcentaje de células detectables por encima del background se denomina *Límite inferior de detección (LLOD)* y se calcula de la siguiente manera: **LOD: 20 x 100/ N° de células viables adquiridas** Se recomienda un mínimo de 50 células viables con el fin de cuantificar una población patológica, por lo tanto el “*límite inferior de cuantificación*” (LLOQ) se calcula:

LLOQ: 50 x 100/ N° de células viables adquiridas^{29,30}

Estos parámetros se han incorporado a fin de mejorar los criterios de calidad de las muestras evaluadas y se propone sean agregados al informe para determinar la calidad del análisis.

INFORME

Respecto al informe, este debe ser claro y concluyente, donde se especifiquen todos los datos solicitados del paciente estudiado, además del momento del tratamiento en el que se encuentra y el panel de anticuerpos utilizado.

El resultado debe contener, el porcentaje (%) de “células patológicas detectadas”, sus características fenotípicas, los valores de LOD y LLOQ alcanzados. En la interpretación final especificar si la ERM es **detectable y cuantificable o no detectable**, estando explícitamente aclarado en la conclusión.

Conflictos de interés: Las autoras declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Sive JI, Buck G, Fielding A, y col. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. Br J Haematol. 2012;157:463-471.
2. Bruggemann M, Raff T, Kneba M. Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL? Blood. 2012;120:4470-4481.
3. Short N, Jabbour E y col. Recommendations for the assessment and management of measurable residual disease in adults with acute lymphoblastic leukemia: A consensus of North American experts. Am J Hematol. 2019;94:257-265.
4. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;123(24):3739-3749.

5. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015;125: 3996-4009.
6. Ryan J, Quinn F, Meunier A, y col. Minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukaemia patients at multiple time-points reveals high levels of concordance between molecular and immunophenotypic approaches. *Br J Haematol*. 2009;144:107-115.
7. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, y col. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;129: 347-357.
8. Thorn I, Forestier E, Botling J, y col. Minimal residual disease assessment in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish multi-centre study comparing real-time polymerase chain reaction and multicolour flow cytometry. *Br J Haematol*. 2011;152:743-753.
9. Sarmiento Palao H, Tarín F, Martirena F, y col. A reproducible strategy for analysis of minimal residual disease measured by Standardized multiparametric flow cytometry in b acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2019 Jan;96:12-15.
10. Sędek Ł, Bulsa J, Sonsala A, y col. The immunophenotypes of blast cells in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: how different are they from their normal counterparts? *Cytometry B Clin Cytom*. 2014 Sep;86:329-39.
11. Theunissen PMJ, Sedek L, De Haas V, y col. EuroFlow Consortium. Detailed immunophenotyping of B-cell precursors in regenerating bone marrow of acute lymphoblastic leukaemia patients: implications for minimal residual disease detection. *Br J Haematol*. 2017 Jul;178:257-266.
12. van der Velden, V.H.; Jacobs, D.C.; Wijkhuijs, y col. Minimal residual disease levels in bone marrow and peripheral blood are comparable in children with T cell acute lymphoblastic leukemia (ALL), but not in precursor-B-ALL. *Leukemia* 2002, 16, 1432-1436.
13. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, y col. Use of peripheral blood instead of bone marrow to monitor residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2002;100(7): 2399-2402.
14. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):3996-4009.
15. Kalina T, Flores-Montero J, van der Velden VH, y col. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26:1986-2010.
16. EuroFlow SOP for Sample Preparation Version 1.5 - 19 August 2019. Disponible en: <https://www.euroflow.org/protocols>.
17. EuroFlow SOP for bulk lysis in MRD panels Version 1.3 - 25 June 2018. Disponible en: <https://www.euroflow.org/protocols>.
18. Jain S, Mehta A, Kapoor G, y col. Evaluating New Markers for Minimal Residual Disease Analysis by Flow Cytometry in Precursor B Lymphoblastic Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2018 Jan;34(1):48-53.
19. Dworzak MN, Gaipa G, Schumich A, y col. Modulation of antigen expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction therapy is partly transient: Evidence for a drug-induced regulatory phenomenon. Results of the AIEOP-BFM-ALL-FLOW-MRD-Study Group. *Cytometry B Clin Cytom*. 2010; 78:147-53.
20. Bras AE, de Haas V, van Stigt A y col. CD123 expression levels in 846 acute leukemia patients based on standardized immunophenotyping. *Cytometry B*. 2019;96B:134-42.
21. Tang GS, Wu J, Liu M, y col. BCR-ABL1 and CD66c exhibit high concordance in minimal residual disease detection of adult B-acute lymphoblastic leukemia. *Am J Transl Res*. 2015;7:632-9.
22. Sedek L, Theunissen P, Costa ES, y col. Differential expression of CD73, CD86 and CD304 in normal vs. leukemic B-cell precursors and their utility as stable minimal residual disease markers in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Immunol Methods*.
23. Tembhare PR, Chatterjee G, Khanka T, y col. Eleven-marker 10-color flow cytometric assessment of measurable residual disease for T-cell acute lymphoblastic leukemia using an approach of exclusion. *Cytometry B Clin Cytom*. 2021;100:421-433.
24. Schiavone EM, Pardo CL, Di Noto R, y col. Expression

- of the leucocyte common antigen (LCA,CD45) isoforms RA and RO in acute haematological malignancies: possible relevance in the definition of new overlap points between normal and leukaemic haemopoiesis. *B J Haem.* 1995;91:899-906.
25. Dworzak MN, Fröschl G, Printz D, y col. CD99 expression in T-lineage ALL: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. *Leukemia.*2004;18:703-708.
26. Dworzak MN, Buldini B, Gaipa G, y col. AIEOP-BFM consensus guidelines 2016 for flow cytometric immunophenotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cytom.* 2018 Jan;94:82-93.
27. Verbeek MWC, Buracchi CH, Laqua A, y col. Flow cytometric minimal residual disease assessment in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia patients treated with CD19-targeted therapies - a EuroFlow study. *Br J Haematol.* 2022 Apr;197:76-81.
28. Cherian S, Miller V, McCullouch V, Dougherty K, Fromm JR, Wood BL. A novel flow cytometric assay for detection of residual disease in patients with B lymphoblastic leukemia/lymphoma post anti-CD19 therapy. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94:112-20.
29. Arroz M, Came N, Lin P, Chen W, Yuan C, Lagoo A, Monreal M, de Tute R, Vergilio JA, Rawstron AC, Piva B. Consensus guidelines on plasma cell myeloma minimal residual disease analysis and reporting. *Cytometry B Clin Cytom.* 2016; 90:31-9.
30. Buccisano F, Palmieri R, Piciocchi A, y col. Clinical relevance of an objective - limit of detection - limit of quantification - based flow cytometry approach for measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia. A post-hoc analysis of the GIMEMA AML1310 trial. *Haematologica.* 2022 Mar 17.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Sangrado y trombosis en Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

Bleeding and Thrombosis in acute promyelocytic leukemia

Golglid, Silvina; Bandin, Mariana

Sanatorio Anchorena San Martin.

Silvinagolglid@gmail.com



**TROMBOSIS Y
HEMOSTASIA:
COAGULOPATÍA EN
ONCOHEMATOLOGÍA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 83-88
Noviembre 2022

Palabras claves: leucemia promielocítica aguda,
CID,
Necrosis esofágica aguda.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia,
hemorrhagic diathesis,
black esophagus,
esophageal necrosis.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un subtipo de leucemia mieloide aguda con mayor incidencia en la edad adulta temprana. Integra el subgrupo de clasificación de la WHO de "LMA con anomalías genéticas recurrentes". En el 98% de los casos 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 (hibridación fluorescente in situ) o PCR (reacción en cadena de polimerasa). Se considera dentro del subgrupo de LMA de bajo riesgo por tener una respuesta completa al tratamiento en más del 90% de los casos y una baja tasa de recaídas menores al 20%. Sin embargo, su instalación es hiperaguda y agresiva. En general la mortalidad es temprana, durante los primeros 10 días del tratamiento y está dada por trastornos de la coagulación que desencadenan hemorragia intracraniana, pulmonar y gastrointestinal. Los eventos trombóticos tienen una incidencia menor y raramente están presentes al momento del diagnóstico.¹

La sospecha de LPA debe ser manejada como una emergencia médica.² Se deben poner en marcha estudios confirmatorios y tratamiento empírico de manera urgente. Es necesario soporte por un equipo multidisciplinario en un centro con acceso a hemocomponentes y drogas tales como trióxido de arsénico (ATO) y/o tretinoína (ATRA). Siempre realizar confirmación diagnóstica de la presencia del gen de fusión PML/RARA mediante FISH o RT-PCR.

El tratamiento a grandes rasgos se basa en 5 puntos básicos: 1) inicio de la citodiferenciación con ATRA 2) Manejo de la coagulopatía 3) Citoreducción ante hiperleucocitosis (más de 10.000 GB) 4) Vigilancia y tratamiento de la aparición de *Síndrome de Diferenciación por ATRA*. 5) Si se inicia tratamiento con ATO (una vez confirmado el diagnóstico), monitoreo de electrolitos como potasio y magnesio y medición en ECG de intervalo QT.

Caso Clínico

Varón de 49 años sin antecedentes que consulta por petequias, hematomas extensos y gingivorra-

gia. Se realiza laboratorio: hematocrito 30% glóbulos blancos 40.000/mm³ Pq 10.000/mm³ Tiempo de protrombina 68% KPTT 27" Fibrinógeno 1,5 g/dl. En frotis de sangre periférica se constatan blastos con núcleos bilobulados y granulos muy finos o ausentes. No se visualizan bastones de Auer. Bajo sospecha de LPA variante microgranular (LPAv) versus LMA monocítica, se realiza de inmediato punción aspiración de médula ósea donde se observa hiper celularidad con infiltración por blastos microgranulares. Se solicita urgente citometría de flujo y RT-PCR para pml/rara.

En TAC de torax se observa infiltrados bilaterales parcheados en vidrio esmerilado. Antígeno Covid negativo. Se solicitan HMC y galactomananos. Se sospecha hemorragia alveolar vs origen infeccioso. Se inicia cobertura antibiótica empírica con piperacilina/tazobactam. Se procede al inicio empírico de ATRA asociado a dexametasona 16 mg/d. Se inicia reposición con concentrados plaquetarios, glóbulos rojos y crioprecipitados. El mismo día se recibe informe de citometría de flujo: el 87% de la celularidad expresa CD 117++, MPO moderada, CD34 + parcial en el 30%, HLA DR + parcial en el 15%, CD33 +++, CD15 -, CD13 + heterogéneo, CD19 -, CD56 -. La interpretación es LPAv sugestiva pero no concluyente y se procede a ATRA + Esquema de quimioterapia 7/3 con dexametasona asociada.

A las 48 hs de iniciado el tratamiento duplica el recuento leucocitario a 100.000/mm³. Plaquetas menores a 10.000/mm³ y Fibrinógeno 0,84 g/dl. Se continúa sostén transfusional cada 12 hs y se agrega hidroxurea 2 g/d. Evoluciona con hemoptisis. Pasa a unidad cerrada con alto requerimiento de O₂.

Al tercer día de tratamiento continúa ascenso leucocitario a 162.000/mm³, y respuesta parcial a sostén transfusional con Hb 8 gr%, plaquetas 36.000/mm³, TP 40%, KPTT 23", Fibrinógeno 0,94 g/dl, dímero d (DD) 33 mg/l y productos de degradación del fibrinógeno (pdf) 10 micrg/ml. Sin signos de lisis tumoral. En el transcurso de las siguientes 24 hs y bajo transfusión energética de hemocomponentes, se logra estabilizar el cuadro pulmonar con cese de la hemoptisis y mejoría del laboratorio con glóbulos blancos 102.000/mm³, fibrinógeno 1,47 g/dl y plaquetas 56.000/mm³. Se recibe resultado de estudio FISH confirmando el diagnóstico de LPAv con PML/RARa +. Mientras se aguarda la entrega para administración de trióxido de arsénico y con mejo-

ría de los recuentos en los análisis del laboratorio, a las 48 hs vuelve a presentar una descompensación con melena y hematemesis masiva. Se realiza VEDA que informa esofagitis necrotizante (también llamado "Esófago Negro"). Al séptimo día de su ingreso y con Hto de 23 %, GB 67.000/mm³, fibrinógeno 3,7 g/dl y plaquetas 28.000/mm³, presenta óbito.

Análisis del caso clínico y revisión bibliográfica

En primera instancia se presenta una dificultad diagnóstica importante. La morfología de los frotis de sangre periférica y médula ósea arrojan dos diagnósticos alternativos: LPAv vs LMA M5. Los datos del coagulograma al ingreso suelen ayudar a inclinar la balanza diagnóstica hacia uno de los lados, pero al inicio eran igualmente imprecisos. Una tinción de mieloperoxidasa (MPO) en este punto puede ser de gran ayuda ya que a diferencia de la LMA monocítica, en la leucemia promielocítica la MPO es francamente positiva.³ En este punto se debe tomar una decisión terapéutica. Ante la sospecha de estar frente a una posible LPA se inicia tratamiento empírico con ATRA para disminuir el riesgo de muerte temprana por los trastornos de la hemostasia.¹ Por su parte la citometría de flujo en este caso tampoco es concluyente. Característicamente la LPA presenta ausencia de expresión de HLA-DR, ausencia de CD34 y positividad marcada para CD33 y MPO. La expresión de CD56 está asociada a un peor pronóstico. En el caso de nuestro paciente el HLA-DR estaba parcialmente expresado y la MPO era moderada. Este inmunofenotipo era al menos muy sugestivo de LPAv. Existen numerosos reportes estableciendo diferentes patrones de expresión inmunofenotípica para la LPA, en la mayoría de los cuales el HLA-DR se mantiene negativo.⁴ Sin embargo, hay descripción de casos con positividad para dicho antígeno, el cual también se asocia a una patente de positividad para CD34, CD2 y un bajo side scatter. Este último patrón se presenta más frecuentemente en la LPA variante microgranular, con mayores recuentos leucocitarios en sangre periférica. Con respecto a la respuesta al tratamiento, en algunos reportes se encontró que esta variante presentaba menor respuesta molecular y mayor muerte en la inducción, aunque en otros no hubo diferencias. Ninguno reportó diferencias en términos de sobrevida global.^{5,6}

La confirmación diagnóstica que muestra la traslocación de los cromosomas 15 y 17 se realiza mediante

RT-PCR con o sin FISH.¹ Este paciente tenía detectable además la mutación FLT3-ITD. La presencia de FLT3-ITD se asocia con mayor frecuencia a variantes hiperleucocitarias y mayor desarrollo de coagulación intravascular diseminada. Sin embargo, su impacto pronóstico no está bien definido y no es mandatorio realizarla.⁷ En estudios retrospectivos se vio que los pacientes con FLT3-ITD tenían menor sobrevida global a 5 años que la presentación FLT3-WT (79,7% vs 94,4%; $p=0,02$) y fuerte asociación a variante microgranular hiperleucocitaria ($p<0,001$).⁸

Con respecto al tratamiento instaurado, es mandatorio comenzar con un agente citodiferenciador ante sospecha de LPA. Se establecen dos grandes grupos de riesgo divididos por el recuento leucocitario: menor o mayor de 10.000/mm³, lo que establece riesgo standard y riesgo alto respectivamente. El riesgo alto define mayor posibilidad de muerte temprana en inducción y riesgo de recaída. En este caso se inició tratamiento asociando ATRA y esquema de quimioterapia 7/3 para producir una citodiferenciación y descenso del recuento leucocitario en un paciente de alto riesgo. Los esquemas actuales del tratamiento en pacientes de alto riesgo incluyen una antraciclina como Idarrubicina asociada a ATRA. La citarabina se utiliza durante la consolidación (protocolo AIDA). Si se tiene rápido acceso al trióxido de arsénico, ATRA + ATO + Idarrubicina (protocolo GATLA-20).⁹ En pacientes de alto riesgo, la adición de Gemtuzumab Ozogamicin (anticuerpo monoclonal anti CD33) al tratamiento con ATRA/ATO puede disminuir la necesidad de exposición a quimioterapia.¹⁰ Hay reportes de casos de CID desencadenada por la adición de gemtuzumab al tratamiento, aunque el mecanismo aún no está claro.¹¹

En este caso, era de gran preocupación la posible aparición de síndrome de diferenciación en un paciente con un infiltrado pulmonar severo previo al inicio del tratamiento. Los posibles diagnósticos fueron hemorragia alveolar, leucostasis o patología infecciosa. Se deben evitar procedimientos invasivos en los pacientes con LPA por el alto riesgo de sangrado. Por este motivo se desaconsejó la realización de fibrobroncoscopia. Al tratamiento se asoció dexametasona 10 mg cada 12 hs ev para disminuir el síndrome por ATRA e hidroxurea 2 g/d ante la continuidad del ascenso leucocitario.¹

Posteriormente se desencadena la diátesis hemorrágica florida con hemóptisis confirmando la

sospecha de hemorragia alveolar pulmonar y franca alteración de los parámetros de laboratorio con descenso del fibrinógeno por debajo de 1 g/dl. Los productos de degradación del fibrinógeno se encontraban levemente aumentados.

El sostén con hemocomponentes es pilar fundamental del tratamiento. Los objetivos terapéuticos son: mantener plaquetas mayores a 30.000 a 50.000/mm³, Hb mayor a 9 g/dl, fibrinógeno mayor a 1,5 gr/dl. Se deben transfundir concentrados plaquetarios, globulos rojos y crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno cada 8 a 12 hs si es necesario.¹² La vida media del fibrinógeno transfundido es de 90 hs, pero en la LPA con CID, ésta puede descender a 16 hs secundario al consumo. La síntesis hepática del fibrinógeno no puede competir con la velocidad del consumo. Por esto la indicación de realizar monitoreo de los niveles de fibrinógeno más de una vez por día.

La diátesis hemorrágica es la principal causa de muerte temprana y es el resultado de la combinación de factores que desencadenan una coagulación intravascular diseminada (CID) y fibrinólisis primaria y secundaria.¹³ Según ensayos clínicos la incidencia de muerte temprana por hemorragia ha descendido al 5 a 10% en los últimos años gracias al uso de ATRA/ATO.^{14,15,16} Sin embargo estos resultados no se han repetido en registros poblacionales donde la incidencia parece ser mayor.^{17,18} No sorprende esta discordancia entre los trabajos y la vida real ya que por ejemplo en PETHEMA LPA 96 and LPA 99 trials la mitad de los pacientes que fueron excluidos del estudio presentaban hemorragias que amenazaban la vida.^{17,19} En el año 2011 se publicó un registro de Suecia donde reportaban una tasa de muerte temprana del 29% y de ellos el 35% nunca había llegado a recibir tratamiento con ATRA. Se demostró que el tiempo de demora promedio desde que el paciente consultaba al servicio de emergencias hasta la primera toma de ATRA era de 48 hs.²⁰ La coagulopatía está presente en casi todos los pacientes al momento de la presentación y se debe considerar como una emergencia médica.²¹

El responsable de desencadenar esta coagulopatía es la misma célula leucémica. El promielocito se detiene en su maduración en una fase dependiente de la presencia de ácido retinoico adquiriendo características procoagulantes mediante interacción con otras células y la liberación del contenido de sus

gránulos. Esta acción de la célula leucémica desencadena 3 mecanismos: 1) activación de la coagulación, 2) fibrinólisis y 3) proteólisis de diversas proteínas.²²

La activación de la coagulación depende de varios efectores expresados en los promielocitos leucémicos: factor tisular (FT), procoagulante neoplásico (PN) y anexina II.

El FT se une a factor VIIa para activar el factor X, mientras que el PN tiene la capacidad de activar el factor X sin necesidad del FVIIa.

El FT es una glicoproteína transmembrana expresada en estas células, así como también en otros tumores malignos, que se activa durante la muerte celular tanto espontánea (apoptosis), como durante la quimioterapia. En condiciones normales el FT se encuentra encriptado en la membrana celular y ante la disrupción de la misma por muerte celular, se libera fosfatidilserina que activa el FT desencadenando la trombogénesis. Otros factores que incrementan su activación son las citoquinas factor de necrosis tumoral e interleuquina beta1 también liberados por las células leucémicas. Se han identificado micropartículas (MP) circulantes capaces de unir el FT y activar la generación de trombina. Las MP son fragmentos celulares provenientes de los promielocitos. Se conoce su origen celular mediante la inmunomarcación del antígeno CD33.^{23,24} La presencia de estas MP CD33+ se correlaciona con los recuentos leucocitarios y el nivel de DD. La presencia de hiperleucocitosis (mas de 10.000 glóbulos blancos) está asociada a mayor incidencia de hemorragia, CID y síndrome de diferenciación. Por este motivo la NCCN recomienda administración profiláctica de dexametasona 10 mg cada 12 hs ev en este grupo de pacientes.²⁵

Otro mecanismo que interviene en la diátesis hemorrágica es la hiperfibrinólisis tanto secundaria como primaria. Mientras se activa la coagulación y se desencadena la CID, comienza a actuar la fibrinólisis secundaria, evidenciada por disminución de la concentración de fibrinógeno y aumento de los pdf. Por otro lado, los mismos promielocitos expresan los activadores del plasminógeno tPA y uPA desencadenando la hiperfibrinólisis primaria. A esto último se suma la acción de la Anexina II, una proteína ligadora de fosfolípidos presente en la membrana de las células leucémicas. Esta proteína forma un complejo tetramérico con el plasminógeno y el tPA, incrementando 60 veces la generación de plasmina. La alta incidencia de sangrado en sistema nervioso cen-

tral se explica por la mayor concentración de Anexina II en el endotelio de la microvasculatura cerebral. Ciertas enzimas como la elastasa proveniente de los promielocitos degradan el inhibidor del activador del plasminógeno hacia una forma inactiva completando el circuito de hiperfibrinólisis primaria. Estas mismas enzimas proteolíticas a su vez también degradan factores de la coagulación, como el fibrinógeno. La hiperfibrinólisis también se comprueba mediante los niveles bajos de plasminógeno y alfa2 antiplasmina de estos pacientes.

Otro mecanismo propuesto para la coagulopatía se trata de la *netosis*. El inicio de ATRA mediante un mecanismo de muerte celular aumenta la liberación de cromatina al espacio extracelular (proceso que se denomina netosis). Esta cromatina no solamente produce activación endotelial, sino que también forma una red, un sustento para el anclaje de fibrina y factores de la coagulación que estabiliza el trombo.²⁶

A todo esto, se suma la trombocitopenia establecida por la infiltración medular, el consumo de la CID y la misma quimioterapia. No solo hay descenso en los recuentos sino también disfunción, producto de la fibrina o los pdf circulantes.

Estos hallazgos son todos sugestivos de una CID. Los únicos parámetros que podrían diferenciar la CID leucémica de la clásica CID, serían los valores normales de los inhibidores de la coagulación proteína C y antitrombina III. En la CID clásica hay disfunción hepática, lo que lleva a un descenso en la síntesis de estos dos componentes.²⁷

En el caso clínico expuesto, el paciente presenta una nueva descompensación una vez que aumenta la concentración de fibrinógeno y se logra el control del ascenso leucocitario. Ante la aparición de melena y hematemesis con coagulograma en mejoría, se realiza VEDA que informa necrosis esofágica aguda, también llamada "esófago negro", lo que desencadena el óbito del paciente. En la literatura hay menos de 100 casos reportados.²⁸ Esta rara entidad se presenta en los estudios endoscópicos como una coloración negra de toda la circunferencia de la mucosa esofágica que inicia en el tercio distal pudiendo extenderse de manera proximal hasta comprometer todo el esófago. Característicamente se detiene de manera abrupta en la unión gastro-esofágica. Se presenta con dolor abdominal, hematemesis, melena, descompensación hemodinámica, fiebre, síncope. Su complicación aguda es la mediastinitis por

perforación y la complicación a largo plazo mas frecuente es la estenosis esofágica. La mortalidad alcanza el 32%. Son varias las patologías que pueden asociarse: intoxicación alcohólica, vólvulo gástrico, hipoperfusión y disfunción orgánica, vasculitis, ceptoacidosis diabética, fenómenos tromboembólicos, enfermedades oncológicas. Hay reportes de casos en el contexto de síndrome antifosfolipídico y CID. La biopsia esofágica puede realizarse, pero no es mandatorio.²⁹ Los diagnósticos diferenciales son melanoma, acantosis nigricans, melanosos, lesiones corrosivas por ingestión de sustancias. En este paciente los hallazgos endoscópicos en el contexto clínico de un estado protrombótico son inequívocos.

Las trombosis asociadas a LPA pueden presentarse al diagnóstico, pero mas frecuentemente durante la instauración del tratamiento. En diferentes reportes su incidencia es del 8 hasta un 19%. La administración de ATRA restaura con rapidez los defectos de la coagulación y se ha postulado que tendría un efecto protrombótico. Esta teoría se sustenta en el hecho de que más del 60% de reportes de casos de trombosis en LPA fueron después de iniciado el tratamiento con ATRA. Esto podría corresponder a un aumento del nivel de citoquinas. Sin embargo, en los estudios mas grandes de cohortes de pacientes los resultados son contradictorios, no pudiendo establecer si la trombosis es secundaria a la hipercoagulabilidad

de la enfermedad en sí misma versus un efecto del ATRA. Lo mismo sucede con la asociación de un mayor riesgo de trombosis durante el desarrollo del síndrome de diferenciación por ATRA. Esta cuestión arrojó resultados contradictorios en las más grandes series de casos. Otros factores que podrían estar asociados a una mayor incidencia de trombosis podrían ser la hiperleucocitosis, el isotipo de transcrito bcr3, la presencia de la mutación FLT3-ITD y la positividad para CD2 y CD15.^{27,30,31}

Conclusión

La LPA nos pone frente a un paciente en general adulto joven y que tiene alta posibilidad de curación. Se trata de una emergencia médica que nos obliga a iniciar tratamiento citodiferenciador ante la sospecha diagnóstica. Lamentablemente, en sus estadios iniciales la mortalidad por trastornos de la hemostasia sigue siendo alta pese a los avances terapéuticos con ATRA, ATO y Gemtuzumab-Ozogamicin. La hemorragia es la principal causa de muerte durante la inducción, aunque la trombosis no es una manifestación menor, como lo muestra nuestro caso. Los fenómenos tromboembólicos probablemente sean subdiagnosticados en la práctica clínica. Todavía se desconocen ciertos mecanismos implicados y el rol que puedan ejercer las mismas drogas usadas para la curación.

Conflictos de interés: Las autoras declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Sanz M A, Fenaux P, Tallman M S et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019; 133 (15): 1630-1643.
2. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al.. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-1891
3. Masao T, Yoshiharu Y, Masuko T, et al. Cytochemistry of Acute Promyelocytic Leukemia (M3): Leukemic Promyelocytes Exhibit Heterogeneous Patterns in Cellular Differentiation. *Blood*. 1985; 66: 350-357.
4. Wojciech G. Acute promyelocytic leukemia: four distinct patterns by flow cytometry immunophenotyping. *Pol J Pathol*. 2012; 1: 8-17.
5. Francesco A, Anna M, Alessandra P, et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica*. 2006; 91(3):311-6.
6. Ebtessam I, Hosneia K, Mona E, et al. The biological characteristics of adult CD34+ acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol*. 2012; 29:1119-1126.
7. Gledson L, Diancarlos P, Ana Luiza M, et al. The Impact of Flt3 Gene Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Cancers (basel)*. 2019; 11(9): 1109-1311.
8. Li A, Kashanian S, Hambley B, et al. FLT3-ITD Allelic Burden and Acute Promyelocytic Leukemia Risk Stratification. *Biology (basel)*. 2021; 10(3): 243.
9. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome.

- Blood. 2010; 115: 5137-5146.
10. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*. 2017; 129(10):1275-1283.
 11. Yashiko A, Aya N, Masaaki H, et al. Disseminated intravascular coagulation observed following treatment with gemtuzumab ozogamicin for relapsed / refractory acute promyelocytic leukemia. *Mol Clin Oncol*. 2016; 5(1):31-34.
 12. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Guidelines on the management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009; 113:1875-1891.
 13. Sachin D, Vikram M. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*. 2018; 164: s82-s88.
 14. Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood*. 1995; 85(5): 1202-1206.
 15. Visani G, Gugliotta L, Tosi P, et al. All-trans retinoic acid significantly reduces the incidence of early hemorrhagic death during induction therapy of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2000; 64(3):139-144.
 16. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012; 120:1570-1580.
 17. Stahl M, Tallman M. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60:3107-3115.
 18. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008; 111: 3395-3402.
 19. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008; 112:3130-3134.
 20. Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia*. 2011; 25: 1128-1134.
 21. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012; 88: 321-328.
 22. Sanz MA, Montesinos P. Advances in the management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis Research*. 2020; 191s1: s63-s67.
 23. Kwaan H, Rego E. Role of microparticles in the hemostatic dysfunction in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36: 917-924.
 24. Ma G, Liu F, Lv L, et al. Increased promyelocytic-derived microparticles: a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Ann. Hematol*. 92 (2013) 645-652.
 25. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017.
 26. Cao M, Li T, He Z, et al. Promyelocytic extracellular chromatin exacerbates coagulation and fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2017; 129: 1855-1864.
 27. Choudhry A, DeLoughery G. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2012; 87:596-603.
 28. Gurvits G, Shapsis A, Lau N, et al. Acute esophageal necrosis: a rare syndrome. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 29-38.
 29. Gurvits G. Black esophagus: Acute esophageal necrosis syndrome. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(26): 3219-3225.
 30. Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM, et al. Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 1341-1350.
 31. De Stefano V, Sora F, Rossi E, et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: Occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1985-1992.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Enfermedad de von Willebrand adquirida

Acquired von Willebrand syndrome

Chuliber, Fernando

Hospital Italiano de Buenos Aires

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar



**TROMBOSIS Y
HEMOSTASIA:
COAGULOPATÍA EN
ONCOHEMATOLOGÍA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 89-94
Noviembre 2022

Palabras claves: enfermedad de von willebrand,
enfermedad de von willebrand adquirida,
trastornos hemorrágicos.

Keywords: von willebrand disease,
acquired von willebrand síndrome,
bleeding disorders.

Introducción

La enfermedad de von willebrand adquirida (del inglés AVWS) es un desorden hemorrágico secundario a la disminución en los niveles o la alteración en la función del factor de von willebrand (VWF). Se la reconoce como una entidad rara, aunque su prevalencia no se ha estimado con exactitud, y se estima que existe un marcado sub-diagnóstico⁽¹⁾. Estudios reportaron que la variante adquirida representa el 22% de las entidades hemorrágicas con von willebrand bajo, lo que indicaría que la enfermedad de von willebrand (del inglés VWD) congénita tiene una prevalencia mayor⁽²⁾.

La AVWS es heterogénea en los mecanismos fisiopatológicos, y en las enfermedades que pueden ocasionarla. Las enfermedades subyacentes determinan el tipo de mecanismo fisiopatológico desencadenante. Las causas cardiológicas son las más fre-

cuentes. Entre ellas se destacan la estenosis aórtica y los dispositivos de asistencia ventricular. Este grupo de causas tiene mecanismos fisiopatológicos particulares. Fundamentalmente producen proteólisis del VWF debido a las fuerzas de cizallamiento circulatoria (proteólisis mecánica) o por el aumento de la actividad de ADAMTS13⁽³⁾. Las linfoproliferativas son las enfermedades oncohematológicas más frecuentemente asociadas con AVWS. El mayor número de casos reportados están asociados a leucemia linfática crónica (LLC), mieloma múltiple, enfermedad de Waldenstrom, linfomas y amiloidosis AL. El principal mecanismo subyacente es la formación de anticuerpos con capacidad de neutralizar epítopos funcionales de la molécula de VWF o incrementar su depuración por la formación de inmunocomplejos. Además, también se reportó la anormal expresión del receptor Ib de células malignas con incremento

de la unión al VWF y su consecuente reducción en la circulación, y la adsorción a paraproteínas. Otro grupo reconocible de causas de AVWS son las enfermedades mieloproliferativas. En ellas, la adsorción de los multímeros de alto peso molecular (del inglés HMW) del VWF es el principal mecanismo fisiopatológico implicado, aunque se postulan otros, como la proteólisis por hiperviscosidad. La asociación más fuerte se encontró con los casos de trombocitemia esencial y trombocitosis extrema (>1 millón de plaquetas/mm³), aunque no es infrecuente detectar AVWS con un recuento de plaquetas menor o en otras neoplasias mieloproliferativas⁽⁴⁾.

Las manifestaciones hemorrágicas de la variante adquirida no suelen diferir de las desarrolladas en el von willebrand congénito. La expresión clínica suele ser variable, con un espectro desde casos asintomáticos solamente con expresión analítica hasta pacientes con manifestaciones hemorrágicas severas con riesgo de vida. De manera característica, la AVWS se diagnostica en pacientes sin historia personal o familiar de sangrado. Además, habitualmente se detecta en una edad más avanzada comparado con la forma congénita. Pero el pilar orientador más relevante en su diferenciación con la forma congénita es la existencia de causas subyacentes⁽⁵⁾.

A continuación, se presentarán dos casos clínicos de AVWS secundarios a enfermedades oncohematológicas con el objetivo de mostrar las dificultades diagnósticas y terapéuticas que suelen ocurrir en este grupo de enfermedades.

Caso clínico 1

El primer caso se trata de un hombre de 61 años con antecedentes de hipertensión arterial, depresión mayor y litiasis renal. En contexto de un análisis de rutina se detectó linfocitosis de 20.000 / mm³ sin citopenias asociadas. Al examen físico presentaba adenomegalias móviles axilares y cervicales bilaterales. En paciente no tenía síntomas B. La citometría de flujo de sangre periférica confirmó el diagnóstico de LLC B típica. Los estadios de la enfermedad eran Binet A y RAI 1. Inicialmente, no había criterios para iniciar tratamiento.

Luego de unos meses de diagnosticada la LLC el paciente consulta a la guardia externa por gingivorragia espontánea. Ante el antecedente de LLC se sospecha AVWS. El laboratorio confirma el diagnóstico presuntivo: VWF:Ag de 20 %, VWF:RCo de

5% y FVIII de 33%. El resto de los parámetros de la coagulación no mostraban alteraciones. Se realizó terapia hemostática local y se indicó meprednisona 1 mg/kg/día.

Unos días después el paciente ingresó a Unidad de Terapia Intermedia (UTIM) por sangrado mayor por enterorragia con alto requerimiento de soporte transfusional. El paciente no refirió historia de sangrado en su ingreso. En el laboratorio inicial el paciente tenía una hemoglobina de 4 g/dL y adecuada respuesta reticulocitaria. El paciente persistía con parámetros de AVWS: VWF:Ag de 28 %, VWF:RCo de 16% y FVIII de 31%. Al ingreso estaba recibiendo 0,5 mg/kg/día de meprednisona. Se inició aporte de concentrado de FVIII/VWF y ácido tranexámico 1 gramo cada 8 horas como terapia hemostática. Además, se indicó inmunoglobulina G endovenosa (IGE) 1 g/kg por dos días. La VEDA reveló pequeñas erosiones en la segunda porción del duodeno y en dos VCC realizadas no se detectó sangrado activo. Ante la sospecha de sangrado por angiodisplasias se realizó un centellograma con glóbulos rojos marcados que mostró actividad (pérdida hemática) en la unión ileocecal y en colon ascendente. Se confirmaron las angiodisplasias en yeyuno, íleon y colon ascendente y el sangrado se controló finalmente con terapias con adrenalina y clipado realizados mediante enteroscopia. Respecto al control de la AVWS, el paciente no presentó mejoría de los parámetros con la IGEV por lo que a los 7 días de administrado esa terapia se inició rituximab 375 mg/m² por 4 dosis. Finalmente, se otorgó el alta con buen estado general, hemoglobina en ascenso, pero sin mejoría de los parámetros analíticos de AVWD.

En los controles ambulatorios el paciente no presentó nuevos episodios de sangrados y no tuvo mejoría de los niveles de VWF:Ag, VWF:RCo ni de FVIII luego de completar las 4 dosis de rituximab. Al interrogatorio exhaustivo se detectó un posible fenotipo sangrador del paciente previo al diagnóstico de LLC, ya que manifestó sangrado excesivo con requerimiento de puntos hemostáticos en dos de las tres exodoncias a los que fue sometido, y presentó un hematoma subcutáneo extenso luego de un traumatismo de mediana intensidad. El score ISTH-BAT era de 4 puntos (fenotipo previo al diagnóstico de LLC). El paciente no había tenido cirugías mayores. El paciente negaba tener familiares con fenotipo sangrador o con diagnóstico de diátesis hemorrágicas. Se

realizó estudio de antígeno y cofactor en la hija (sin fenotipo sangrador) con resultados normales. En el paciente se completaron estudios: ensayo de mezcla con plasma normal en donde se logra la corrección de los parámetros y RIPA sin detectarse hiperagregación.

El paciente ingresó nuevamente en UTIM por otro episodio de sangrado mayor por enterorragia con una hemoglobina de 5,3 g/dL. Permanecía con valores de VWF:Ag y VWF:RCo similares a los previamente mencionados. Se inició nuevamente terapia con concentrado de FVIII/VWF en dosis crecientes y ácido tranexámico, y se administró otro curso de IGEV. La VCC reveló angiodisplasias colónicas que fueron tratadas con plasma argón. Ante la persistencia del sangrado, evidenciada por la caída de hemoglobina a pesar de las transfusiones de glóbulos rojos, se realizaron una endoscopia y una enteroscopia, que mostraron restos hemáticos frescos, sin poder hallar el sitio de sangrado. A continuación, se decidió administrar dosis altas de concentrado de FVIII/VWF en infusión continua y el paciente fue sometido a una laparotomía exploradora y una nueva enteroscopia. Finalmente se pudo detectar un sitio de sangrado activo en napa a 75 cm del ángulo de Treitz y se colocaron dos clips metálicos con cese del sangrado. El paciente evolucionó favorablemente con control del sangrado. Luego de la suspensión de la administración de los factores, los parámetros de VWF:Ag, VWF:RCo y FVIII volvieron a los niveles bajos habituales.

En el seguimiento ambulatorio el paciente desarrolló criterios de tratamiento de la LLC: marcado crecimiento de las adenomegalias cervicales con síntomas locales y astenia marcada. Debido a presentar delección hemicigota de p53 se inició Obinutuzumab-Venetoclax. Luego de dos ciclos no tuvo episodios de sangrado, aunque tampoco se observó mejoría de los parámetros analíticos de AVWS. Ante la duda del tipo de enfermedad de von willebrand, adquirida versus congénita, el paciente fue derivado para realizar el estudio genético. Al momento del reporte del caso, aún no contamos con el resultado del mismo.

Caso Clínico 2

Se presenta el caso de una mujer de 66 años con antecedentes de insuficiencia renal no dialítica, hipertensión arterial y estenosis de ambas arterias renales

con requerimiento de stent y doble antiagregación. En un estudio de rutina se detectó poliglobulia marcada y trombocitosis leve: hematocrito de 60%, hemoglobina de 19,7 g/dL, leucocitos de 9.800/mm³ y recuento de plaquetas de 540.000/mm³. Se confirmó la enfermedad mieloproliferativa Phi negativa, con la detección de JAK2 V617F en sangre periférica y la biopsia de médula ósea con marcada hiperplasia eritroide, sin fibrosis y 1% de C.D. 34. La paciente no presentaba esplenomegalia. Se inició tratamiento con hidroxiurea y sangrías.

En los controles ambulatorios se detectó progresión de la enfermedad: recuento de plaquetas de 1 millón/mm³ y esplenomegalia de 180 mm. En la nueva biopsia de médula ósea se observaba F.M 2, celularidad del 90%, sin aumento del porcentaje de C.D 34.

En ese contexto, se solicitaron estudios de von willebrand, y se confirmó el diagnóstico de AVWS adquirido: VWF:Ag 119 %, VWF:RCo 8% y FVIII 110%. La paciente no presentaba manifestaciones hemorrágicas ni tenía historia de sangrado espontáneos ni ante los múltiples desafíos hemostáticos a los que había sido sometida.

La paciente continuó con progresión hasta la mielofibrosis (F.M. 3 en una nueva biopsia de médula ósea). El recuento de plaquetas descendió a 400.000/mm³ y desarrolló anemia severa, con requerimiento de altas dosis de EPO y danazol. Además por progresión de la esplenomegalia sintomática se inició ruxolitinib. A pesar del descenso del recuento de plaquetas, no mejoraron los parámetros de AVWS y no se obtuvo respuesta con cursos cortos de metprednisona ni con IGEV.

La enfermedad avanzó hasta la fase acelerada con un recuento de blastos en sangre periférica del 10%. Por dicho motivo, se realizó un trasplante alogénico de médula ósea no relacionado 11/12. En la preparación del mismo, se utilizó concentrado de FVIII/VWF en dos momentos: previo a un procedimiento de exodoncias múltiples (asociado a ácido tranexámico) y a la colocación de un catéter venoso central transitorio. En ambos casos la paciente no presentó sangrado excesivo. El acondicionamiento utilizado para el trasplante fue Fludarabina/melfalán/tioglobulina.

A pesar de el alto riesgo de sangrado por el AVWS y el estado de Trasplante alogénico (plaquetopenia severa, mucositis, entre otros factores), la paciente

no presentó complicaciones hemorrágicas mayores. Sólo en el día +7 tuvo una manifestación hemorrágica: epistaxis anterior en la que se administró concentrado de FVIII/VWF, ácido tranexámico y transfusión de plaquetas (cada 12 horas).

En el día +30 la paciente presentaba quimerismo del donante 100% y en el día 40 se repitieron los parámetros de von willebrand con niveles de VWF:Ag, VWF:RCo y FVIII mayores a 100%. El AVWS había remitido con el trasplante de médula ósea.

Discusión

Una de las principales dificultades en la comprensión y el manejo del AVWS es la escasa evidencia de calidad que se ha publicado sobre el tema. Existe un registro internacional de la enfermedad, conducido por la ISTH, pero que no tiene reportes en los últimos 20 años. Ese registro mostró que el patrón clínico de la forma adquirida es similar a la congénita: el sangrado mucocutáneo. Resulta importante destacar que, en ese registro, el 28% de los pacientes no tenían manifestaciones hemorrágicas⁽⁶⁾. Este es un aspecto interesante de la AVW: muchos casos sólo tienen alteraciones analíticas sin impacto clínico. En un estudio unicéntrico, el 55% y el 49% de los pacientes con trombocitemia esencial (TE) y de policitemia vera (PV), respectivamente, tenían diagnóstico de AVWS. Sin embargo, sólo el 12,5 % de los pacientes con TE habían experimentado un sangrado mayor⁽⁷⁾. En alrededor de un tercio de los casos la AVWS fue diagnosticada en pacientes con un recuento de plaquetas menor a 1 millón/mm³. Como vimos en el caso 2, la detección de AVWS en los pacientes con enfermedad mieloproliferativa tiene utilidad clínica aún en los pacientes asintomáticos, ya que permite evitar complicaciones ante los desafíos hemostáticos. Por otro lado, es importante no limitar el estudio a los pacientes con trombocitosis extrema. Como vimos en el caso clínico, la paciente persistió con AVWS aún con el descenso del recuento plaquetario, pero lo revirtió con el TALO.

Los estudios diagnósticos de primer nivel no difieren en las variantes adquiridas y congénitas de la enfermedad de von willebrand. Habitualmente, los pacientes con AVWS tiene una relación VWF:RCo/VWF:Ag menor a 0,7. En la discriminación de ambas variantes, como se mencionó en la introducción, la presencia de entidades subyacentes y la ausencia de historia de sangrado son pilares esenciales. Sin

embargo, como se planteó en el primer caso clínico, en ocasiones poder discriminar entre ambas formas es complejo. Es recomendable realizar un esfuerzo para ello ya que resulta imprescindible para definir la terapéutica. No es sencillo demostrar la presencia de anticuerpos Anti-VWF. Los ensayos de mezcla con plasma normal pueden ser útiles en la detección de anticuerpos de tipo neutralizantes. Sin embargo, la sensibilidad es baja en los AVWS, debido a que muchos anticuerpos tienen mecanismo de depuración del VWF⁽¹⁾. En estos casos, podría utilizar la detección de los anticuerpos por ELISA, aunque las pruebas tienen una muy baja disponibilidad en Argentina.

La determinación de los propéptidos del VWF fue postulado hace unos años como una herramienta valiosa para discernir entre una forma congénita y adquirida de enfermedad de von Willebrand. Sin embargo, actualmente su rol es secundario en esta instancia. Los propéptidos suelen aumentar cuando existe incremento en la depuración de los VWF, como en algunos casos de AVWS⁽⁸⁾. Sin embargo, también pueden aumentar en ciertas formas congénitas: VWD Vicenza o algunos subtipos del 2A. El descenso de los propéptidos puede sugerir que la causa del AVWS se debe a menor síntesis del factor, como se observa muy infrecuentemente en el hipotiroidismo. La prueba de multímeros aporta información, aunque no suele ser decisiva. En general, en los pacientes con AVWS se observa una disminución de los multímeros de HMW. Ello permite la diferenciación con el VWD tipo 1, aunque no con algunas variantes del tipo 2.

Finalmente, en pacientes seleccionados es necesario recurrir a los estudios genéticos para diferenciar las formas adquiridas y congénitas, aunque son pruebas habitualmente no disponibles en la práctica clínica. De forma práctica, el riguroso interrogatorio respecto a los antecedentes familiares de sangrados tiene una vital importancia, como así también, el estudio sistemático de los familiares de primer grado con las pruebas de primer nivel diagnóstico de VWD.

El abordaje terapéutico de los pacientes con AVWS no es sencillo, debido a la baja tasa de respuesta terapéutica de la mayoría de los agentes empleados. Los principales objetivos del tratamiento son controlar el sangrado o prevenir la aparición del mismo, y la remisión de la AVWS.

La desmopresina, terapia angular en la mayoría de los casos de VWD, tiene una baja eficacia en la variante adquirida de la enfermedad. En el registro de la ISTH la tasa de respuesta fue sólo del 32%, con variaciones según la entidad asociada (10% en enfermedades cardiovasculares y 44% en linfoproliferativos⁽⁶⁾. Debido a la edad avanzada de la mayoría de los pacientes con AVWS, es importante considerar los posibles eventos adversos cardiovasculares de la desmopresina. La administración de concentrados de VWF es otra de las terapias que pueden emplearse. La dosis habitual es de 30 a 100 UI VWF/kg. Es necesario monitorear los niveles para dirigir al terapia, escalando la dosis y/o la frecuencia de administración, ya que la presencia de inhibidor neutralizante, anticuerpo de depuración o proteólisis mecánica, puede provocar un acortamiento de la vida media plasmática del factor administrado y afectar su eficacia⁽⁸⁾. Los antifibrinolíticos son drogas ampliamente disponibles que es posible utilizar principalmente en los sangrados de tipo mucosos.

Como vimos en el caso 1, existe una asociación entre la enfermedad de von willebrand y las angiodisplasias. Los multímeros de von willebrand intervienen en la regulación de la angiogénesis, y se

postula que la pérdida de los multímeros HMW favorecería al desarrollo de malformaciones vasculares⁽⁹⁾. Por este motivo, en los pacientes con AVWS y sangrado por angiodisplasias, además de la terapia hemostática farmacológica, es de vital importancia realizar medidas hemostáticas locales endoscópicas.

El principal recurso terapéutico para obtener la remisión de la AVWS es el control de la enfermedad de base, aunque en ocasiones esto no es posible o se requiere de un tiempo prolongado para lograrlo. En esos casos, distintas medidas pueden emplearse. Una de ellas es la infusión de IGEV. La eficacia varía según la enfermedad subyacente, con mejores tasas de respuesta en los pacientes con gammopatías monoclonales Ig G o anticuerpos neutralizantes o de depuración, comparado con las otras etiologías. En una pequeña serie de 17 pacientes con AVWS (el 88% secundarios a enfermedad linfoproliferativa) tratados con IGEV la tasa de respuesta completa fue del 65%. La mayoría respondieron en las primeras 48 horas⁽¹⁰⁾. En los casos asociados a neoplasias linfoproliferativas B, se han publicado reportes con la utilización de corticoides o rituximab, pero sin resultados alentadores⁽¹¹⁾. El recambio plasmático por plasmaféresis, es una alternativa limitada a los

Tabla 1. Principales opciones terapéuticas en enfermedad de von Willebrand adquirida

Terapias	Dosis	Consideraciones
Desmopresina	0,3 ug/kilogramo. Endovenoso	Baja tasa de respuesta. Realizar prueba previo a indicación. Precaución por eventos adversos cardiovasculares
Concentrado de VWF	30 a 100 UI/kg	Posible reducción de la duración del efecto Ajustar dosis y periodicidad según niveles plasmáticos.
Antifibrinolíticos Ácido tranexámico Ácido epsilonamino-caproico	500-1000 mg/c 8 h 25-50 mg/kg/dosis/c 4-6h	En sangrado menor En combinación con otras terapias hemostáticas
Inmunoglobulina G EV	1 gramo/kg Día 1 y 2	Tasa de respuesta variable según la entidad subyacente
Corticoides	Variable	Baja tasa de respuesta
Rituximab	375 mg/m ² semanal x 4 dosis	Baja tasa de respuesta Lento inicio de acción
Recambio plasmático por plasmaféresis	-	En entidades con Ig M

pacientes con AVWS asociados a Ig M que puede brindar una rápida respuesta terapéutica⁽⁸⁾. En la tabla 1 se resumen las principales opciones de tratamiento.

Conclusiones

La AVWS es una enfermedad rara, aunque probablemente subdiagnosticada. Hasta al momento no contamos con evidencia de calidad para guiar el

manejo de estos pacientes. Las terapéuticas tienen una tasa de respuesta poco satisfactorias. Debido a esto, es recomendable realizar abordajes individualizados.

Agradecimientos: Analía Sánchez Luceros, Georgina Bendek, Alberto Giménez Conca, Marta Martinuzzo, Marina Sol López, Verónica Privitera, Maximiliano Villagra Iturre, Susana Viñuales, Diana Penchasky.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica* 2020; 105:2032-37
2. Budde U, Scheppenheim S, Dittmer R. Treatment of the acquired von Willebrand syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2015; 8:799-818
3. Shetty S, Kasatkar P, Ghosh K. Pathophysiology of acquired von Willebrand disease: a concise review. *Eur J Haematol* 2011; 87:99-106
4. Langer AL, Connell NT. Acquired von Willebrand Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021; 35:1103-16
5. Franchini M, Lippi G. Recent acquisitions in acquired and congenital von Willebrand disorders. *Clin Chim Acta* 2007; 377:62-69
6. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, y col. Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost.* 2000; 84:345-9
7. Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S, Varon D, Lavie D, Kalish Y. Factors related to the development of acquired von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med.* 2017; 41:49-54
8. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood* 2011; 117:6777-85
9. Salinas Laval J, Triantafilo N, Zúñiga P. Asociación entre enfermedad de von Willebrand y angiodisplasia: ¿casualidad o causalidad? *Rev Med Chil.* 2020; 148:1475-1480.
10. Bertolino J, Ibrahim M, Segui J, y col. Intravenous immunoglobulin in patients with acquired Von Willebrand syndrome: A single referral centre experience. *Haemophilia* 2019; 25:e42-e45.
11. Grimaldi D, Bartolucci P, Gouault-Heilmann M, Martin-Toutain I, Khellaf M, Godeau B. Rituximab failure in a patient with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)-associated acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Haemost.* 2008; 99:782-3



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Enfoque terapéutico y experiencia argentina con ácido retinoico y trióxido de arsénico en adultos con leucemia promielocítica.

Therapeutic approach and argentine experience with retinoic acid and arsenic trioxide in adult patients with promyelocytic leukemia.

Sackmann, Federico

Fundaleu / GATLA

fsackmann@fundaleu.org.ar



**LEUCEMIA
PROMIELOCITICA
(LPA) PEDIATRICA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 95-100
Noviembre 2022

Palabras claves: leucemia promielocítica, ácido retinóico, trióxido de arsénico.

Keywords: promyelocytic leukemia, retinoic acid, arsenic trioxide.

La historia de la leucemia promielocítica (LPA) es una de las más impresionantes de la hematología. Se preguntarán por qué afirmo esto y contestaré de manera clara y contundente: en 60 años pasó de ser la leucemia más temible a ser la leucemia con mayor tasa de curación, por no decir que se curan casi todas. Y por si esto fuera poco, esto se logra sin quimioterapia.

La primera descripción de la LPA fue realizada en 1957 por un médico noruego, Leif Hillestad y sigue estando vigente. Relata 3 casos de pacientes con leucemia con un curso rápidamente fatal, un frotis de sangre periférica con predominio de promielocitos atípicos, tendencia al sangrado secundario a fibrinólisis y trombocitopenia y una eritrosedimentación normal posiblemente relacionado a una concentración plasmática de fibrinógeno reducida¹. En 1959 Jean Bernard publicó una serie de 20 pacientes con una descripción más detallada de los promielocitos atípicos que tenían gránulos citoplasmáticos

grandes que cubrían el núcleo y formaban los bastones de Auer². En 1976 el Comité FAB (French-American-British) le asigno un lugar específico en la clasificación, la LMA M3³. Y más tarde reconoció la LMA M3 variante cuyas células tenían un núcleo bilobulado y gránulos muy pequeños que no eran visibles con el microscopio óptico, pero eran positivos a la reacción de mieloperoxidasa; generalmente tenían recuentos de glóbulos blancos más altos y las mismas alteraciones de la coagulación⁴. La alteración citogenética que caracteriza a la LPA, fue descrita inicialmente como una delección parcial del cromosoma 17⁵ y luego como una translocación balanceada recíproca entre el brazo largo de los cromosomas 15 y 17⁶. De esta manera, para mediados de 1980, la LPA se podía identificar no solo por sus características clínicas y morfológicas, sino por una alteración citogenética específica. Menos frecuentemente, hay pacientes que tienen características clínicas y morfológicas de LPA pero no se les detecta

la t(15,17) o PML-RARA y en cambio se les detecta traslocaciones que unen al RARA con otros genes distintos a PML^{7,8}.

Esta enfermedad necesitaba un tratamiento adaptado. Debía comenzar de manera urgente y debía ser agresivo, prestando especial atención a las alteraciones de la coagulación. De esta manera se lograba una remisión completa cercana al 75%, pero con una alta mortalidad temprana y también alta tasa de recaída en los primeros meses, con solo el 25% de los pacientes vivos a los 2 años.

En paralelo a la historia de la caracterización de la LPA, los estudios que demostraban la posibilidad de transformar células neoplásicas en células normales bien diferenciadas eran tomados con cierto escepticismo⁹. El dogma del estado irreversible de las células neoplásicas estaba profundamente anclado entre los médicos y científicos de ese momento y el único tratamiento posible era eliminar dichas células mediante quimioterapia, radioterapia o resección quirúrgica. Sin embargo, Christine Chomienne demostró que el ácido retinoico tenía un efector diferenciador específico sobre las células de la LPA¹⁰, siendo el ácido holo-trans-retinoico (ATRA) el derivado más potente.

En 1985 el doctor Wang Zhen Yi, mediante una beca otorgada por Air France, viajó de Shangai a Paris y en una reunión con hematólogos franceses diseñaron un esquema de tratamiento basado en ATRA. Como la medicación no estaba disponible en los países occidentales, las primeras experiencias clínicas fueron en China¹¹ donde 22 de los 23 pacientes con LPA tratados con ATRA 45 mg/m² alcanzaron la remisión completa. Luego, utilizando la medicación que era llevada por los estudiantes que viajaban de China a Paris se comenzó a usar en Francia¹² donde confirmaron las altas tasas de remisión sin aplasia ni alopecia como efectos adversos, pocas infecciones y rápida corrección de la coagulopatía. Estos resultados y la presión que ejerció la comunidad médica, impulsaron la fabricación de 2 millones de comprimidos de ATRA por la industria para ser utilizados en el tratamiento de LPA. La diferenciación de las células neoplásicas y la rápida corrección de las alteraciones de la coagulación fueron los 2 avances más importantes en el tratamiento de la LPA. A pesar de las altas tasas de remisión completa, la mayoría de los pacientes recaía a los pocos meses.

Basados en la sensibilidad de la LPA a los

antracíclicos^{13,14}, que podría estar mediado por la reducción en la expresión de MDR1 (multidrug resistance gene) comparado con otras leucemias¹⁵, Laurent Degos diseñó un tratamiento con ATRA hasta lograr la remisión, seguido de daunorrubicina administrada en consolidaciones. El primer estudio incluyó 26 pacientes con LPA utilizando ATRA hasta la remisión completa seguido de 3 consolidaciones con daunorrubicina y citarabina. Los resultados fueron claramente superiores comparados con un control histórico¹⁶ y motivaron el desarrollo del primer estudio randomizado con el mismo tratamiento, pero comparado con una rama control¹⁷. Este estudio debió suspenderse a los 18 meses porque la sobrevida libre de evento fue significativamente superior en la rama que recibía ATRA y fue el punto de inflexión en el tratamiento de la LPA cuando la sobrevida prolongada pasó de 25% a 75%.

El segundo estudio randomizado fue realizado en 1993 por el mismo Grupo Cooperativo Europeo. Comparó el tratamiento de pacientes con LPA basado en ATRA seguido de quimioterapia (el tratamiento de referencia) versus ATRA y quimioterapia concomitante, y demostró la superioridad del tratamiento simultáneo¹⁸. Con la incorporación del ATRA, se comenzó a ver un fenómeno que se denominó síndrome de diferenciación o síndrome ATRA¹⁹. Este fenómeno se debe a que cuando el ATRA revierte el bloqueo generado por el PML/RARA, se produce una sobrecarga de células mieloides diferenciadas que liberan citoquinas inflamatorias vasoactivas generando en mayor o menor medida fiebre, derrame pleural y/o pericárdico, infiltrados pulmonares, disnea, hipotensión arterial y fallo renal, que se puede dar con o sin leucocitosis. Si bien la evidencia es pobre, se recomienda la profilaxis con corticoides²⁰.

El panorama positivo generado por los resultados obtenidos con estos tratamientos originales fomentó el desarrollo de protocolos nacionales e internacionales liderados por distintos grupos cooperativos, entre los que se encontraban el Grupo Cooperativo Europeo que incluía a Francia, Bélgica y Suiza, el Intergrupo americano, el Grupo Cooperativo Japones, el Grupo Cooperativo Chino, el PETHEMA de España que enroló pacientes de Sudamérica, el Hovon de Holanda, el Grupo Italiano GIMEMA, entre los más reconocidos. Para esa época, el Grupo Italiano GIMEMA lanzó un protocolo de tratamiento basado

en ATRA e idarrubicina concomitante (AIDA) en inducción seguido de 3 consolidaciones²¹ y el Grupo Español (PETHEMA) introdujo el concepto de distintos grupos de riesgo de recaída²² y exploró la desintensificación del tratamiento durante las consolidaciones. El Intergupo americano liderado por Martin Tallman también evaluó distintas intensidades de consolidaciones y el rol del mantenimiento²³. Un meta-análisis de 10 estudios randomizados evaluó el rol del mantenimiento y no encontró beneficio en sobrevida global²⁴. Si el tratamiento incluye una consolidación intensiva con ATO y se obtiene una remisión molecular completa, el mantenimiento puede no ser necesario²⁵.

Los avances en el tratamiento de la LPA han ido acompañados por la aparición de diversas complicaciones severas, especialmente en el contexto de la intensificación de quimioterapia adaptada al riesgo durante la consolidación, como muerte relacionada a la mielosupresión estando en remisión completa^{26,27}, mielodisplasia secundaria^{28,29} o miocardiopatía por antracíclicos³⁰.

Si bien la capacidad anti-leucémica del trióxido de arsénico (ATO) se conocía desde 1890, y se lo ha utilizado para el tratamiento de pacientes con LPA en primera línea y recaídos en China desde la década del 70³¹, recién fue publicado en la literatura occidental en 1997³² donde la tasa de remisión completa en pacientes con LPA recaídos a ATRA-quimioterapia fue de 93%. Similar al ATRA, la diátesis hemorrágica se corrigió rápidamente, eliminando no solo la fibrinólisis primaria sino la coagulación intravascular diseminada (CID). Y al igual que el ATRA, el ATO indujo un síndrome de diferenciación secundario a la activación leucocitaria que producía una liberación de citoquinas proinflamatorias.

Estos resultados impresionantes con ATO rápidamente fueron reproducidos en occidente en un estudio piloto³³ y corroborados en otro estudio posterior multicéntrico donde 40 pacientes en primera o segunda recaída luego de ATRA +/- quimioterapia fueron tratados con ATO. La tasa de remisión completa fue del 85%, y 86% de los evaluados luego de la consolidación alcanzaron una remisión molecular completa. La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a los 18 meses fue de 66% y 56% respectivamente. No hubo muertes relacionadas al tratamiento³⁴.

Si bien inicialmente el ATO fue utilizado en

pacientes recaídos, rápidamente se la incorporó en primera línea. La combinación de ATO y ATRA tienen un efecto sinérgico, ya que el ATO actúa sobre la molécula de PML y el ATRA sobre el RARA del gen de fusión PML-RARA³⁵. Su utilización simultánea en primera línea en estudios no randomizados fue publicada por Shen Z-X (China)³⁶ y Elihu Estey (EEUU)³⁷. El grupo GIMEMA en colaboración con los grupos alemanes AMLSG y SAL desarrollaron un protocolo randomizado (APL 0406) que comparó ATO-ATRA con ATRA-quimioterapia en pacientes con diagnóstico reciente de LPA de riesgo bajo e intermedio y demostró una menor tasa de recaída y mejor sobrevida libre de eventos y sobrevida global en la rama ATO-ATRA³⁸. Este protocolo estaba restringido para pacientes de riesgo bajo o intermedio. Pero el Medical Research Council (MRC) de Reino Unido diseñó un estudio que incluyó a pacientes con LPA de cualquier riesgo y los randomizó a recibir ATRA/quimioterapia (AIDA) versus ATO-ATRA, donde los pacientes de riesgo alto podían recibir una dosis de gemtuzumab ozogamicin 6 mg/m² como citorreductor³⁹. A pesar de que la tasa de remisión completa fue similar en los 2 grupos, la sobrevida libre de eventos fue superior en la rama ATO-ATRA, aunque no hubo diferencias en la sobrevida global y la calidad de vida. Por otro lado, al no haber recibido quimioterapia convencional, además de haber tenido menor tasa de mielosupresión, podrían tener menor toxicidad a largo plazo (menor tasa de cardiopatía vinculada a los antracíclicos y de mielodisplasia relacionada al tratamiento).

Hasta el momento no existía en Argentina un grupo cooperativo que se interesara en el estudio de LPA en adultos. Entre 2013 y 2019, mi centro denunció pacientes al Pethema LPA 2012 y luego al Pethema LPA 2017. A su vez, ANMAT aprobó la utilización de ATO tanto en primera línea como en recaída en febrero de 2017.

A partir de 2020, el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) diseñó una guía de tratamiento para pacientes adultos con LPA. Se confeccionó el esquema de tratamiento utilizando lo aprendido de la participación del Pethema LPA 2012-Pethema LPA 2017, basados en el protocolo pediátrico del GATLA LPAP-18 y las guías de ELN⁴⁰. La guía consiste en un tratamiento de inducción con ATRA y ATO a las dosis habituales a todos los pacientes con diagnóstico de LPA agregando 2 o 3 dosis

de idarrubicina a aquellos pacientes de alto riesgo. Luego de alcanzada la remisión completa constatada por una evaluación morfológica de la médula ósea, se continúa con 4 consolidaciones mensuales de ATO, separadas por un mes de descanso entre cada una y 7 bloquitos quincenales de ATRA en paralelo. Aquellos pacientes de riesgo alto deberán recibir quimioterapia intratecal como profilaxis de SNC previo al inicio de la primera consolidación. La evaluación molecular deberá ser al final de la 4ta consolidación de ATO. La guía también contempla recomendaciones para los estudios diagnósticos, el manejo de los eventos adversos característicos de ATRA y ATO y el seguimiento. Los pacientes de alto

riesgo deberán repetir el estudio molecular cada 3 meses el primer año y cada 6 meses durante el 2do año. Mas allá de esto no es necesario repetir el estudio molecular para control. Aquellos pacientes de bajo riesgo, una vez obtenida la remisión molecular completa al final de la consolidación, no requieren repetir el estudio. También se confeccionó un consentimiento informado para registrar los datos de los pacientes tratados bajo esta guía y las hojas de captura.

En la 4ta Jornadas latinoamericanas de la SAH se presentarán los datos obtenidos al momento. Todos los hematólogos del país están invitados a participar de este registro.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand.* 1957;159:189-194
- Bernard J, Mathé G, Boulay J, y col. Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases. *Schweiz Med Wochenschr.* 1959;89:604-608
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G y col. Proposals for the classification of acute leukemias. *Br J Haematol.* 1976;33:451-458.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia. *Br J Haematol.* 1980;44:169-170.
- Golomb HM, Rowley J, Vardiman J y col. Partial deletion of long arm of chromosome 17: a specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? *Arch Intern Med.* 1976;136:293-296.
- Rowley J, Golomb HM, Dougherty C. The 15/17 translocation: a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *Lancet.* 1977;1:549-550.
- Chen SJ, Zelent A, Tong JH y col. Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2260-7.
- Wells RA, Catzavelos C, Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor α to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nat Genet [Internet].* 1997;17(1):109-13.
- Paran M, Sachs L, Barak Y y col. In vitro induction of granulocyte differentiation in hematopoietic cells from leukemic and non-leukemic patients. *Proc Natl Acad Sci.* 1970;67:1542-1549.
- Chomienne C, Balitrand N, Abita JP. Inefficacy of the synthetic aromatic retinoid etretinate and its free acid on the in vitro differentiation of leukemic cells. *Leuk Res.* 1986;10:1079-1081.
- Huang ME, Yu-Chen Y, Shu-Rong C y col. Use of all trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1988;72:567-572.
- Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT y col. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood.* 1990;76:1704-1709.
- Avvisati G, Mandelli F, Petti MC y col. Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: a pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *Eur J Haematol.* 1990;44(4):257-260.
- Bernard J, Weil M, Boiron M y col. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood.* 1973;41(4):489-496.
- Paietta E, Andersen J, Racevskis J, y col. Significantly lower P-glycoprotein expression in acute promyelocytic leukemia than in other types of acute myeloid leukemia: immunological, molecular and functional analyses. *Leukemia.* 1994;8(6):968-73.
- Fenaux P, Castaigne S, Dombret H y col. All trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leuke-

- mia: a pilot study on 26 cases. *Blood*. 1992;80:2176-2181.
17. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S y col. Effect of all trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Result of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*. 1993;82:3241-3249.
 18. Fenaux P, Chastang C, Chevret S 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*. 1999;94(4):1192-200.
 19. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G y col. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med*. 1992;117:292-6.
 20. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777-82.
 21. Avvisati G, Lo Coco F, Diveiro D y col. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood*. 1996;88:1390-1398.
 22. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G y col. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96(4):1247-1253.
 23. Tallman MS. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002;100(13):4298-4302.
 24. Muchtar E, Vidal L, Ram R y col. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD009594.
 25. Coutre SE, Othus M, Powell B y col. Arsenic trioxide during consolidation for patients with previously untreated low/intermediate risk acute promyelocytic leukaemia may eliminate the need for maintenance therapy. *Br J Haematol*. 2014;165(4):497-503.
 26. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D y col. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia* 2013;27(4):843-851.
 27. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S y col. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia*. 2009;23(12):2248-2258.
 28. Ojeda-Urbe M, Schneider A, Luquet I y col. Therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) with poor-risk cytogenetics in two patients with persistent molecular complete remission of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012;89(3):267-272.
 29. Garcia-Manero G, Kantarjian H, Kornblau S y col. Therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia in patients with acute promyelocytic leukemia (APL). *Leukemia* 2002;16(9):1888.
 30. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F y col. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. *Congest Heart Fail*. 2012;18(4):217-221.
 31. Zhang T, Sun H, Hu H. Treatment of acute promyelocytic leukemia with Ailing number one combination therapy: a study of 73 cases. *Heilongjiang J Tradit Chin Med*. 1981;4:40-44.
 32. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH y col. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1997;89(9):3354-3360.
 33. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG y col. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1341-1348.
 34. Soignet SL, Frankel SR, Douer D y col. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3852-3860.
 35. Lallemand-Breitenbach V, Guillemain MC, Janin A y col. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med*. 1999;189: 1043-1052.
 36. Shen Z-X, Shi Z-Z, Fang J y col. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(15):5328-5335.

37. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A y col. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:3469–3473.
38. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M y col. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111–121.
39. Burnett AK, Russell NH, Hills RK y col. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1295–1305.
40. Sanz M, Fenaux P, Tallman S y col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133:1630-1643.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Características de la Leucemia/Linfoma T asociada al Virus Linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV1), patogenia y situación en Argentina

Characteristics of Leukemia/T Lymphoma associated with Human T- Lymphotropic Virus type 1 (HTLV1), pathogenesis and situation in Argentina

Biglione, Mirna M

Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), CONICET- Universidad de Buenos Aires, Argentina

mirna.biglione@gmail.com



**LINFOMAS NO
HODGKIN T POCO
FRECUENTES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 101-104
Noviembre 2022

Palabras claves: HTLV,
Leukemia,
Lymphoma.

Keywords: HTLV,
Leucemia,
Linfoma.

Los Virus Linfotrópicos-T Humanos (HTLV) son retrovirus antiguos con origen en África. El HTLV-1 y 2 llegaron a las Américas donde existen focos endémicos en originarios con las primeras migraciones humanas. Al igual que el VIH, ambos, se transmiten por vía sexual, de madre a hijo (TMH) preferentemente por amamantamiento, por vía parenteral y trasplante de órganos. EL HTLV-1 se encuentra ampliamente diseminado, y es endémico en regiones de Japón, África, Melanesia, el Caribe, Medio Oriente, Australia y Latinoamérica. Se estima que existen 20 millones de personas infectadas en el mundo^(1,2).

HTLV-1 es el agente causal de la Leucemia/Linfoma a células T del Adulto (ATLL), de la enfermedad neurológica que lleva a la invalidez, mielopatía asociada a HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). Las dos condiciones se desarrollan luego de 20 años de incubación en los casos de

transmisión sexual o de madre a hijo. La transmisión por transfusión o donación de órganos reduce ese período de 3 meses a 3 años. También está asociado a síndromes inflamatorios como uveítis (UDH), dermatitis infectiva (IDH), mayor mortalidad por infecciones respiratorias, infecciones oportunistas (estrongiloidiasis diseminada, tuberculosis) o cáncer debido a que causa inmunocompromiso, etc. ⁽³⁻⁵⁾. Un 5% de los individuos infectados con HTLV-1 desarrollan ATLL o HAM/TSP, encontrándose clústeres de familias con alguna de estas patologías o ambas^(6,7). Aún no se considera al HTLV-2 causante de una enfermedad específica aunque se describieron casos de mielopatía similar a la HAM/TSP y aumento de infecciones oportunistas⁽⁸⁾.

En Argentina, el HTLV-1 (y sus enfermedades asociadas) son endémicas en la región del Noroeste (3%), y el HTLV-2 en la región Chaqueña del Norte

(3 a 15%) similar a lo que ocurre en Paraguay⁽⁹⁻¹¹⁾. La infección por HTLV-1, así como sus enfermedades asociadas, tiende a focalizarse endémicamente en regiones geográficas definidas, como sucede en las provincias argentinas de Salta y Jujuy y presenta mayores tasas de prevalencia en poblaciones claves. En el resto del país la infección presenta prevalencias bajas y la ATLL y HAM/TSP generalmente se desarrollan en inmigrantes o descendientes de individuos de regiones o países endémicos (Perú, Bolivia, Colombia), aunque esta asociación no siempre es evidente, como sucedió con dos casos de ATLL en una familia de Santiago del Estero⁽¹²⁻¹⁴⁾.

El algoritmo diagnóstico se basa en una prueba de tamizaje y una confirmación que puede ser serológica y/o molecular. En Argentina, la detección de anticuerpos anti-HTLV por tamizaje es obligatoria en los donantes de sangre, no así la confirmación⁽¹⁵⁾. En algunos centros se utiliza el Western Blot (WB) o INNO-LIA para confirmar los casos reactivos por prueba de tamizaje, pero algunos quedarán como resultado indeterminado^(16,17). El costo de los test serológicos confirmatorios y sus resultados indeterminados ha dado lugar, durante la última década, a utilizar ensayos moleculares como es una nested-PCR (n-PCR),^(18,19). También la PCR en tiempo real ha devenido una herramienta alternativa a nivel mundial para el diagnóstico y/o seguimiento de personas infectadas^(20,21).

La ATLL es un desorden linfoproliferativo de células T activadas, muy agresivo, que puede comenzar con manifestaciones cutáneas, cuyo criterio diagnóstico incluye la determinación de anticuerpos anti-HTLV-1 y la detección de linfocitos atípicos ("células en flor") en el extendido de sangre periférica (figura). La detección de ADN proviral en células tumorales confirma el diagnóstico. El inmunofenotipo se caracteriza por células T maduras y activadas CD3+, CD4+, CD8-, CD7-, CD25+⁽²²⁾. Clínicamente se clasifica en aguda, crónica, linfoma y latente, de acuerdo con manifestaciones leucémicas en la sangre, la implicación de órganos, los niveles de lactato

deshidrogenasa (LDH) y de calcio en suero. La forma más frecuente es la aguda, que se caracteriza por la presencia de células leucémicas, organomegalia, hipercalcemia con o sin lesiones óseas líticas y más de 5% de células en flor. La crónica se caracteriza por linfocitosis, que puede ser estable por meses o años, manifestaciones en piel, ausencia de organomegalia a excepción de los ganglios. Esta puede clasificarse en desfavorable o favorable. Los pacientes con ATLL latente no presentan linfocitosis y usualmente son asintomáticos. En el linfoma hay organomegalia, hipercalcemia y altos niveles de LDH sin evidencia hematológica⁽²³⁾.

La tasa de supervivencia global de la forma ATLL aguda varía entre 4 a 9 meses y de 34 meses a más de 5 años para las otras formas. La mayoría de los casos han sido comunicados en la vida adulta después de una larga latencia y debido a lactancia prolongada por madres infectadas⁽²⁴⁾, si bien en 2015 se comunicó el primer caso de ATLL debido a transmisión sexual⁽²⁵⁾. Se destaca la importancia de considerar la posibilidad de transmisión de este retrovirus por transfusión teniendo en cuenta las políticas transfusionales de cada país y de sospechar de esta infección y sus enfermedades asociadas, aún en áreas no endémicas.

En consenso de expertos en HTLV miembros de la Asociación Internacional de Retrovirología (IRVA) se publicaron guías de tratamiento que se encuentran en el sitio de la asociación, y también se declaró al 10 de noviembre como Día Mundial del HTLV.

Agradecimientos: A la empresa BIOARS SA quienes desde hace años colaboran con la donación de los test de ELISA para la realización del diagnóstico de HTLV en nuestro instituto. Al área asistencial del INBIRS UBA-CONICET que participa en tareas de diagnóstico de HTLV. Un especial agradecimiento a todos los pacientes y familiares, particularmente a Ema Moyano quien colabora activamente con nuestro grupo en la difusión del tema.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Mahieux R and Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects. *Viruses* 2011; 3: 1074-90.
2. *Retrovirology* 2005; 2;2:17.
3. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.* 2012; 3:388.
4. Futsch N, Mahieux R, Dutartre H., y col. HTLV-1, the other pathogenic yet Neglected Human Retrovirus: From Transmission to Therapeutic Treatment. *Viruses* 2017; 10:1. doi:10.3390/v10010001
5. Einsiedel L, Spelman T, Goeman E, y col. Clinical associations of Human T-Lymphotropic virus type 1 infection in an indigenous Australian population. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8(1):e2643.
6. Benencio P, Fraile González SA, Ducasa N, y col. HLA-B*35 as a new marker for susceptibility to human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in patients living in Argentina. *Retrovirology* 2020; 17:29.
7. Kaplan JE, Osame M, Kubota H, y col. The risk of development of HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1990;3(11):1096-101.
8. Posada-Vergara MP, Montanheiro P, Fukumori L, y col. Clinical and Epidemiological Aspects of HTLV-II Infection in São Paulo, Brazil: Presence of Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-Associated Myelopathy (TSP/HAM) similar diagnosis in VIH-1 co-infected subjects. *Rev Inst Med Trop S* 2006; 48(4):207-10.
9. Biglione MM, Astarloa L, Salomón HE, Referent HTLV-I/II Argentina Group. High prevalence of HTLV-I and HTLV-II among blood donors in Argentina: A South American health concern. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:1-4.
10. Marin O, Hasui K, Remondegui C, y col. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. *Pathology International* 2002; 52: 348-57.
11. Ferrer JE, Esteban E, Murua A, y col. Association and epidemiologic features of *Trypanosoma cruzi* and human T cell lymphotropic a virus type II in inhabitants of the Paraguayan Gran Chaco. *m J Trop Med Hyg.* 2003; 68(2):235-41.
12. Berini CA, Delfino C, Torres O y col. HTLV-1 cosmopolitan and HTLV-2 subtype b among pregnant women of non-endemic areas of Argentina. *Sex Transm Infect.* 2013; 89(4):333-5.
13. Berini C; Benencio P; Ducasa N; y col. Leukemia associated to human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection and interfamily transmission in Santiago del Estero. *Medicina (B Aires)* 2021; 81(1):111-4.
14. Pando MA, Berini C, Bibini M, y col. Prevalence of HIV and other sexually transmitted infections among female commercial sex workers in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 74 (2): 233-8.
15. Ley nacional de sangre 22.990 Argentina <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-22990>.
16. Abrams A, Akahata Y and Jacobson S. The Prevalence and Significance of HTLV-I/II Seroindefinite Western Blot Patterns. *Viruses* 2011; 3: 1320-31.
17. Berini C, Eirin ME, Pando MA, y col. Human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I and II) infection among seroindefinite cases in Argentina. *J Med Virol* 2007; 79(1):69-73.
18. Heneine W, Khabbaz RF, Lal RB, y col. Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HTLV-II infections in HTLV-I/II-seropositive individuals. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1605-7.
19. Tuke PW, Luzon P, Garson J.A. Differential diagnosis of HTLV-I and HTLV-II infections by restriction enzyme analysis of 'nested' PCR products. *J. Virol. Methods.* 1992; 40:163-73. doi: 10.1016/0166-0934(92)90065-L.
20. Heneine W, Khabbaz RF, Lal RB, y col. Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HTLV-II infections in HTLV-I/II-seropositive individuals. *J Clin Microbiol* 1992; 30:1605-7.
21. Cánepa C, Salido J, Ruggieri M, y col. Low proviral load is associated with indeterminate Western Blot patterns in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 infected individuals: ¿Could punctual mutations be related? *Viruses* 2015; 7(11), 5643-58.

22. Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991;79:428-37.
23. Utsunomiya A, Choi I, Chihara D, y col. Recent advances in the treatment of adult T-cell leukemia-lymphomas. *Cancer Sci* 2015; 106:344-51.
24. Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011; 87:152-66.
25. Sibon D, Cassar O, Duga I, y col. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a caucasian patient after sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2:ofv032.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Linfoma T/NK extranodal tipo nasal. Un dilema terapeutico.

NK/T cell lymphomas, nasal type. A therapeutic dilemma.

Zerga, Marta

*Directora del Área Médica del Instituto de Oncología Angel H Roffo, UBA.
Médica de Planta del Servicio de Hematología del Hospital Alemán.*

melizerga@hotmail.com



**LINFOMAS NO
HODGKIN T POCO
FRECUENTES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 105-112
Noviembre 2022

Palabras claves: Linfoma extranodal T/TNK tipo nasal.
Linfoma T extranodal.
Quimio-radioterapia.

Keywords: NK/T cell lymphomas, nasal type.
Extranodal T lymphoma.
Chemo-radiotherapy.

Introducción

El linfoma extranodal T/NK tipo nasal (ENKTL) es un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) que se caracteriza por la invariable infección de las células linfomatosas por el virus de Epstein Barr (EBV) y que debe su nombre a la presentación predominantemente extranodal y su inmunofenotipo característico^(1, 2, 3).

Epidemiología. Diagnóstico. Estadificación.

En Estados Unidos, este subtipo corresponde al 10 % de los linfomas T periféricos, pero su incidencia es mayor en países de Centro y Sudamérica (Perú, Argentina y Brasil) y en países de Asia (China, Japón, Corea y Sudeste Asiático)^(4,5,6).

Muestra predominio por el sexo masculino y la mediana de edad al diagnóstico es de 53 años.

La mayoría de los pacientes se presentan en estadios iniciales, IE (58 %) y IIE (19 %), típicamente comprometiendo la cavidad nasal y las estructuras adyacentes del tracto aerodigestivo superior, siendo frecuente la perforación del paladar. Los estadios IV al diagnóstico sólo se observan en el 17 % de los casos.

El examen directo con endoscopía nasal y la biopsia resultan claves para el diagnóstico del ENKTL. El diagnóstico patológico puede ser dificultoso cuando existe necrosis extensa, siendo frecuente que se arribe al mismo luego de repetidas biopsias. Además de la necrosis, clásicamente las lesiones muestran angioinvasión.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica se observa que las células neoplásicas muestran positividad para CD2, CD 56 y CD 3 citoplasmático (con

negatividad del CD 3 en la superficie celular), además de la positividad para los marcadores citotóxicos. Resulta esencial demostrar la presencia de RNA del EBV por técnicas de FISH.

Para la determinación del estadio, se recomienda incluir la RMN de senos nasales, así como el PET/TC para demostrar si existe enfermedad a distancia, además de la biopsia de médula ósea, si bien esta última se encuentra rara vez afectada en los estadios iniciales de la enfermedad.

También se sugiere incluir la búsqueda del EBV mediante técnicas de PCR en sangre periférica con fines diagnósticos y pronósticos, como se describirá más adelante.

La mediana de supervivencia en el grupo global es de sólo 20 meses, pero ello se encuentra fuertemente influenciado por el estadio, siendo de más de 7 años para los estadios iniciales y de sólo 7 meses en los estadios IV de la enfermedad.

Tratamiento

No existe consenso sobre el abordaje terapéutico más adecuado, ya que las recomendaciones suelen basarse en estudios de Fase II y análisis retrospectivos, y no existen estudios randomizados y controlados⁽⁷⁾.

Tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad localizada.

En esta entidad, las células tumorales expresan altas concentraciones de glicoproteína P, lo cual les confiere resistencia a multidrogas, entre ellas a las antraciclinas. Ello explica porque los esquemas tradicionalmente utilizados en los LNH como el CHOP, no resultan adecuados en estos casos⁽⁸⁾. Las drogas propuestas para ser usadas en esquemas de primera línea son ifosfamida y metotrexate (no afectadas por la Glicoproteína-P), etopósido (efectivo en el tratamiento de procesos linfoproliferativos asociados al EBV) y L-Asparaginasa (dado que las células tumorales no pueden sintetizar L-asparagina).

La radioterapia también es utilizada como parte del tratamiento inicial de las formas localizadas de la enfermedad, especialmente en los casos que comprometen la cavidad nasal y las estructuras adyacentes, debido a que produce rápido control local de la enfermedad. No obstante, la radioterapia sola es considerada un tratamiento insuficiente, aún en formas aparentemente localizadas, debido a que

suele asociarse a recaídas locales y/o sistémicas⁽⁹⁾.

En síntesis, el tratamiento inicial se basa en combinar quimioterapia (con esquemas no basados en antraciclinas) con la radioterapia, existiendo diversas modalidades de asociación de estos tratamientos:

- Quimio-radioterapia concurrente. La misma incluye dos modalidades:
 - o Aplicación simultánea de QT y RT.
 - o Aplicación concurrente de RT y QT, seguida de QT.
- Quimio-radioterapia secuencial.
- Quimioradioterapia en sándwich.

En la Tabla 1 se muestran los diversos regímenes con sus tasas de remisión completa (RC), toxicidad hematológica y supervivencia libre de progresión (SLP).⁽¹⁾

Dosis óptima y técnica de la radioterapia.

Si bien en las formas localizadas del linfoma T NK tipo nasal, la radioterapia puede ser usada de diversas maneras respecto de la quimioterapia (en forma concurrente, secuencial o en sándwich), no se han definido las dosis y las técnicas óptimas.

Algunos autores han propuesto dosis altas de 50 Gy⁽¹⁰⁾, mientras que otros recomiendan quimio-radioterapia concurrente con 40 Gy con un buen balance entre eficacia y seguridad (toxicidad grado 3 o mayor en sólo 4.8 % de los pacientes). No obstante, el 30 % de los pacientes experimentan náuseas grado 2 y mucositis durante el tratamiento⁽¹¹⁾.

Además de la dosis, la técnica de la radioterapia constituye un factor decisor en la evolución de estos pacientes. Si bien no existen estudios controlados que comparen la radioterapia tridimensional conformada (3D-CRT) con la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), esta última constituye la modalidad recomendada para pacientes con ENKTL localizado nasal por el International Lymphoma Radiation Oncology Group, no sólo por su menor toxicidad sino por haber demostrado ventajas en supervivencia libre de progresión a 5 años (67.6 % para la IMRT vs 58.2 % para la 3D-CRT), y supervivencia global a 5 años (75.9 % para la IMRT vs 68.9 % para la 3D-CRT) con una $p < 0.05$ ⁽¹²⁾.

Tratamiento del ENKTL adaptado al riesgo.

Dado el carácter heterogéneo de la evolución de estos pacientes, se han intentado definir factores de riesgo.

El índice pronóstico para los linfomas NK (PINK)

Tabla 1. Esquemas de quimio-radioterapia para los ENKTL

Régimen	N	Drogas	Dosis de RT	RC	Neutropenia G 3-4	SLP
Quimioradioterapia concurrente						
Aplicación simultánea de QT y RT						
DeVIC	27	Dexametasona Etopósido Ifosfamida Carboplatino	50 Gy	77 % (ORR 81 %)	90.9 %	67 % a 5 años. (SG a 2 años de 78 %).
ESHAP	13	Etopósido Corticoides Citarabina Cisplatino	40 Gy	92 %	92 %	72 % a 2 años.
DEP/DVP	33	Dexametasona Etopósido Cisplastino/ Dexametasona Etopósido Ifosfamida Cisplatino	50.4 Gy	63 %	85 %	60 % a 5 años.
Cisplatino semanal # con RT seguido de QT						
VIPD (cisplatino semanal + RT seguido de 3 ciclos de VIPD)	30	Etopósido Ifosfamida Cisplatino Dexametasona	40-52.8 Gy	80 %	46.7 %	85 % a 3 años.
VIDL (quimio-RT concurrente seguida de 2 ciclos de VIDL)	30	Etopósido Ifosfamida Dexametasona L-Asparaginasa	40-44 Gy	87 %	80 %	73 % a 5 años.
MIDLE (L-asparaginasa 3 x semana + RT seguida de 2 ciclos de MIDLE).	28	Metotrexate Ifosfamida Dexametasona L-Asparaginasa Etopósido	36-44 Gy	82 %	91.3 %	74 % a 3 años.
GDP (cisplatino semanal + RT seguidos de 3 ciclos de GDP)	32	Gemcitabine Dexametasona Cisplatino	56 Gy	84.4 %	41 %	84 % a 3 años.
Quimioradioterapia secuencial						
SMILE Protocolo estándar para estadios avanzados En localizados 2 a 4 ciclos.	17	Dexametasona Metotrexate Ifosfamida L-Asparaginas Etopósido	>40 Gy	69 % (90 % de ORR)	NA	NA
DICE-L	33	Cisplatino Ifosfamida Etopósido Dexametasona L-Asparaginasa	45 Gy	90.9 %	NA	89 % a 5 años.

Quimioradioterapia en sándwich						
GELOX/PGEMOX (2 ciclos de GELOX antes de la RT y 2-4 ciclos después). PEGMOX con peg.asparaginasa	27	Gemcitabine L-Asparaginasa Oxaliplatino/ Peg-asparaginasa Gemcitabine Oxaliplatino	56 Gy	74.1 % (ORR 96 %)	33.3 %	86 % a 2 años.
GELOXD/ GEMOXD	167	Gemcitabine L-Asparaginasa Oxaliplatino Dexametasona/ Peg asparaginasa Gemcitabine Oxaliplatino Dexametasona	50 Gy	88.6 %	23.4 %	23.4 %

#El cisplatino usado como radiosensibilizador permite reducir la dosis de la radioterapia a 40 Gy.

incluye factores como la edad > de 60 años, el estadio III y IV, el compromiso ganglionar a distancia y la enfermedad no nasal ⁽¹³⁾. El score permite estratificar los pacientes en bajo riesgo (sin factores de riesgo), riesgo intermedio (1 factor) y alto riesgo (2 factores o más) con diferencias en SG a 3 años de 81 %, 62 % y 25 % respectivamente. El score resulta de gran utilidad para identificar a los pacientes con estadios iniciales pero que deberían ser tratados como enfermedad avanzada.

Dado que sólo una minoría de pacientes con ENKTL nasal localizado pertenecen a la categoría de alto riesgo, se ha propuesto un **Score PINK modificado** que agrega el título en sangre del DNA del EBV al diagnóstico (**PINK-E**), el cual tendría la capacidad de reconocer pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico pero con mayor riesgo de falla al tratamiento. El título en sangre de DNA del EBV sería un marcador subrogante de la actividad de la enfermedad debido a su asociación a la alta carga tumoral y a una pobre evolución con el tratamiento. Asimismo, la presencia de DNA para VEB circulante al final del tratamiento se correlacionaría con el riesgo de recaída, constituyéndose en un marcador de enfermedad residual.

Con respecto a las diversas modalidades de tratamiento (concurrente, secuencial o en sándwich), todas han mostrado similar eficacia, si bien se trata de comparaciones retrospectivas e indirectas ⁽¹⁴⁾. La decisión sobre el tratamiento adecuado debe tener

en cuenta la edad del paciente, sus comorbilidades y el riesgo de progresión sistémica de la enfermedad en función del título de DNA del EBV.

Tratamiento de pacientes de edad avanzada con ENKTL localizado

Su abordaje resulta diferente debido a las comorbilidades y la disminución de las funciones orgánicas propias del adulto mayor. Algunos autores recomiendan esquemas como el VIDL (ver Tabla 1) de quimio-radioterapia concurrente con platino seguido por QT con L-asparaginasa, con el cual muchos pacientes logran completar el esquema planeado sin mortalidad relacionada con el tratamiento ⁽¹⁵⁾. Otros autores sugieren quimio-radioterapia sándwich con GELOX/PGEMOX ⁽¹⁾.

En pacientes no aptos para QT, puede utilizarse radioterapia con cisplatino semanal y evitar la quimioterapia adyuvante, especialmente si se trata de pacientes con masas locales de pequeño tamaño en los cuales la RT sola con 50 Gy ha mostrado una sobrevida favorable equivalente a la de la población general.

Profilaxis del SNC en ENKTL nasal localizado.

En estudios retrospectivos se ha reportado una incidencia de recaída en SNC del 5.76 %, tratándose en la mayor parte de los casos de pacientes con compromiso de la cavidad nasal que además se presentan en estadios avanzados ⁽¹⁶⁾. Es por ello que en las formas

localizadas no estaría indicada rutinariamente la evaluación y la profilaxis del SNC al momento del diagnóstico.

Tratamiento de las formas localizadas no nasales del ENKTL

El linfoma ENKTL puede comprometer otros sitios extranodales como la piel, testículos, intestino y músculo, presentando estas otras localizaciones una peor evolución en comparación con las formas típicas nasales, por rápida diseminación, especialmente en los casos con altos títulos sanguíneos de EBV. En estos pacientes se recomienda la QT sistémica.

Tratamiento del ENKTL nasal localizado en recaída

No existe consenso sobre la estrategia más adecuada para estos pacientes, la cual deberá ajustarse al patrón de la recaída:

- En recaídas confinadas localmente a la cavidad nasal y luego de por lo menos dos años del tratamiento inicial, algunos autores recomiendan el re-tratamiento con quimio-RT concurrente, secuencial o en sándwich.
- En recaídas dentro de los dos años del tratamiento inicial, se recomienda la quimioterapia sistémica.

Rol del trasplante.

La Sociedad Americana de Trasplante de Médula Osea incluyó las siguientes recomendaciones respecto del trasplante en esta entidad ⁽¹⁷⁾.

1. No estaría recomendada ninguna de las modalidades de trasplante en pacientes en primera RC o remisión parcial y con estadios localizados.
2. Se recomienda consolidación con trasplante autólogo en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y en primera RC, pudiendo también considerarse la consolidación con trasplante alogénico en casos seleccionados con factores pronósticos muy adversos.
3. Se recomienda el trasplante autólogo en los casos de enfermedad recaída quimiosensible, tanto localizada como diseminada.

4. Se recomienda el trasplante alogénico en ENKT avanzado luego de recaída o en casos refractarios y en enfermedad localizada refractaria.

Terapia target

Estudios en marcha con el objeto de entender las bases genéticas del ENKTL permitieron identificar la existencia de activación de ciertas vías de señalización, así como cambios epigenéticos que podrían constituirse en blancos terapéuticos. En ese sentido, se mencionan a continuación potenciales terapias target que mostraron algún grado de actividad en series pequeñas de pacientes:

- Inhibidores de histona deacetilasa.
- Brentuximab vedotin (en los casos en que las células neoplásicas expresen CD 30, lo cual ocurre en el 50 % de los casos)
- Daratumumab (debido a la regulación en más del CD 38 en los ENKTL que se asociaría a mal pronóstico) ⁽¹⁸⁾.
- Alemtuzumab.
- Bortezomib.

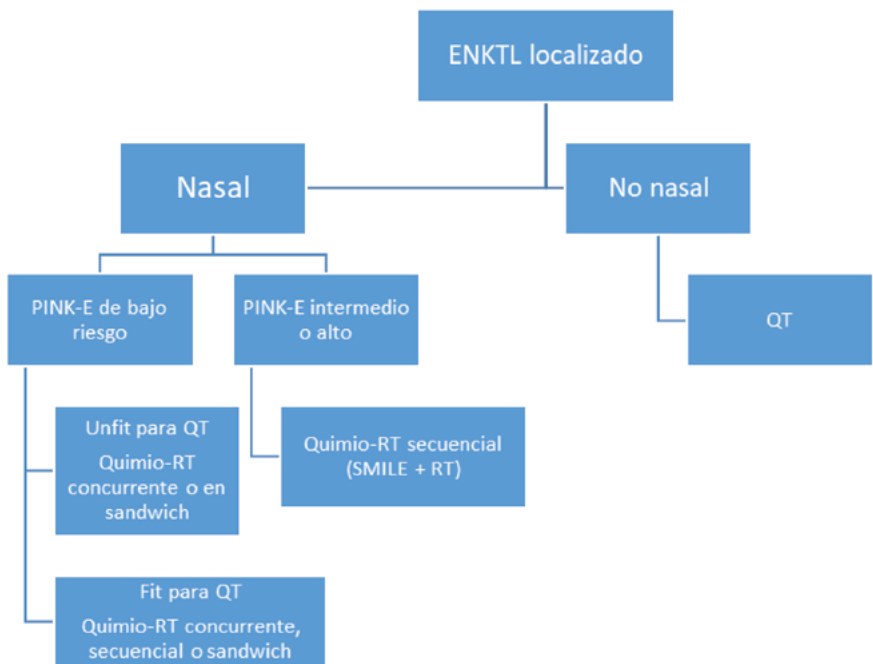
Asimismo, terapias celulares con linfocitos T citotóxicos dirigidos hacia target como el EBV y la proteína latente de membrana están siendo explorados, con resultados muy prometedores ^(19,20).

En los siguientes cuadros se detallan los algoritmos sugeridos para el tratamiento inicial de los estadios localizados nasales y no nasales (Cuadro 1), los estadios avanzados de la enfermedad (Cuadro 2), así como en la enfermedad recaída (Cuadro 3).

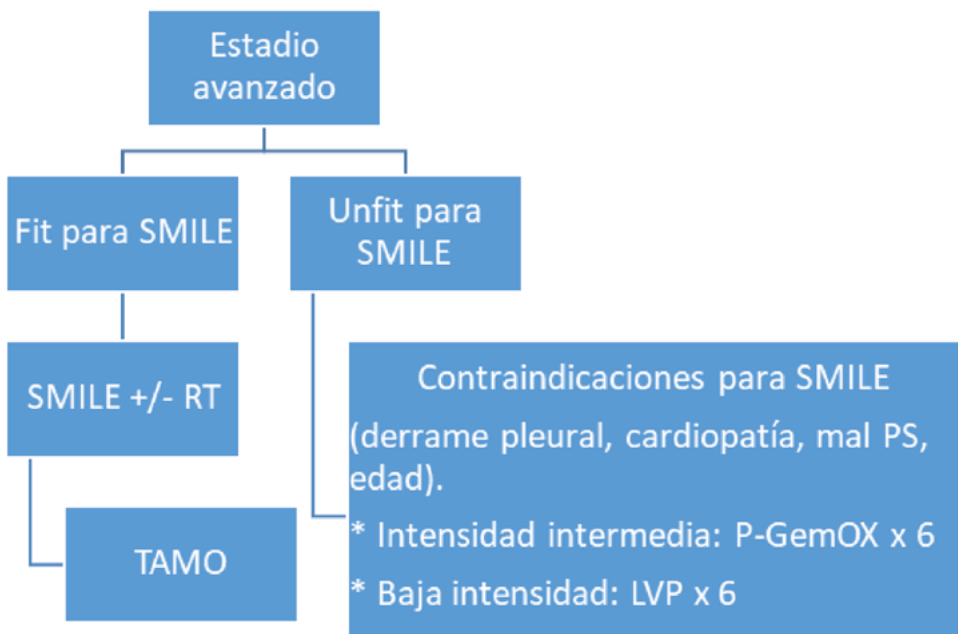
COMENTARIOS FINALES

En síntesis, el ENKTL es un subtipo infrecuente de linfoma T periférico causado por la infección por el EBV. Si bien no existe consenso sobre el abordaje terapéutico más adecuado para todos los casos, los diversos autores coinciden en que la decisión deberá estar ajustada al estadio de la enfermedad, la edad y comorbilidades del paciente y los factores pronósticos de este subtipo de linfoma.

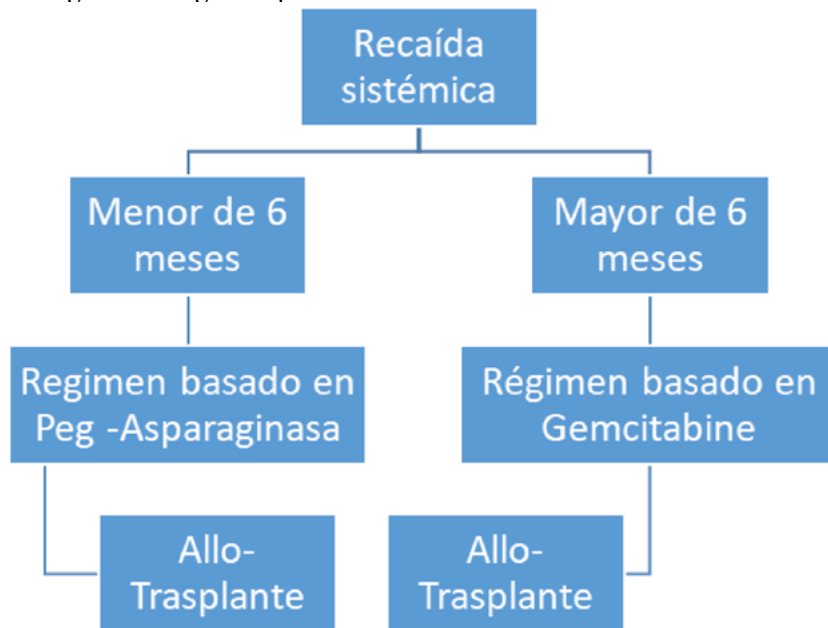
Cuadro 1. Algoritmo sugerido para el tratamiento del ENKTL localizado (nasal y no nasal)



Cuadro 2. Algoritmo sugerido para el tratamiento del ENKTL en estadios avanzados.



Cuadro 3. Algoritmo sugerido para el tratamiento de las recaídas sistémicas del ENKTL



Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kim SJ, Yoon E, Kim WS. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: as systematic review. *Journal of Hematology & Oncology* 2018; 11: 140.
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia. November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
3. Jaffe ES, Chan JK, Su IJ et al. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 103-111.
4. Allen PB, Lechowicz MJ. Management of NK/T cell lymphoma, nasal type. *JCO* 2019; 15: 513-520.
5. Tse E, Kwong YL. How I treat NK/T cell lymphomas. *Blood* 2013; 121 (25): 4997-5005.
6. Laurini JA, Perry AM, Boilesen E et al. Classification of non-Hodgkin lymphoma in Central and South America: a review of 1028 cases. *Blood* 2012; 120 (24): 4795-4801.
7. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005; 19: 2186-2194.
8. Yamaguchi M, Kita K, Miwa H et al. Frequent expression of P glycoprotein/MDR 1 by nasal T cell lymphoma cells *Cancer* 1995; 76: 2351-2356.
9. Huan MJ, Jiang Y, Liu WP et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 166-174.
10. Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma: analysis from a multicenter study. *Blood* 2015; 126: 1424-1432.
11. Oh D, Ahn YC, Kim SJ et al. Concurrent chemoradiation therapy followed by consolidation chemotherapy for localized extranodal natural killer/Tcell lymphoma nasal type. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 677-683.
12. Yahalom J, Illidge T, Specht L et al. Modern radiation

- therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92:11-31.
13. Kim SJ, Yoon DH, Jaccard A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline based treatment: a multicentre retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 389-400.
 14. Li J, Li Y, Zhong M et al. A multicenter retrospective comparison of sequential versus sandwich chemoradiotherapy for stage IE-IIIE extranodal natural killer/T cell lymphoma Nasal Type. *J Cancer* 2018; 9: 1598-1606.
 15. Kim SM, Park S, Oh DR et al. Extra nodal natural killer/T cell lymphoma in elderly patients: the impact of aging on clinical outcomes and treatment tolerability. *Ann Hematol* 2016; 95: 581-591.
 16. Kim SJ, Oh SY, Hng JY et al. When do we need central nervous system prophylaxis in patients with extranodal NK/T cell lymphoma nasal type?. *Ann Oncol* 2009; 21: 1058-1063.
 17. Yhim HY, Kim JS, Mun YC et al. Clinical outcomes and prognostic factors of up-front autologous stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1597-1604.
 18. Wang K, Wang H, Li PF et al. CD 38 expression predicts poor prognosis and might be a potential therapy target in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Ann Hematol* 2015; 94: 1381-1388.
 19. Bollard CM, Gottschalck S, Torrano V et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane protein. *J Clin Oncol* 2014; 32: 798-808.
 20. Cho SG, Kim N, Sohn HJ et al. Long term outcome of extranodal NK/T cell lymphoma patients treated with postremission therapy using EBV LMP1 and LMP2a specific CTLs. *Mol Ther* 2015



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Leucemia linfoblástica aguda en pacientes con síndrome de Down (LLA-SD): puesta al día

Acute lymphoblastic leukemia in patients with Down syndrome: an update

Gimenez, Vanesa G

HIAEP Sor María Ludovica, La Plata. Servicio de Hematología

vanemed22@gmail.com



**LEUCEMIA AGUDA
EN PACIENTES
CON SINDROME
DE DOWN**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 113-119
Noviembre 2022

Palabras claves: leucemia linfoblástica pediátrica; síndrome de Down; toxicidad.

Keywords: pediatric lymphoblastic leukemia; Down syndrome; toxicity.

Introducción

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 constitucional, es la aneuploidia humana más frecuente, con una incidencia de 1 en 700 nacimientos. Cerca de 80 fenotipos diferentes han sido identificados en ptes con SD, incluyendo alteraciones cognitivas, dismorfia craneofacial, anormalidades en el tracto gastrointestinal, cardiopatías congénitas, alteraciones endocrinológicas, neuropatología que lleva a demencia y defectos inmunológicos¹.

Niños y adolescentes con SD tienen 20 veces más riesgo de desarrollar leucemia linfoblástica aguda (LLA), que la población gral, mientras q la incidencia de leucemia megacarioblástica es 500 veces más alta¹. Los pacientes con SD constituyen sólo el 2-3% de los niños con LLA². La leucemia es una de las causas más frecuentes de muerte, junto con enfermedades respiratorias, cardiopatías y enfermedad de Alzheimer.

Aunque no hay diferencias significativas en términos demográficos, el diagnóstico de ptes con LLA y SD en menores de 1 año, es muy infrecuente; casi exclusivamente son de inmunofenotipo B y bajo porcentaje de ptes caen en el subtipo de alto riesgo³.

A diferencia de la leucemia mieloblástica aguda en SD (LMA-SD), que se asocia con un trastorno mieloproliferativo transitorio, la LLA en SD, no muestra ninguna fase pre leucémica. Cambios genéticos específicos, como la mutación GATA1 en el sme mieloproliferativo transitorio y en la LMA-SD, que podrían permitir el diagnóstico precoz y tratamiento, raramente está presente en la LLA-SD³.

La LLA en ptes con SD es biológicamente diferente a la que ocurre en niños sin SD, con menor frecuencia de características favorables (hiperdiploidia, rearreglo ETV6::RUNX1) y de riesgo desfavorable (inmunofenotipo T, rearreglo BCR::ABL1, hipodiploidía)². Sin embargo, el impacto de estas

anormalidades en el pronóstico de niños con LLA-SD es incierto, debido a que todas las series publicadas carecen de un tamaño de muestra suficiente como para sacar conclusiones claras⁴.

Hay reportes encontrados con respecto al pronóstico de ptes con LLA-SD. La mayoría de las publicaciones muestran que los niños con SD y LLA tienen menor tasa de sobrevida comparado a niños con LLA sin SD. Esto obedecería a múltiples causas:

- La menor frecuencia de características biológicas favorables podría contribuir al mayor riesgo de recaída.
- Los linfoblastos de ptes con SD son menos sensibles a dexametasona y asparaginasa^{5,6}.
- Mayor mortalidad relacionada al tratamiento: los ptes con SD tienen riesgo aumentado de mucositis severa por metotrexato, mayor mielosupresión por antraciclinas y mayor hiperglucemia por corticoides⁴. Debido a la toxicidad asociada a quimioterapia, varios grupos cooperativos adoptaron modificaciones de tratamiento y/o disminución de dosis en este grupo especial. Estos cambios reducen toxicidad pero podrían, potencialmente, contribuir al menor control de la enfermedad^{2,4}.

No han sido reportadas diferencias significativas en la respuesta temprana al tratamiento y en la distribución por grupo de riesgo. Sin embargo, los ptes con SD tienen mayor tasa de mortalidad, con sobrevida global y sobrevida libre de eventos, 10-20% menor que en los ptes sin SD. No han sido descritas las segundas neoplasias en ptes con SD³.

Buscar el equilibrio entre la reducción de la tasa de morbimortalidad relacionada a la quimioterapia, sin incrementar la tasa de recaída, plantea serias dificultades para establecer una intensidad correcta de tratamiento.

Epidemiología y análisis genético

La epidemiología de los niños con LLA-SD es muy diferente a la de los niños con LMA-SD. Aunque el trastorno mieloide transitorio está presente al nacimiento en el 5% de todos los pacientes con SD y es una regla que la LMA, de ocurrir, se desarrolle antes de los 4 años de edad, la LLA en menores de 1 año, es extremadamente rara en ptes con SD. De hecho, el pico de edad de LLA es ligeramente mayor que en niños sin SD, y la edad del diagnóstico se extiende a adolescentes y adultos jóvenes⁷.

Otra característica llamativa en LLA-SD es la casi

completa ausencia de inmunofenotipo T^{1,3,4}. En un reciente estudio llevado a cabo por el grupo de trabajo de Ponte di Legno (PDL), sobre LLA pediátrica, únicamente 5 ptes entre 708 con LLA-SD (0.7%), tenían LLA-T, comparado con el 10-15% esperado en las LLA pediátricas⁴. Por lo tanto, el riesgo aumentado de LLA en SD se limita a inmunofenotipo B.

Los subtipos citogenéticos más frecuentes en LLA sin SD son menos frecuentes que en ptes con SD. Aproximadamente, 15% de las LLA-SD son positivas para el transcripto de fusión ETV6::RUNX1 o hiperdiploides, comparado con 40% presente en las LLA sin SD. De manera similar, las traslocaciones desfavorables BCR::ABL1 y MLL::AF4, son menos frecuentes en LLA-SD. Estas diferencias genéticas, entre LLA con y sin SD, tienen implicancias terapéuticas^{7,8}.

Tres anormalidades: +X, t(8;14), y del (9p) son significativamente más frecuentes en ptes con LLA y SD⁸.

La base genética del comportamiento clínico agresivo de los ptes con LLA y SD, aún es desconocida. Una alta proporción de los ptes con LLA-SD, tienen cariotipo normal (40,3% vs 6,9% en LLA sin SD), lo que sugiere la presencia de anormalidades moleculares citogenéticamente invisibles. Una de estas anormalidades, detectadas hasta en el 60% de las LLA-SD, es la expresión aberrante de CRLF2, asociada generalmente a mutaciones JAK-STAT. A diferencia de lo que muestran algunos estudios sobre los efectos deletéreos de las alteraciones de CRLF2 en ptes con LLA de alto riesgo no SD, tal asociación no fue encontrada en ptes con LLA y SD, debido, quizás, a los pequeños tamaños de las muestras. Sin embargo, una proporción de estos ptes portan estas aberraciones, lo que otorga una vía que podría ser el objetivo de inhibidores de la vía JAK-STAT o de señalización mTOR^{4,9,10}.

La delección del gen IKZF1 es frecuente en los ptes con LLA y SD (35%) y se encontró que es un factor pronóstico adverso independiente. La media de edad de ptes con alteraciones del gen IKFZ1 es significativamente más alta comparada con ptes wild-type (8.2 vs 4.3 años, respectivamente)^{4,8}.

Mientras que la trisomía 21 es claramente asociada a leucemia, el o los genes específicos sobre este cromosoma que promueven la LLA-B cuando se presentan en 3 copias, continúa siendo desconocida¹⁰.

Curso clínico

Se advierten dos motivos principales que explicarían el peor pronóstico de los ptes con LLA y SD:

- Mayor tasa de recaída
- Mayor mortalidad relacionada al tratamiento (MRT)

Los intentos de reducir la MRT podría contribuir a un aumento en la tasa de recaída de LLA en ptes con SD.

Riesgo de recaída

La sobrevida a 10 años de 653 ptes con LLA y SD enrolados en 16 estudios terapéuticos prospectivos internacionales entre 1995 y 2005 analizados en el estudio de PDL fue de 70%, comparado con el 88% de los ptes con LLA sin SD^{4,7}.

La resistencia intrínseca del tratamiento de la LLA en SD es la mayor causa de fallo terapéutico⁷.

Un estudio del CCG (Children's Cancer Group)¹¹, analizó el resultado de los protocolos de tratamiento de niños con LLA-SD, reportando la observación sorpresiva de que el pobre pronóstico en LLA-SD, estaba limitado al grupo de riesgo estándar, lo que sugería que los criterios de estratificación de riesgo no predecían con precisión el pronóstico de estos ptes, debido a la biología única de esta patología en este grupo especial.

La escasez de alteraciones citogenéticas de riesgo favorable, como la t (12;21) y la hiperdiploidia, contribuiría también al pronóstico adverso en LLA-SD.

Otro factor que podría explicar la alta incidencia de recaída en LLA y SD, es la pobre adherencia de los médicos a los protocolos de tratamiento por temor a la toxicidad. Un reciente estudio del NOPHO (Sociedad Nórdica de Hemato-oncología pediátrica)¹², mostró que los médicos están menos predispuestos a aumentar la dosis de mercaptopurina y metotrexato en el mantenimiento de los ptes con SD, con recuento de leucocitos por encima del target deseado. Consecuentemente, las dosis medias de estas medicaciones, fueron 25% más bajas en niños con SD comparado a niños sin este síndrome.

El objetivo de leucocitos durante el mantenimiento no difiere entre ptes con y sin SD, por lo que el peor resultado para los ptes con SD, podría reflejar una menor sensibilidad de los clones leucémicos a la terapia con mercaptopurina y metotrexato.

Mortalidad relacionada al tratamiento (MRT)

La mayor causa de MRT son las infecciones, más frecuentemente bacterianas y virales. Las causas de estas toxicidades son multifactoriales:

- Metabolismo intracelular alterado de ciertos fármacos como el metotrexato, lleva a ruptura de barreras celulares con mayor incidencia de mucositis severa.
- La inmunodeficiencia propia que presentan los ptes con SD.
- Hiperreactividad del tracto respiratorio y cardiopatías congénitas que predisponen a mayor frecuencia de infecciones del tracto respiratorio.

La inmunodeficiencia del SD es compleja e incompletamente entendida. Múltiples genes regulatorios y del desarrollo del sistema inmune (supresores del NFAT: factor nuclear de linfocitos T activados, RUNX1), se localizan en el cromosoma 21.

Además, análisis recientes, de la hematopoyesis fetal y perinatal en SD, revelaron severos defectos en el desarrollo temprano de linfocitos B. Esta deficiencia de linfocitos B es corregida parcialmente en la niñez; los linfocitos B "naive", continúan por debajo del percentilo 10. Estos defectos en la función de los linfocitos B se reflejan en la disgamaglobulinemia, niveles de IgA disminuidos en la saliva y respuesta de anticuerpos descendida ante la inmunización. La disfunción de linfocitos T, también fue reportada en SD. La vía NFAT-calcineurina es el principal regulador del desarrollo y función de linfocitos T, y está inhibida en ptes con SD. Es tentador especular que la rareza de LLA-T en SD sea posiblemente por el bloqueo en la vía NFAT¹³.

La toxicidad asociada con la administración de metotrexato, es el ejemplo mejor estudiado de una droga quimioterápica tóxica en ptes con SD. Se relaciona principalmente con su efecto farmacodinámico. El mayor número de copias del gen de carrier de folato reducido *SLC19A1*, localizado en el cromosoma 21, parece ser la causa de la acumulación intracelular de metotrexato en las células trisómicas 21. Este efecto de dosis génica también explica la sensibilidad aumentada de blastos hiperdiploides que, uniformemente, portan 3 o 4 copias del cromosoma 21. Sin embargo, en ptes con SD, la presencia de trisomía 21 en células constitucionales, también aumenta la toxicidad sistémica al metotrexato^{5,6,12}.

Por lo tanto, en protocolos que usan altas dosis de metotrexato, se recomienda reducir las mismas en ptes con SD. El grupo cooperativo BFM-AIEOP recomienda reducir metotrexato a 500 mg/m² en el primer bloque, con aumento gradual en los subsiguientes bloques. Esto no se asoció a mayor incremento de recaída y permitió disminuir la toxicidad en este grupo¹⁴.

Los ptes con SD y leucemia tienen riesgo aumentado de cardiotoxicidad por antraciclinas. La síntesis intracardíaca de metabolitos de la antraciclina (daunorrubicinol) por carbonil reductasas (CBR) y aldoketoreductasas (AKR), contribuye a la patogénesis de la cardiotoxicidad. Los genes que codifican para CBR1 y CBR3 están localizados en el cr21. El efecto de la dosis extra de los genes impacta en el metabolismo de la doxorubicina y, por ende, en la cardiotoxicidad⁵.

Es importante destacar que, la toxicidad por quimioterapia no se limita a las fases intensivas de tratamiento, ya que, cerca del 40% de la MRT, ocurre en el mantenimiento.

En resumen, el resultado inferior en LLA-SD es multifactorial y podría obedecer a:

<i>Biología de la leucemia</i>
<i>La tolerancia del huésped al tratamiento</i>
<i>Farmacología de las drogas antineoplásicas</i>
<i>Compliance y adherencia al tratamiento</i>

A pesar de la alta tasa de MRT, la recaída continúa siendo la principal causa de falla de tratamiento en ptes con LLA-SD. La recaída en estos ptes suele ser más tardía que en ptes sin SD. No está claro si esto se debe a su composición genética única o a la disminución de la vigilancia inmunológica de la leucemia residual en niños con SD. No se puede descartar que la reducción del tratamiento (muchas veces no notificada) contribuya a un aumento del riesgo de recaída.

Enfoques actuales de tratamiento en LLA-SD

En un intento de reducir la morbimortalidad asociada al tratamiento, la gran mayoría de los grupos cooperativos, modifica el tratamiento en ptes con LLA y SD. A la fecha, el mismo es estratificado por respuesta según enfermedad mínima residual (EMR), en la totalidad de los grupos.

Todos limitan la exposición a altas dosis de me-

totrexato, adoptando una dosis límite (500-1000 mg/m²/d) con rescate con leucovorina o bien, una estrategia de dosis escalada, comenzando con 500 mg/m²/d hasta llegar a 2gr/m²/d en el bloque final⁷.

Ningún grupo indica radioterapia craneal ni profiláctica ni tratamiento.

El grupo nórdico (NOPHO)³, británico (UK ALL) y norteamericano (COG) utilizan antraciclinas en inducción a ptes con lenta respuesta morfológica (más de 25% blastos al día 15). El grupo holandés (DCOG) y francés (FRALLE) evitan la exposición a antraciclinas en inducción, en todos los ptes con SD, mientras que el BFM-AIEOP (europeo) indica 2-4 dosis de antraciclinas, dependiendo del cariotipo y de la respuesta a la inducción con EMR⁷.

No hay consenso sobre posibles estrategias para alterar la fase de mantenimiento, excepto en el protocolo de COG y UK ALL, donde acortaron de 3 a 2 años esta fase en ptes con SD⁷.

De manera interesante, a pesar de las variabilidades en el tratamiento, no hubo diferencias significativas detectadas en el pronóstico, entre los grandes grupos mencionados.

Medidas de soporte adicionales se recomiendan para todos los ptes con SD durante períodos de neutropenia, desde antibióticos y antifúngicos de manera precoz hasta soporte con gammaglobulina. Sin embargo, no hay una evidencia clara de la eficacia de estas medidas en este escenario, por lo que no hay consensos unificados al respecto, y será convenido en forma interdisciplinaria en cada centro.

Buscando la mejor manera de tratar a estos ptes, surgen una serie de recomendaciones que intentan encontrar el equilibrio entre disminuir la morbimortalidad asociada al tratamiento sin poner en riesgo la tasa de recaída:

- Cada niño con LLA-SD será tratado en protocolos prospectivos de tratamiento, ya que, más del 70% de los ptes podrán ser curados con estas estrategias.
- Los niños con LLA y SD tienen una enfermedad de muy alto riesgo, por lo que se debe evitar cualquier reducción de dosis que no esté correctamente especificada o justificada en el protocolo o publicada con evidencia.
- Los ptes con mala respuesta a la inducción con EMR +, deben ser tratados acorde a protocolos de alto riesgo.
- Debido a que la pobre adherencia de escalar do-

sis en el mantenimiento ha sido asociada a mayor tasa de recaída, el temor a la infección, no debe disuadir a los médicos de aumentar oportunamente la dosis específica de las drogas en el mantenimiento, en ptes que no alcancen el target deseado.

- Los niños con LLA-SD y t (12;21) o hiperdiploidia, tienen excelente pronóstico, con la mayoría de las muertes debidas a toxicidad. Para estos niños y para aquéllos con EMR negativa al final de la inducción, se recomienda la reducción de tratamiento, específicamente las antraciclinas.
- El riesgo de MRT por infecciones está aumentado durante todo el mantenimiento, por lo tanto, los ptes deben iniciar antibióticos ante la sospecha temprana de infección, aún en ausencia de neutropenia.
- Intenso monitoreo durante períodos de neutropenia
- Inmunización para influenza y COVID al pte y a todos los convivientes.
- La hipogammaglobulinemia debe ser agresivamente investigada y tratada. Para ello se recomienda control periódico con dosaje de inmunoglobulinas y suplementar con Ig hiperinmune según punto de corte establecido por Inmunología y/o Hematología.

Recaídas en LLA-SD: enfoques actuales de tratamiento

A pesar de que las recaídas en LLA-SD tienen factores pronósticos más favorables que las recaídas en ptes sin SD, continúan siendo de pronóstico ominoso.

Un estudio del BFM analizó el pronóstico de SD recaídos, y sólo el 17% alcanzó la sobrevida a largo plazo, siendo la MRT el mayor determinante de este pobre pronóstico¹⁵.

Se reportó mayor incidencia de eventos adversos graves en los ptes SD recaídos: mucositis severa por MTX, hiperglucemia por corticoides e infecciones severas

Existe una reticencia gral a realizar trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) a este grupo de ptes, debido a que esta terapia es considerada muy tóxica. Sin embargo, de manera interesante, los datos del grupo de trabajo de PDL, mostraron que, 18 ptes con LLA-SD recaídos fueron trasplantados: 6 fueron curados, dos fallecieron por

infección y uno por enfermedad de injerto contra huésped aguda (EICHa), mientras que 9 recayeron post-TCPH⁴. Por lo tanto, el TCPH puede ser considerado en ptes con LLA-SD recaídos, con muy buen performance status con buena respuesta a la inducción de la recaída.

La radioterapia es una opción extremadamente tóxica para el SNC en estos ptes, por lo que la irradiación corporal total (TBI), debe ser evitada en el régimen de acondicionamiento^{4,16}.

En LMA-SD, la sobrevida post-TCPH, fue mejor cuando se redujo la intensidad del régimen de acondicionamiento; sin embargo, en LLA-SD, es materia de debate. Se ha reportado mayor tasa de recaída en grupos que redujeron la intensidad del acondicionamiento¹⁶.

Debido a la alta tasa de MRT en ptes con SD, no es aceptable considerar al TCPH como estándar de tratamiento.

Nuevas terapias

Las nuevas terapias monoclonales que han surgido en el escenario de ptes con LLA recaídos/refractarios han demostrado ser seguras y eficaces. Sin embargo, los datos de seguridad y actividad de estas drogas en ptes con SD, son escasos, más aún en pediatría^{17,18}.

El **blinatumomab**, un anticuerpo recombinante biespecífico, es una atractiva opción en ptes recaídos refractarios con LLA-SD, dado su perfil de seguridad y su eficacia demostrada. El blinatumomab consiste en dos simples cadenas variables con fragmentos de anticuerpos, una de las cuales se une a CD19 y la otra al receptor de linfocitos T, CD3, llevando a la lisis de las células que expresan CD19.

Aunque actualmente no se sabe si los linfocitos T de los ptes con SD reaccionan de manera similar que en los niños sin SD, dada la disfunción innata que presentan estos ptes, se recomienda la participación de los niños con LLA y SD recaídos o refractarios, en trials de inmunoterapia¹⁷.

Inhibidores de JAK y mTOR: 60% de las LLA-SD expresan CRLF2, a través de las vías de señalización de JAK-STAT y mTOR. Estudios preclínicos demostraron actividad ya sea de inhibidores de JAK como de mTOR. Es recomendable enrolar a ptes con LLA-SD recaídos refractarios CRLF2+ en trials que cuenten con estas terapias target⁷.

Inotuzumab-ozogamicin: es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 humanizado, conjugado con

calicheamicina. El inotuzumab es rápidamente internalizado en células que expresan CD22 y lleva a la calicheamicina intracelularmente. Ésta se une al DNA e induce clivaje de la doble cadena con la subsecuente apoptosis. En ptes con SD sólo se encuentran publicados casos aislados con resultados favorables, en el escenario de recaídos/refractarios. La importancia de la inmunoterapia en estos ptes reside en la menor tasa de MRT, ya que no son tratamientos mielosupresores¹⁹.

CAR T-cells (tisagenlecleucel): fueron evaluados 16 ptes con LLA-SD en dos trials fase 2: ELIANA (NCT02435849) y ENSIGN (NCT02228096) y un trial fase 3 (B2001X, NCT03123939). Los ptes tenían entre 5 y 22 años de edad, con una media de dos líneas de tratamiento previas y 25% tenían TCPH previo. Alcanzaron remisión completa el 88% de los ptes. La expansión de Tisagenlecleucel y la persistencia a largo plazo fueron consistentes con reportes

previos. Comparable a ptes sin SD, tisagenlecleucel produce altas tasas de remisión, efectos adversos manejables y pronóstico promisorio a largo plazo en ptes pediátricos con LLA y SD²⁰.

Conclusiones

- Las mejoras en el pronóstico de los ptes con LLA y SD serán mejor realizadas entendiendo correctamente las causas de falla de tratamiento y de la MRT.
- La evidencia disponible indica que estos ptes tienen una biología diferente de la leucemia, que necesita el desarrollo de enfoques terapéuticos específicos.
- Dado el relativamente pequeño número de ptes disponibles para un estudio dentro de grupos nacionales, la colaboración internacional es esencial para desarrollar y testear estrategias de tto innovadoras, eficaces y seguras.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood*. 2009 Mar 19;113(12):2619-28
2. Athale UH, Puligandla M, Stevenson KE et al. Outcome of children and adolescents with Down syndrome treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium protocols 00-001 and 05-001. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Oct;65(10):e27256
3. Lundin C, Forestier E, Klarskov Andersen M, et al; Nordic Society of Pediatric Hematology Oncology (NOPHO); Swedish Cytogenetic Leukemia Study Group (SCLSG); NOPHO Leukemia Cytogenetic Study Group (NLCSG). Clinical and genetic features of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome in the Nordic countries. *J Hematol Oncol*. 2014 Apr 11;7:32.
4. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*. 2014 Jan 2;123(1):70-7.
5. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R, et al. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):245-51
6. Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Jan;44(1):33-9
7. Izraeli S, Vora A, Zwaan CM, Whitlock J. How I treat ALL in Down's syndrome: pathobiology and management. *Blood*. 2014 Jan 2;123(1):35-40.
8. Forestier E, Izraeli S, Beverloo B et al. Cytogenetic features of acute lymphoblastic and myeloid leukemias in pediatric patients with Down syndrome: an iBFM-SG study. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1575-83.
9. E.C Page, S.L Heatley, D.T Yeung, P.Q Thomas D.L White, Precision medicine approaches may be the future for CRLF2 rearranged Down Syndrome Acute Lymphoblastic Leukaemia patients, *Cancer Letters* (2018)
10. Lee P, Bhansali R, Izraeli S, Hijjiya N, Crispino JD. The biology, pathogenesis and clinical aspects of acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Leukemia*. 2016 Sep;30(9):1816-23.

11. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, et al. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood*. 2005 Dec 15;106(13):4043-9.
12. Bohnstedt C, Levinsen M, Rosthøj S, et al; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). Physicians compliance during maintenance therapy in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013 Apr;27(4):866-70.
13. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol*. 2009 May;156(2):189-93.
14. Kroll M, Kaupat-Bleckmann K, Mörickel A, et al. Methotrexate-associated toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia during consolidation therapy with high dose methotrexate according to ALL-BFM treatment regimen. *Haematologica*. 2020 Apr;105(4):1013-1020.
15. Rabin K, Izraeli S, Hijiya N, Hitzler J. Need for new thinking: Treatment of relapsed leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jun;66(6):e27644.
16. Goto H, Kaneko T, Shioda Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Jan;62(1):148-52
17. Wadhwa A, Kutny MA, Xavier AC. Blinatumomab activity in a patient with Down syndrome B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2).
18. Wadhwa A, Kutny MA, Xavier AC. Blinatumomab activity in a patient with Down syndrome B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Feb;65(2). doi: 10.1002/pbc.26824. Epub 2017 Sep 17. PMID: 28921818.
19. Murillo L, Dapena JL, Velasco P, de Heredia CD. Use of inotuzumab-ozogamicin in a child with Down syndrome and refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Apr;66(4):e27562.
20. Laetsch TW, Maude SL, Balduzzi A, et al. Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1508-1515.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Rol del trasplante haploidéntico en leucemia aguda. Experiencia del Hospital Italiano.

Role of haploidentical transplantation in acute leukemia.
Experience of the Italian Hospital.

Makiya, Monica

Hospital Italiano de Buenos Aires.

monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar



**ROL DEL
TRASPLANTE
HAPLOIDENTICO
EN LAS LEUCEMIAS
AGUDAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 120-123
Noviembre 2022

Palabras claves: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas haploidéntico,
Leucemia Aguda,
Depleción linfocitaria.

Keywords: Haploidentical stem cell transplantation,
Acute leukemia,
Lymphocyte depletion.

Introducción

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCPH) de donante emparentado haploidéntico ofrece la opción de trasplante inmediato prácticamente a cualquier paciente que necesite un aloinjerto y no tenga un donante HLA compatible adecuado.

Con el fin de eliminar las células T, responsables de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), y las células B, de las que puede surgir la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD), la selección positiva de células CD34 + ha sido empleado durante muchos años en este tipo de trasplantes.^[1]

Aunque la administración de “megadosis” de células CD34 + demostró ser un abordaje adecuado para prevenir tanto el fracaso del injerto como la EICH severa en receptores de haploidénticos, la extracción

de células linfoides y progenitores hematopoyéticos comprometidos del injerto implicaba una linfopenia prolongada y una reconstitución inmunitaria retrasada, lo que generaba un mayor riesgo de mortalidad sin recaídas, principalmente por infecciones oportunistas.^[2]

Un método prometedor para evitar este retraso en la recuperación inmunitaria está representado por un método la manipulación de injertos, basado en el agotamiento selectivo de los linfocitos T $\alpha\beta$ y de las células B.^[3] A través de este enfoque, es posible transferir al receptor no solo las células progenitoras del donante, sino también las células asesinas naturales maduras (NK) y las células T $\gamma\delta$, siendo estos dos subconjuntos de linfocitos capaces de ejercer un efecto protector contra la regeneración de las células leu-

cémicas y las infecciones potencialmente mortales.^[4,5]

Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires:

A la luz de resultados prometedores de grupos internacionales, en la unidad de trasplante pediátrico del Hospital Italiano de Buenos Aires iniciamos en el año 2014 el programa de trasplante haploideéntico con depleción de células T $\alpha\beta$.

En este documento, informamos el resultado de una cohorte de 37 pacientes pediátricos que recibieron TCPH haploideéntico con depleción linfocitaria por método inmunomagnético desde noviembre de 2014 hasta junio de 2022.

Cohorte de pacientes con TCPH haploideéntico en general:

Cuatro niños con anemia aplásica severa, dos con síndromes hemofagocítico congénitos, dos portadores de inmunodeficiencias severas y 29 niños con leucemias agudas: 17 leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 12 leucemia mieloblástica aguda (LMA).

La sobrevida global de los pacientes con trasplantes haploideénticos con depleción ex vivo en nuestra institución fue de 35% y para las patologías no malignas de 87%

Análisis de pacientes portadores de una leucemia aguda:

La media de edad de los pacientes fue 10,4 años (3 a 18).

El sexo de los pacientes: 13 niños y 16 niñas.

La sobrevida global de los pacientes con leucemia aguda fue de 27.5%.

Los pacientes que recibieron trasplante haploideéntico, portadores de una LLA tuvieron una sobrevida global de 23.5% y los pacientes con diagnóstico de LMA de 33.3%.

Respecto a las LLA, dos pacientes eran portadores de una LLA Ph+ recaída, 3 pacientes segundas recaídas y 4 LLA-T con recaída muy temprana, una paciente portadora de una t (4;11) sin respuesta al día 33. De los pacientes portadores de una LMA: 2 tuvieron un síndrome mielodisplásico previo, dos pacientes fueron segundas recaídas.

Ninguno de los pacientes tenía dador histoidéntico relacionado y todos ellos iniciaron búsqueda de donante no relacionado.

El donante fue el padre en los 23 pacientes, la madre en 5 pacientes y en un caso un hermano mayor.

La mediana de edad de los donantes fue 32 años (19 a 54).

Los donantes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos durante 5 días a 12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal en 2 dosis divididas para inducir la movilización periférica de progenitores hematopoyéticos CD34 +. La aféresis se realizó el día 5 después del inicio de la movilización. En 1 donante de sexo masculino con mala movilización se administró Plerixafor (Mozobil) a 0,24 mg/kg con el objetivo de impulsar la movilización de células madre/progenitoras hematopoyéticas.

Dos donantes experimentaron dolores óseos intensos, una donante presentó un cuadro febril y posterior aparición súbita de una lesión abscedada de rápida evolución en axila que drenó espontáneamente.

Depleción linfocitaria:

Las manipulaciones se realizaron en un sistema cerrado, los procedimientos se realizaron con el dispositivo CliniMACS completamente automatizado en una campana de flujo laminar, ubicada en una sala limpia certificada para manipulaciones estériles.

Los procedimientos se iniciaron después de la primera leucoféresis en todos los casos con "reposo" nocturno (el producto se almacenó a 4°C en)

La dosis de células CD34 + /kg de peso corporal varió entre 4,4 a 11,8 $\times 10^6$ con una viabilidad superior a 87%. La de linfocitos TCR $\alpha\beta$: 0,04 $\times 10^6$, TCR $\gamma\delta$: 2,4 $\times 10^6$ y NK 8,6 $\times 10^6$.

La eficiencia de agotamiento resultó en una reducción de más de 4 log en el número de células TCR $\alpha\beta$ +, pero en 5 casos con un valor medio de células TCR $\alpha\beta$ + en el producto agotado, ligeramente por encima de la solicitud clínica de 25×10^3 / kg, por lo que se indicó micofenolato profiláctico. El resto de los procedimientos tuvieron una depleción que permitió no hacer tratamiento inmunosupresor post infusión.

Resultados

Dos pacientes tuvieron falla primaria del injerto y dos falla secundaria; 2 pacientes fueron rescatados con éxito mediante infusión de producto deplecionado del otro progenitor, mientras que los otros fallecieron por infección diseminada.

La mediana del tiempo hasta la recuperación de neutrófilos en toda la población que no requirió

reinfusión fue de 20 días (rango, 9 - 31), no se observó correlatividad entre la dosis de células CD34+ y el tiempo hasta la recuperación.

Al igual que en otras series^[6] no documentamos ninguna influencia favorable de la aloreactividad de NK y del donante KIR B informado en otros estudios principalmente basados en la infusión de células CD34 +.

Ocho pacientes tuvieron EICH grado I-II, en piel y 1 paciente tuvo diarrea con biopsia que confirmó EICH II que cedió sin recibir corticoterapia. Ninguno desarrollo la forma crónica. Cinco pacientes recibieron profilaxis con micofenolato hasta el día + 30. El resto no recibió ningún tratamiento inmunosupresor.

La causa de muerte fue infección diseminada por fusarium en un paciente, sepsis por pseudomona en otro y progresión de la enfermedad en el resto.

Comparación con otras modalidades de TCPH:

Analizamos en particular las leucemias agudas y se compararon los resultados de estos niños con los pacientes portadores de leucemias agudas trasplantados en nuestro centro en el mismo período: 19 paciente trasplantados con hermano histoiéntico (17 LLA y 2 LMA) y 32 pacientes trasplantados con dador no relacionado familiarmente (26 LLA y 6 LMA).

La sobrevida global para las leucemias agudas trasplantadas con hermano histoiéntico fue 68.4% (70.55 para LLA y 50% para LMA) y la sobrevida

global de los pacientes que recibieron un trasplante de dador no relacionado fue de 68.7% (70.3% para LLA y 66% para LMA).

Las causas de muerte en los pacientes que recibieron trasplante de dador histoiéntico relacionado fueron: 1 paciente por shock séptico luego de los 100 días del trasplante y el resto por progresión de la enfermedad

De los pacientes que recibieron trasplante de dador no relacionado, dos pacientes fallecieron por complicaciones tardías de EICH crónico, un paciente por VOD más sepsis y el resto por recaída de la enfermedad.

Cuatro pacientes que recibieron trasplante de dador relacionado tuvieron EICH de grado III-IV, refractario a corticoides; de los pacientes que recibieron trasplante de dador no relacionado 6 tuvieron EICH grado III-IV, uno de ellos desarrollo un EICH crónico con severas complicaciones.

Conclusión

Nuestros datos indican que, a través de esta modalidad de TCPH es posible ofrecer la oportunidad de trasplantar niños que no cuentan con un donante histoiéntico, aunque los resultados son inferiores respecto a la sobrevida, cabe señalar que se trata de una población de segundas recaídas, pacientes que han permanecido tiempo prolongado desde la indicación del TCPH hasta su efectivización y algunos pacientes trasplantados con ERM positiva.

Comparación entre las distintas modalidades de TCPH en leucemia aguda

TCPH	SG	N		EICHa III-IV	EICHc severo
		LLA	LMA		
Haplo	27.5%	17	12	0	0
Rel	68.4%	17	2	4	1
No Rel	68.7%	26	6	6	1
Total	54.8%	60	20	10	2

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Mancusi, A., L. Ruggeri, and A. Velardi, *Haploidentical hematopoietic transplantation for the cure of leukemia: from its biology to clinical translation*. *Blood*, 2016. 128(23): p. 2616-2623.
2. Martelli, M.F. and F. Aversa, *Haploidentical transplants using ex vivo T-cell depletion*. *Semin Hematol*, 2016. 53(4): p. 252-256.
3. Chaleff, S., et al., *A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation*. *Cytotherapy*, 2007. 9(8): p. 746-54.
4. Locatelli, F., P. Merli, and S. Rutella, *At the Bedside: Innate immunity as an immunotherapy tool for hematological malignancies*. *J Leukoc Biol*, 2013. 94(6): p. 1141-57.
5. Locatelli, F., et al., *Negative depletion of α/β T cells and of CD19+ B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation*. *Immunol Lett*, 2013. 155(1-2): p. 21-3.
6. Locatelli, F., et al., *Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion*. *Blood*, 2017. 130(5): p. 677-685.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

¿Qué estudios solicitar y que métodos son los indicados?

How do I approach molecular landscape in AML

Agriello, Evangelina^{1,2,3}; Lang, Cecilia¹; Bender, Andrea¹

¹LEB laboratorio

²Servicio de Hematología Hospital Penna

³Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

eagriello@leblaboratorio.com.ar



**BIOLOGÍA
MOLECULAR
Y GENÉTICA
EN LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 124-129
Noviembre 2022

Palabras claves: Leucemia Mieloide Aguda (LMA), genómica, clasificación.

Keywords: Acute myeloid leukemia (AML), genomic, classification.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) se caracteriza por la expansión clonal de precursores mieloides con alta tasa proliferativa produciendo hematopoyesis ineficaz y falla medular. Desde el punto de vista genómico se caracteriza por la adquisición seriada de mutaciones somáticas en genes implicados en numerosas funciones y mecanismos que propician la aparición y expansión del clon neoplásico. Entre las más conocidas, están las mutaciones en DNMT3A, TET2, y ASXL1, detectadas como eventos leucemogénicos tempranos, y otras que se adquieren durante la evolución de la patología como FLT3, NRAS y RUNX1.

El desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación de genes ha permitido la identificación de decenas de mutaciones genéticas recurrentes en neoplasias mieloides, que condujeron a una mejor compren-

sión de la fisiopatología de la LMA, y que tienen un impacto directo en el manejo clínico de los pacientes^{1,2}.

Dentro de estas nuevas tecnologías se destacan los métodos de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing: NGS), que han revolucionado el campo de la genómica y han permitido evidenciar la complejidad y dinamismo que presentan estas patologías. El estudio secuencial de las LMA, en distintos momentos de su evolución, permite identificar múltiples clones que han adquirido alteraciones secundarias y que compiten al mismo tiempo y de forma selectiva en el microambiente medular³.

NGS es un método de alta sensibilidad que se basa en la secuenciación masiva y paralela de gran cantidad de material genético, arrojando un amplio caudal de información en simultáneo y en un corto período de tiempo. Luego se requiere del análisis

bioinformático para ordenar y analizar las secuencias obtenidas, comparando las lecturas individuales con el genoma de referencia. De esa manera se identifican las variantes relevantes para el diagnóstico, pronóstico y/o terapéutica del paciente, y se clasifican de acuerdo a su impacto como patogénico, probablemente patogénico, benigno o de significado incierto.

Los paneles mieloides utilizados para estudios de NGS aplicados a la clínica oncohematológica habitualmente son de lecturas cortas, e incluyen a los genes, exones y “hot spots” de relevancia en la patología. La interpretación de los resultados obtenidos requiere, además de la consulta a distintas bases de datos, la intervención de un profesional experto que correlacione los mismos con los datos clínicos, y demás resultados de cada paciente en particular, para concluir en un informe que resulte claro para el hematólogo clínico.

A través del uso de NGS aplicado al estudio de las LMA se han podido establecer asociaciones entre ciertas variantes de genes y otras que, por el contrario, serían mutuamente excluyentes. El desafío ha sido comprender cómo se relacionan las distintas variantes con la evolución clínica⁴.

Un aspecto importante del estudio de NGS es la posibilidad de detectar variantes germinales, que pueden impactar en el diagnóstico y en las decisiones terapéuticas, sobre todo en pacientes con la opción de un trasplante con donante relacionado.

Clasificación de entidades y definición de riesgo en LMA

Los sistemas utilizados para la clasificación de entidades y las escalas para la definición de riesgo presentan características diferentes. Los primeros se basan en aspectos puramente biológicos de la enfermedad mientras que los segundos tienen en cuenta otros factores que impactan en el pronóstico, como la respuesta al tratamiento, y que también pueden modificar la supervivencia de los pacientes. Por ejemplo, el uso de los inhibidores de FLT3 modificó la clasificación de riesgo de los pacientes con mutaciones en estos genes.

El avance en el conocimiento y comprensión de la patogénesis molecular puso de manifiesto la necesidad de una redefinición de las distintas entidades clínico biológicas dentro de las LMA. El Consenso Internacional para la Clasificación de

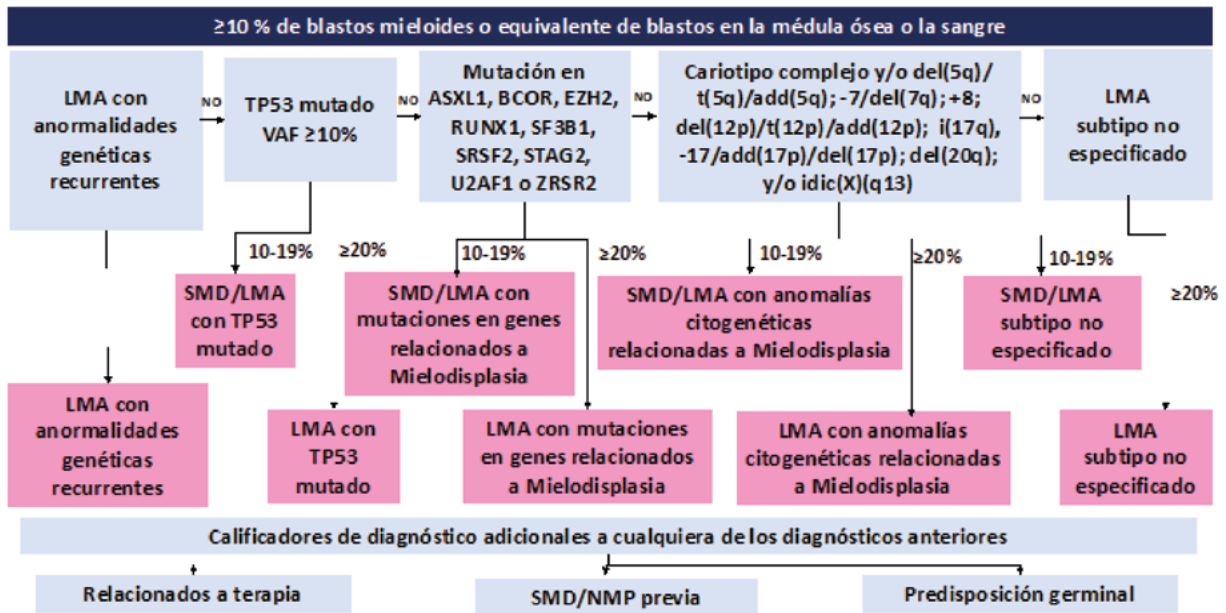
Neoplasias Mieloides y Leucemias Agudas (ICC) ha reunido a un grupo multidisciplinario de expertos a fines de establecer lineamientos generales que faciliten el diagnóstico y el pronóstico de las neoplasias mieloides y leucemias agudas, brindando mejores tratamientos a los pacientes y permitiendo el diseño de ensayos clínicos innovadores (Arber et al. 2022)⁵. Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud también ha publicado en 2022 la actualización de la clasificación de LMA y otras neoplasias mieloides (Khoury et al. 2022)⁶, poniendo énfasis en el perfil genético y en la identificación de biomarcadores accionables para facilitar el uso de terapias target. La clasificación actualizada conserva muchas de las entidades definidas como LMA con anomalías genéticas recurrentes, mientras que incorpora nuevas entidades como LMA con rearrreglos de KMT2A, MECOM y NUP98. La presencia de terapias previas, antecedentes de otras neoplasias mieloides (SMD o SMD/NMP), o trastornos genéticos de línea germinal que predisponen al desarrollo de LMA se consideran ahora como características importantes a tener en cuenta en los pacientes, pero ya no definen entidades en la nueva clasificación.

El ICC ha desarrollado un algoritmo para el diagnóstico de las LMA, adaptado de ELN (Dohner et al. 2022) que resalta la clasificación jerárquica de las distintas alteraciones genéticas (Figura 1)⁷.

Este algoritmo evidencia que la presencia de alteraciones genéticas recurrentes es la característica más importante al momento de establecer entidad. En estos casos uno de los cambios principales es la eliminación del requerimiento de 20% de blastos (con excepción de las LMA con BCR::ABL1, y LMA con mutaciones de CEBPA de acuerdo a Khoury et al.), siendo suficiente la presencia de 10% de blastos si se demuestra la presencia de una anomalía genética *driver* en la leucemia. Para el resto de las alteraciones (mutaciones de TP53, ASXL1, SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, EZH2, BCOR, STAG2, y anomalías citogenéticas relacionadas a SMD) el porcentaje de blastos define si se trata de SMD/LMA (10% a 19%) o LMA(>20%).

Con una visión clínica aplicado a la vida real, las recomendaciones de European LeukemiaNet (ELN) (Dohner et al. 2022), constituyen una guía práctica que establece los lineamientos para el diagnóstico, control de la enfermedad a lo largo del tratamiento y opciones terapéuticas en LMA. Al igual que ocu-

Figura 1. Algoritmo del Consenso Internacional para la Clasificación de LMA (adaptado de Arber et al 2022)



rió con la clasificación de las distintas entidades, el conocimiento genómico más profundo de las LMA y la aparición de nuevos biomarcadores obligó a la revisión de las recomendaciones para el estudio de enfermedad residual medible (ERM) y a la redefinición de los criterios de respuesta al tratamiento.

En la actualidad se cuenta con herramientas fundamentales que permiten obtener el perfil genómico de los pacientes con LMA al momento del diagnóstico, y detectar variantes que: 1) sean útiles para el seguimiento y la cuantificación de la ERM con mayor sensibilidad y especificidad que otros métodos; 2) puedan ser utilizados como blanco terapéutico para terapias dirigidas como los inhibidores de FLT3, IDH1, IDH2, and BCL2.

Estudios requeridos para el correcto diagnóstico

El momento del diagnóstico es la instancia evaluatoria más importante en las LMA, y es entonces cuando resulta fundamental considerar todo el espectro de técnicas disponibles para el estudio de la patología. La correcta y exhaustiva caracterización de los pacientes con LMA no sólo es imprescindible para la clasificación y pronóstico, sino que además permitirá un correcto tratamiento y posterior control con cuantificación de la ERM⁸.

Las muestras biológicas requeridas para el diagnóstico de LMA pueden ser médula ósea (MO) y/o sangre periférica (SP), donde la población patológica

debe estar representada. Se debe considerar la obtención de muestras anticoaguladas con EDTA y con heparina, ya que ambas son indispensables para cubrir el abanico de estudios requeridos en la actualidad.

Los estudios básicos que deben ser considerados ante una sospecha de diagnóstico morfológico son los siguientes: inmunofenotipo por citometría de flujo multiparamétrica (CFM); citogenético convencional con bandeó G; hibridación fluorescente in situ (FISH); y estudios moleculares (RT-PCR, qRT-PCR, secuenciación por Sanger, NGS). Es importante tener presente siempre la potencialidad de estudios (cantidad de muestra y anticoagulantes) al momento de la toma de muestra.

Inmunofenotipo: se utiliza inmunomarcación y detección por citometría de flujo multiparamétrica (CFM). Dada la heterogeneidad de las líneas mieloides, se usa un amplio panel de marcadores que identifican la línea hematopoyética comprometida con marcadores de superficie e intracitoplasmáticos. Es importante identificar fenotipos asociados a la leucemia (LAIPs) y aberrancias respecto a las ontogenias normales (DfN) siendo fundamentales estas alteraciones para el monitoreo posterior de la ERM usando CFM.

Para la identificación de la línea mieloides en la población leucémica al diagnóstico se pueden usar los lineamientos del grupo Euroflow. Ellos han

publicado guías técnicas con completa estandarización para la detección sensible, específica y reproducible entre distintos centros usando paneles a 8 colores. No se han publicado aun los paneles para ERM de LMA para la correcta identificación y cuantificación con alta sensibilidad y especificidad dada la heterogeneidad que presentan las líneas mieloides^{9,10}.

Citogenético convencional con bandeo G (CTG): el cariotipo convencional es mandatorio en el estudio de las LMA y de las neoplasias mieloides en general. La muestra para CTG debe ser anticoagulada con heparina y tomada en condiciones de esterilidad, si es posible del primer aspirado medular. La mayoría de las alteraciones genéticas recurrentes son identificables por CTG, así como también las anomalías citogenéticas relacionadas a mielodisplasia.

Hibridación fluorescente in situ (FISH): es una técnica de citogenética molecular que resulta complementaria al CTG para la búsqueda de alteraciones genéticas específicas: genes de fusión BCR::ABL1; RUNX1::RUNX1T1; PML::RARa; CBFB::MYH11; KMT2A (MLL), etc., o alteraciones cromosómicas asociadas a mielodisplasia como -5/5q-, -7/del7q, del17p, etc. Es particularmente útil cuando: 1) la cantidad de metafases obtenidas es escasa, o no se obtuvieron metafases; 2) se desea confirmar una alteración sospechada en el CTG; 3) definir alteraciones en cariotipos complejos; 4) alteraciones crípticas (no visibles por CTG); 5) alteraciones con alta sospecha clínica o morfológica no detectada en el CTG.

Estudios moleculares: los estudios moleculares (RT-PCR, qRT-PCR, secuenciación por Sanger, NGS) pueden ser realizados a partir de ADN y/o ARN y las muestras deben estar siempre anticoaguladas con EDTA. Es sumamente importante, siempre que sea posible, el envío tanto de MO como de SP ya que las técnicas de biología molecular son rigurosas en cuanto a la cantidad y calidad de los ácidos nucleicos.

La situación óptima para caracterizar genéticamente a todos los pacientes con LMA sería el estudio de un panel de NGS que incluya mutaciones y genes de fusión asociados a patología mieloide al momento de diagnóstico. No obstante, esto tiene ciertas limitaciones en nuestro medio debido al acceso restringido y tardío que otorgan las coberturas médicas, y que dificulta la posibilidad para responder a los tiempos necesarios de una LMA. En los casos en que no resulta factible la evaluación de este estudio,

es importante al menos considerar la realización del estudio de mutaciones en los genes FLT3, NPM1, y TP53, entre otros considerando la presentación clínica, otros resultados y opciones terapéuticas en cada paciente.

La búsqueda de mutaciones en el gen FLT3 debe ser considerada prioritaria al momento del diagnóstico de LMA (antes del día 9 de tratamiento) por su implicancia como blanco terapéutico. Si bien las LMA con mutaciones de FLT3 ya no son de alto riesgo de acuerdo a ELN 2022, es importante identificarlas ya que se presentan en alrededor de un tercio de los pacientes y actualmente existen inhibidores aprobados, como la midostaurina, y otros en desarrollo. La determinación se realiza por amplificación de ADN y electroforesis capilar, y permite detectar tanto las duplicaciones internas en tándem (ITD) y como la mutación puntual D835I (TKD).

La presencia de mutaciones en el gen NPM1, además de definir una entidad dentro de las LMA, al igual que las mutaciones en TP53 y CEBPA, representa un biomarcador para el seguimiento de la ERM.

En las LMA con rearrreglos BCR::ABL1; RUNX1::RUNX1T1; PML::RARa y CBFB::MYH11 se recomienda realizar la identificación del transcrito y cuantificación basal por qRT-PCR, o próximamente PCR digital (dPCR), para facilitar el seguimiento de la ERM y evaluar la respuesta al tratamiento (depuración de la carga tumoral).

Las LMA con mutaciones en el gen TP53 son reconocidas en la clasificación actual como una entidad separada, relacionada con la presencia de cariotipos complejos, y asociada a muy mal pronóstico. A diferencia de lo que ocurre en SMD, en LMA es suficiente la presencia de una única variante patogénica con frecuencia alélica (VAF) mayor al 10% para ser definida como tal.

La detección de variantes patogénicas en otros genes como ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2 permitiría identificar pacientes con LMA con mutaciones en genes relacionados a mielodisplasia.

Monitoreo de Enfermedad Residual Medible (ERM)

La determinación de la ERM en LMA se utiliza para: 1) disponer de un resultado cuantitativo de la profundidad de la remisión, 2) determinar el riesgo de recaída post remisión 3) identificar recaídas

tempranas 4) como un punto final subrogante para acelerar los tests de drogas y su aprobación.

Todas las técnicas de detección y cuantificación de MRD deben ser estandarizadas y publicadas por consorcios de referencia, y luego validadas en cada laboratorio para que los resultados obtenidos resulten reproducibles y comparables entre distintos centros. Las técnicas más utilizadas y de mayor acceso para el uso clínico en el medio local son citometría de flujo multiparamétrica (CFM) y RT-PCR cuantitativa (qRT-PCR), con las cuales se ha adquirido amplia experiencia durante los últimos años. Actualmente se encuentran en proceso de incorporación las determinaciones de ERM usando *dropped digital PCR* (dPCR) y NGS.

ERM por CFM: la búsqueda del fenotipo asociado a la leucemia (LAIPs) identificado en la instancia diagnóstica y la evaluación de la ruta de diferenciación inmunofenotípica con respecto a la diferenciación normal (DfN: different from normal). son herramientas que permiten distinguir la presencia tanto de enfermedad residual como de clones emergentes durante las fases del tratamiento.

qRT-PCR y dPCR: las técnicas que utilizan qRT-PCR y dPCR pueden alcanzar un límite de sensibilidad muy alto ($>10^{-4}$). Se puede utilizar tanto medula ósea como sangre periférica considerando que la sensibilidad en SP es siempre de un logaritmo inferior a la de la MO. Las alteraciones moleculares cuantificables para monitorear la ERM asociadas a LMA son: PML::RARa, CBFβ::MYH11, RUNX1::RUNX1T1, KMT2A::MLLT3, DEK::NUP214, y BCR::ABL1; las mutaciones en NPM1 y la expresión de WT1.

En la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) actualmente están vigentes las recomendaciones del ELNet del 2019¹¹.

Por todo lo expuesto, es evidente que el abordaje de los pacientes con LMA ha cambiado, y que resulta imprescindible responder a los tiempos de procesamiento y de emisión de resultados para establecer rápidamente la identidad genómica de las LMA, y permitir así la elección del tratamiento más adecuado para cada paciente.

Conflictos de interés: Las autoras declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, y col. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2209-2221.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, y col. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-447
3. Hu T, Chitnis N, Monos D y col. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol.* 2021; 82(11):801-811.
4. Tyner J , Tognon C, Bottomly D y col. Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature.* 2018 Oct;562(7728):526-531.
5. Arber DA, Orazi, A, Hasserjian RP, et al. The International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200-1228.
6. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. *Leukemia*, published online 22 June 2022 *Blood*
7. Döhner H , Wei A, Appelbaum F, y col. 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.
8. Heuser M , Freeman S , Ossenkoppele G y col. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2021 Dec 30;138(26):2753-2767.
9. Mejstrikova E, Hrusak O, Szczepański T, y col. Euro-Flow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia.* 2012 Sep;26(9):1986-2010.
10. van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, y col. Euro-Flow antibody panels for standardized n-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes. *Leukemia.* 2012 Sep;26(9):1908-75.
11. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, y col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2019;133(15):1630-1643.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Uso de NGS

Use of NGS

Vives Polo, Susana

Jefe asistencial del Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia Badalona – Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Grupos cooperativos PETHEMA y CETLAM.

svives@iconcologia.net



**BIOLOGÍA
MOLECULAR
Y GENÉTICA
EN LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 130-138
Noviembre 2022

Palabras claves: NGS,
clasificaciones LMA,
terapia dirigida.

Keywords: NGS,
AML classifications,
targeted therapies.

Introducción

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente en los adultos y su incidencia aumenta con la edad (edad media al diagnóstico de 68 años¹). Su patogénesis se basa en la expansión de una clona capaz de proliferar evitando los mecanismos de reparación celular. Existen varios modelos que podrían explicar este fenómeno. Los primeros descritos se basaban en la adquisición secuencial de mutaciones², aunque actualmente se está postulando en la combinación e interacción de mutaciones conductoras adquiridas somáticamente, clones competitivos coexistentes y un patrón evolutivo heterogéneo³.

El tratamiento de los pacientes afectados de LMA se adapta a las características de los pacientes (edad y comorbilidades, principalmente) y al riesgo pronóstico de la LMA que vendrá determinado por la biología y la genética que nos permiten realizar estas diferencias y clasificar las LMA en riesgo pronóstico favorable, intermedio y adverso⁴⁻⁵. El estudio inte-

grado en el diagnóstico de la LMA ha sido el pilar angular para poder realizar las clasificaciones desde la FAB en 1987, que se basaba exclusivamente en datos morfológicos, hasta la clasificación actual de la WHO 2022⁶ que contempla estudio morfológico, estudio inmunofenotípico por citometría de flujo (CMF), estudio citogenético con cariotipo convencional y FISH, y estudio genético molecular que incluye estudios por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y los últimos avances en la secuenciación masiva de genes (NGS).

Uso de la NGS

La incorporación progresiva del estudio de la NGS en las leucemias agudas nos permite realizar una clasificación y estratificación de riesgo pronóstico más específica. Además, también nos es de gran ayuda para la detección de neoplasias mieloides con predisposición de línea germinal (NMPG) y así extender los estudios a los familiares, para un

diagnóstico precoz y seguimiento estrecho de éstos. Tanto en el diagnóstico como en la recaída de la LMA, la detección de algunas mutaciones nos va a guiar en el tratamiento de los pacientes, por ejemplo, ofreciendo terapias dirigidas frente a las mutaciones que pueden ser diana terapéutica o, terapias intensivas (incluyendo el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, AloTPH) a aquellos pacientes diagnosticados de una LMA que tienen mutaciones que confieren muy mal pronóstico. Por otro lado, aunque todavía no está instaurado en la práctica asistencial habitual, los estudios de NGS también son de gran utilidad para la monitorización de la enfermedad medible residual (EMR) durante el tratamiento y en el seguimiento posterior, y así poder anticipar cambios en la estrategia terapéutica y detectar recaídas precoces.

I. Clasificación y estratificación pronóstica

Los estudios genéticos convencionales nos permiten clasificar un 50-60% del total de las LMA⁷. Por el contrario, cuando analizamos por NGS las muestras de los pacientes diagnosticados de LMA, se detecta alguna mutación en más del 90% de los casos⁸. Papaemmanuil *et al.* en 2016 analiza 111 genes relacionados con cáncer en un total de 1540 pacientes con LMA tratados de forma intensiva (se trata de una cohorte de pacientes jóvenes). En este estudio identifican 5234 mutaciones conductoras en 76 genes, con 2 o más mutaciones driver identificadas en el 86% de los pacientes. Además, identifican 11

patrones diferentes de co-mutación con significado clínico y tres categorías genómicas heterogéneas (LMA con mutaciones en genes que codifican cromatina, reguladores de empalme de ARN o ambos en el 18 % de los pacientes; LMA con mutaciones en TP53, aneuploidías cromosómicas o ambas en el 13 %; y LMA con mutaciones *IDH2R172* en el 1%). En total, con las categorías genómicas heterogéneas, describe 14 clases funcionales diferentes según las mutaciones que encontramos en los distintos genes (Tabla 1 y Figura 1).

Esta clasificación diferencia las categorías funcionales en: genes activadores de señales, mutaciones en nucleofosmina (*NPM1*), genes supresores de tumores, genes relacionados con la metilación del ADN, fusiones de factores de transcripción, mutaciones de factores de transcripción, genes modificadores de cromatina, genes del complejo cohesina y genes del empalmosoma. En este mismo estudio, se describen patrones de interacciones no aleatorios con presencia de co-mutaciones y patrones excluyentes, que se conocían previamente⁹⁻¹⁰, pero que en este estudio se analizan y comprenden con más profundidad, proporcionando información muy valiosa para categorizar mejor el riesgo pronóstico y la respuesta al tratamiento. Por estos motivos, las nuevas clasificaciones han ido incorporando estos de datos de genética molecular para caracterizar mejor las LMA.

Desde hace 60 años, diferentes grupos de expertos de todo el mundo, han elaborado una clasificación de tumores para la World Health Organization (WHO),

Tabla 1. Propuesta de clasificación genómica para LMA⁸

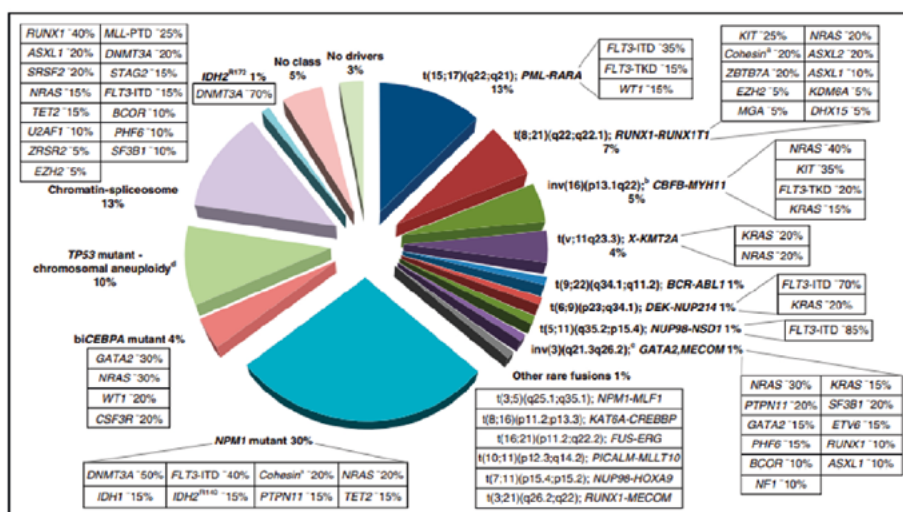
Genomic Subgroup	Frequency in the Study Cohort (N=1540)	Most Frequently Mutated Genes*
	no. of patients (%)	
AML with <i>NPM1</i> mutation	418 (27)	<i>NPM1</i> (100), <i>DNMT3A</i> (54), <i>FLT3^{ITD}</i> (39), <i>NRAS</i> (19), <i>TET2</i> (16), <i>PTPN11</i> (15)
AML with mutated chromatin, RNA-splicing genes, or both†	275 (18)	<i>RUNX1</i> (39), <i>MLL^{PTD}</i> (25), <i>SRSF2</i> (22), <i>DNMT3A</i> (20), <i>ASXL1</i> (17), <i>STAG2</i> (16), <i>NRAS</i> (16), <i>TET2</i> (15), <i>FLT3^{ITD}</i> (15)
AML with <i>TP53</i> mutations, chromosomal aneuploidy, or both‡	199 (13)	Complex karyotype (68), <i>-5/5q</i> (47), <i>-7/7q</i> (44), <i>TP53</i> (44), <i>-17/17p</i> (31), <i>-12/12p</i> (17), <i>+8/8q</i> (16)
AML with <i>inv(16)(p13.1;q22)</i> or <i>t(16;16)(p13.1;q22)</i> ; <i>CBFB-MYH11</i>	81 (5)	<i>inv(16)</i> (100), <i>NRAS</i> (53), <i>+8/8q</i> (16), <i>+22</i> (16), <i>KIT</i> (15), <i>FLT3^{KD}</i> (15)
AML with biallelic <i>CEBPA</i> mutations	66 (4)	<i>CEBPA^{biallelic}</i> (100), <i>NRAS</i> (30), <i>WT1</i> (21), <i>GATA2</i> (20)
AML with <i>t(15;17)(q22;q12)</i> ; <i>PML-RARA</i>	60 (4)	<i>t(15;17)</i> (100), <i>FLT3^{ITD}</i> (35), <i>WT1</i> (17)
AML with <i>t(8;21)(q22;q22)</i> ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	60 (4)	<i>t(8;21)</i> (100), <i>KIT</i> (38), <i>-Y</i> (33), <i>-9q</i> (18)
AML with <i>MLL</i> fusion genes; <i>t(x;11)(x;q23)</i> §	44 (3)	<i>t(x;11q23)</i> (100), <i>NRAS</i> (23)
AML with <i>inv(3)(q21q26.2)</i> or <i>t(3;3)(q21;q26.2)</i> ; <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i>	20 (1)	<i>inv(3)</i> (100), <i>-7</i> (85), <i>KRAS</i> (30), <i>NRAS</i> (30), <i>PTPN11</i> (30), <i>ETV6</i> (15), <i>PHF6</i> (15), <i>SF3B1</i> (15)
AML with <i>IDH2^{R172}</i> mutations and no other class-defining lesions	18 (1)	<i>IDH2^{R172}</i> (100), <i>DNMT3A</i> (67), <i>+8/8q</i> (17)
AML with <i>t(6;9)(p23;q34)</i> ; <i>DEK-NUP214</i>	15 (1)	<i>t(6;9)</i> (100), <i>FLT3^{ITD}</i> (80), <i>KRAS</i> (20)
AML with driver mutations but no detected class-defining lesions	166 (11)	<i>FLT3^{ITD}</i> (39), <i>DNMT3A</i> (16)
AML with no detected driver mutations	62 (4)	
AML meeting criteria for ≥2 genomic subgroups	56 (4)	

donde se han integrado los conocimientos y avances en citomorfología, inmunofenotipo, citogenética y biología genética. La clasificación propuesta por la WHO 2016¹¹ ya incorporaba mutaciones en *NPM1* y *CEBPA* (debido a su valor pronóstico favorable) y de forma provisional *BCR-ABL1* y *RUNX1*. En la 5ª edición de la clasificación WHO⁶, recién publicada, se añaden a la clasificación las siguientes mutaciones somáticas: *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* y *ZRSR2*, necesarias para diagnosticar LMA relacionada con mielodisplasia. El clasificar en función de la presencia o no de estos genes, tiene gran importancia por su correlación con el riesgo pronóstico. A diferencia de la WHO, las clasificaciones de la European Leukemia Net (ELNet), también proponen categorías pronósticas en función de la presencia o no de mutaciones/co-mutaciones y realizan recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En los últimos años, se había integrado en la práctica habitual la clasificación de riesgo pronóstico de la ELNet 2017⁴, así como el tratamiento adaptado a este riesgo. Al igual que en la clasificación de la WHO 2016, las mutaciones de *CEBPA* (mutación de sus dos alelos-bialélico) y de *NPM1* se consideraban necesarias al diagnóstico por su asociación a un riesgo pronóstico favorable (en el caso de *NPM1*, este efecto favorable quedaba abolido si existía co-mutación de *FLT3-DIT* con una ratio alélica superior a 0.5). En esta clasificación, se recomendaba la determinación del estatus mutacional de *ASXL1*, *RUNX1* y *TP53* por su mal pronósti-

co cuando estaban mutados, debido a su alto riesgo de recaída. También, muy recientemente⁵, se ha actualizado esta clasificación incorporándose la determinación de nuevas mutaciones: *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* y *ZRSR2*, así como el cambio de riesgo pronóstico en la co-mutación de *NPM1* y *FLT3-ITD* (independientemente de la ratio de *FLT3-ITD*, su presencia con *NPM1* confiere pronóstico intermedio), y la presencia de *FLT3-ITD* deja de tener valor pronóstico adverso en ausencia de *NPM1* (Tabla 2).

En los últimos años, gracias a los estudios con NGS realizados a pacientes con LMA, se han identificado alteraciones de línea germinal con susceptibilidad de desarrollar neoplasias hematológicas. En el año 2017, debido a estos hallazgos, tanto la clasificación de la WHO como la ELNet ya incluían esta categoría las NMPG. Este hecho ha sido de gran interés porque reconoce el impacto clínico y terapéutico en estos pacientes y en sus familiares. El conocimiento de estas mutaciones de línea germinal, nos obliga a realizar un seguimiento evolutivo específico, así como estrategias terapéuticas más adaptadas, como es la correcta elección de un donante para un ALOTPH a fin de evitar la posibilidad de recaída de la enfermedad al reintroducir la alteración genética. En la última revisión de ambas clasificaciones (WHO 2022⁶ y ELNet 2022⁵), los autores coinciden en las mutaciones que debemos estudiar a nivel somático en los pacientes con LMA sin alteraciones plaquetares o disfunción orgánica previa (*CEBPA*, *DDX41* y

Figura 1. Clases moleculares de LMA y mutaciones de genes concurrentes⁴



TP53) para posteriormente descartar su origen germinal. En los casos en los que existe una alteración plaquetar o bien disfunción orgánica, se debería am-

pliar un panel específico dirigido a descartar NMPG además del panel genérico de mutaciones somáticas para LMA.

Tabla 2. Clasificación ELN 2022 de riesgo genético al diagnóstico⁵

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,** monosomal karyotype†† Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ Mutated TP53*

Tabla 3. Subtipos de neoplasias mieloides con predisposición de línea germinal⁶.

Myeloid neoplasms with germline predisposition without a pre-existing platelet disorder or organ dysfunction
• Germline CEBPA P/LP variant (CEBPA-associated familial AML)
• Germline DDX41 P/LP variant*
• Germline TP53 P/LP variant* (Li-Fraumeni syndrome)
Myeloid neoplasms with germline predisposition and pre-existing platelet disorder
• Germline RUNX1 P/LP variant* (familial platelet disorder with associated myeloid malignancy, FPD-MM)
• Germline ANKRD26 P/LP variant* (Thrombocytopenia 2)
• Germline ETV6 P/LP variant* (Thrombocytopenia 5)
Myeloid neoplasms with germline predisposition and potential organ dysfunction
• Germline GATA2 P/LP variant (GATA2-deficiency)
• Bone marrow failure syndromes
◦ Severe congenital neutropenia (SCN)
◦ Shwachman-Diamond syndrome (SDS)
◦ Fanconi anaemia (FA)
• Telomere biology disorders
• RASopathies (Neurofibromatosis type 1, CBL syndrome, Noonan syndrome or Noonan syndrome-like disorders ^{a,b})
• Down syndrome ^{a,b}
• Germline SAMD9 P/LP variant (MIRAGE Syndrome)
• Germline SAMD9L P/LP variant (SAMD9L-related Ataxia Pancytopenia Syndrome) ^c
• Biallelic germline BLM P/LP variant (Bloom syndrome)
^a Lymphoid neoplasms can also occur.
^b See respective sections.
^c Ataxia is not always present.
P pathogenic, LP likely pathogenic.

II. Monitorización de la EMR

El objetivo del tratamiento en la LMA no es sólo obtener una remisión completa (RC) morfológica, sino además alcanzar una EMR negativa (EMR_{neg}), puesto que esta respuesta más profunda, va a disminuir el riesgo de recaída y aumentar la supervivencia global (SG) del paciente¹²⁻¹⁴. En la práctica asistencial habitual, la EMR se determina por técnicas de CMF y PCR. En el curso de los últimos años, estas herramientas han podido demostrar su valor pronóstico post-inducción y pre-trasplante, en numerosos estudios publicados¹⁴⁻¹⁷. En el estudio publicado por Araki *et al*¹⁸, donde estudiaron la EMR por CMF previa a la realización de AloTPH en 359 pacientes con LMA, concluyeron que los pacientes que se trasplantaban en situación de EMR_{neg} tenían una SG estimada a 3 años superior al 70% y un riesgo acumulado de recaída inferior al 20-25%. Por otro lado, también existen estudios donde se demuestra que la monitorización de la EMR por PCR también tiene un importante impacto pronóstico cuando existe una mutación cuantificable como pueden ser *NPM1*, *RUNX1-RUNX1T1* o *CBFB-MYH11*. En los estudios de Ivey *et al*¹⁹ se demostró el impacto favorable que tiene el alcanzar una EMR_{neg} en los pacientes con LMA con mutación de *NPM1* para evitar la recaída. En este trabajo, donde se incluyeron 346 pacientes, analizaron la determinación del aclaramiento de la EMR por PCR cuantificando los transcritos de *NPM1* en sangre periférica en diferentes momentos de la enfermedad. Detectaron transcritos en sangre periférica en el 15% de los pacientes después del segundo ciclo de quimioterapia. En estos pacientes observaron una peor SG a 3 años (24% frente a 75%, $P < 0.001$) y un mayor riesgo de recaída (82% frente a 30%; $P < 0.001$).

Por todos estos motivos, la ELNet añade en sus recomendaciones la monitorización de la EMR durante el tratamiento, para establecer diferentes estrategias terapéuticas basadas en la profundidad de la respuesta alcanzada. A nivel de genética molecular, no todas las mutaciones son susceptibles de ser cuantificadas con las técnicas disponibles, y no todas las mutaciones detectadas por NGS serán adecuadas para determinar la presencia o no de EMR. No serían mutaciones adecuadas para monitorización de EMR aquellas que podemos detectar en la hematopoyesis clonal de significado incierto y que con mucha frecuencia se asocian a la edad (mutaciones

a nivel de *TET2*, *DNMT3A* o *ASXL1*)²⁰. Debido a estas limitaciones, la monitorización de la EMR por una mutación aislada está totalmente desaconsejada. La monitorización por NGS nos permite identificar más de una mutación por paciente y, por lo tanto, valorar el significado patológico del patrón de expresión. Además, es una técnica con un alto nivel de sensibilidad y especificidad para prevenir recaídas, con una estandarización para la interpretación de los resultados más fácil que la PCR a tiempo real y la CMF. Con esta técnica, existen ya resultados que avalan la importancia de la determinación de la EMR pre-AloTPH^{16,21-26}, con una incidencia acumulada de recaída a 5 años del 17% si EMR_{neg} frente a un 66% si EMR_{pos}. Recientemente, también se están presentando resultados muy prometedores del impacto pronóstico de la EMR en sangre periférica determinada por NGS post-AloTPH²⁷. Todos estos avances nos permitirán, en un futuro, anticiparnos y evitar recaídas cuando se empiece a detectar EMR a nivel molecular.

Reconociendo que la NGS es posiblemente la técnica más precisa para monitorizar la EMR, todavía no puede ser implementada debido a diversos motivos: el tiempo de respuesta para obtener los resultados y tomar una decisión terapéutica rápida no es el adecuado (en la mayoría de los centros se precisan más de 21 días para disponer de los resultados) y por el momento sigue siendo una técnica laboriosa y costosa que no todos los centros se pueden permitir.

III. Terapia adaptada

El futuro deseable para el tratamiento de todas las LMA es encontrar una terapia dirigida que actúe frente a una diana molecular, mejorando así las tasas de respuesta al tratamiento y minimizando los acontecimientos adversos como, por ejemplo, estamos realizando en la actualidad con la leucemia aguda promielocítica. El conocimiento que nos ha proporcionado el estudio de las LMA por NGS nos ofrece mejores clasificaciones de riesgo pronóstico para proceder al AloTPH sólo en aquellos pacientes en los que el riesgo de recaída es elevado. A continuación, resumo algunas alteraciones genéticas en las que su conocimiento puede modificar el tratamiento administrado al paciente.

CEBPA, **RUNX1-RUNX1T1**, **CBFB-MY11H** y **NPM1**: Consideradas, por excelencia, mutaciones de riesgo pronóstico favorable cuando no se co-expresan

con otras mutaciones y presentan un buen aclaramiento de la EMR durante el tratamiento, ya que son pacientes que tienen unas tasas de SG superiores a las del resto de LMA sin necesidad de AloTPH. En los últimos años, con análisis más precisos de los estudios publicados de Gentuzumab-ozogamicina (anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con caliqueamicina), se ha demostrado que la adición de esta droga en dosis bajas y fraccionadas junto con la quimioterapia de inducción y consolidación, aumenta la SG de los pacientes un 20%, por lo que su administración junto con la quimioterapia estándar en esta categoría sería recomendable²⁸⁻³¹.

FLT3: FLT3 es una proteína receptor quinasa que se expresa en los progenitores hematopoyéticos normales y participa de forma fisiológica en el control de los procesos de proliferación, supervivencia y diferenciación celular. Las mutaciones de *FLT3* se observan en el 30% de los pacientes afectados de LMA, siendo más frecuente la mutación *DIT FLT3* (23%) frente a las mutaciones *TKD* (7%). El riesgo pronóstico de *DIT FLT3* siempre había sido considerado desfavorable por su mala respuesta al tratamiento y su alto porcentaje de recaída. En la clasificación actual⁵, esta mutación es considerada de riesgo intermedio, porque debido a la introducción en el tratamiento de los inhibidores de FLT3 y a la estrecha monitorización de la EMR, este valor pronóstico negativo, ha desaparecido. Los inhibidores de FLT3 han sido los primeros fármacos aprobados dirigidos contra una diana molecular. Midostaurina, inhibidor de primera generación tipo I, añadida al tratamiento quimioterápico estándar en inducción y consolidación, demostró mejorar la SG de los pacientes con LMA y mutación de FLT3³². Otros inhibidores de FLT3 como quizartinib³³, gilteritinib³⁴ y sorafenib^{35,36} están siendo estudiados en combinación con quimioterapia (QUANTUM-First; NCT02668653, HOVON156; NCT04027309), en monoterapia en mantenimiento posterior a AloTPH o en situación de recaída.

IDH1/2: IDH es una enzima metabólica del ciclo de Krebs que cataliza la conversión de isocitrato en α -cetoglutarato (α -KG) con la consiguiente producción de CO₂ y NAD(P)H. Existe una isoenzima citosólica (IDH1) y dos mitocondriales (IDH2 e IDH3). Las mutaciones confieren una nueva actividad a la enzima que reduce α -KG a 2-hidroxi-glutarato. El acúmulo de este onco-metabolito ocasiona cambios

epigenéticos que derivan en un stop madurativo y un desequilibrio en los mecanismos de supervivencia y apoptosis. La incidencia de mutaciones de *IDH* en LMA se estima entre un 6%-10% para IDH1 y en torno al 12% para IDH2. El desarrollo clínico y progreso de los estudios con inhibidores de IDH ha ido más rápido que en el caso de los inhibidores de FLT3. Se ha demostrado su efectividad en pacientes de edad avanzada en monoterapia en situación de recaída/refracteriedad³⁷⁻³⁹, asociado a azacitidina (mutación en *IDH1*) en primera línea de tratamiento^{40,41} y están todavía en curso ensayos clínicos fase 3 para evaluar su efectividad y seguridad en combinación con quimioterapia intensiva y mantenimiento posterior en pacientes jóvenes (HOVON150; NCT03839771).

TP53: Las mutaciones de TP53 derivan en acúmulo de proteína p53 mutada y no funcional que impiden los procesos mediados por p53, como el arresto del ciclo celular e inducción de apoptosis. TP53 se encuentra mutada en menos del 10% de las LMA y es uno de los factores conocidos de pronóstico adverso y se asocia con mucha frecuencia a la presencia de cariotipo complejo. APR-246 (eprenetapopt) restaura la conformación y funcionalidad de p53 en LMA con mutación de TP53⁴². Los resultados en los ensayos clínicos fase 1/2b en combinación con azacitidina, mostraron respuestas globales en torno al 70% con tasas de RC del 41% en pacientes con LMA y síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo⁴³. El ensayo clínico Fase 3 en SMD no pudo demostrar tanta superioridad frente azacitidina en monoterapia (tasas de RC del 33.3% frente al 24.3%). Por otro lado, a pesar de no conocer a ciencia cierta el mecanismo por el que se asocia la expresión de CD47 y la mutación de TP53, también se están realizando estudios con magrolimab (anticuerpo monoclonal anti-CD47) en los pacientes con LMA TP53 mutada. Los resultados del ensayo clínico fase 1 en combinación con azacitidina muestra respuestas objetivas en torno al 50%⁴⁴. En la actualidad está en curso el ensayo clínico fase 3 que compara magrolimab en combinación con azacitidina frente al estándar de tratamiento (ENHANCE-2; NCT04778397).

KIT: Es un receptor tirosín-quinasa tipo III que contribuye en las señales de transducción de diferentes células. Las mutaciones de KIT se han descrito en más del 90% de mastocitosis, 80-85% de casos de tumor estromal gastrointestinal y 10-20% de

melanoma. En LMA las mutaciones de *KIT* se detectan en aproximadamente un 4-6% de los adultos con LMA de novo y en un 20-40% de los casos con LMA core-binding factor (LMA con mutaciones en *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MY11H*)⁴⁵. Diferentes inhibidores tirosinaquinasa como imatinib⁴⁶, dasatinib^{47,48} y midostaurina han sido explorados en pacientes con LMA y mutación de *KIT* con resultados prometedores pero, por el momento, ninguno de estos estudios han sido lo suficientemente potentes como para añadirlos de forma generalizada cuando estamos frente a una mutación de *KIT*.

MLL: Los reordenamientos en *MLL* (también denominado *KMT2A*) se encuentran en un 5-10% de las LMA, particularmente en la infancia y están asociados a mal pronóstico y resistencia a quimioterapia. Estudios recientes sobre la mediación leucemogénica de *MLL* han aportado información sobre el papel de cofactor transcripcional del gen supresor de tumores *MEN-1*. Basados en estos conocimientos, los inhibidores de menina disregularían el papel oncogénico de *MLL*⁴⁹ de forma indirecta. Están en curso múltiples ensayos clínicos con nuevas moléculas que actúan a este nivel y los resultados preliminares parecen esperanzadores.

Conclusiones finales

La información facilitada por los estudios de NGS del panorama genético molecular en la LMA ha mejorado no solo nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad, sino también la clasificación, el pronóstico, el seguimiento y el tratamiento de nuestros pacientes afectados de LMA. No toda la información que nos ofrecen los estudios por NGS es imprescindible, pero gracias a ella, sabemos que el estado mutacional de varios genes tiene impacto pronóstico y deben considerarse en el momento del diagnóstico y a la hora de elegir una terapia adecuada. Por estos motivos, en la medida de lo posible, la realización de un panel de NGS debe ser incorporada en el diagnóstico y en la recaída en la práctica asistencial habitual.

Como se ha comentado, el potencial de la técnica está lejos de agotarse y varios estudios han demostrado el valor clínico de la evaluación de la EMR basada en NGS. Además de esto, el mayor conocimiento de estos genes nos proporcionará la oportunidad de seguir avanzando en la terapia dirigida frente a dianas terapéuticas minimizando los posibles efectos adversos y curando al mayor número de pacientes.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de la Fundación PETHEMA y Servier por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. También ha participado en actividades formativas de Abbvie, Astellas y Jazz Pharmaceuticals sin recibir honorarios.

Bibliografía

1. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
2. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of *FLT3* in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002; 100:1532-42.
3. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. *J Clin Oncol*. 2017;35:934-46.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-47.
5. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140:1345-77.
6. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumors: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1703-19.
7. Kumar CC. Genetic abnormalities and challenges in the treatment of acute myeloid leukemia. *Genes Cancer*. 2011;2:95-107.
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:2209-21.
9. Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.

10. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:1079-89.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
12. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131:1275-91.
13. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"? *Blood*. 2014;124:3345-55.
14. Hourigan CS, Gale RP, Gormley NJ, et al. Measurable residual disease testing in acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2017;31:1482-90.
15. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual how to manage - acute myeloid leukemia disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:1189-99.
16. Morita K, Kantarjian HM, Wang F, et al. Clearance of somatic mutations at remission and the risk of relapse in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36:1788-97.
17. Klco JM, Miller CA, Griffith M, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA*. 2015;314:811-22.
18. Araki D, Wood B, Othus M et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-base definition of complete remission? *J Clin Oncol*. 2016;34:329-36.
19. Ivey RK, Hills MA, Simpson JV et al. Assessment of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374:422-33.
20. Haferlach T. Advancing leukemia diagnostics: Role of Next Generation Sequencing (NGS) in acute myeloid leukemia. *Hematol Rep*. 2020. PMID: 33042506.
21. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. *Blood*. 2018;132:1703-13.
22. Hourigan CS, Dillon LW, Gui G, et al. Impact of conditioning intensity of allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia with genomic evidence of residual disease. *J Clin Oncol*. 2020;38:1273-83.
23. Press RD, Eickelberg G, Froman A, et al. Next-generation sequencing-defined minimal residual disease before stem cell transplantation predicts acute myeloid leukemia relapse. *Am J Hematol*. 2019;94:902-12.
24. Klco JM, Miller CA, Griffith M, et al. Association between mutation clearance after induction therapy and outcomes in acute myeloid leukemia. *JAMA*. 2015;314:811-22.
25. Patkar N, Kodgule R, Kakirde C, et al. Clinical impact of measurable residual disease monitoring by ultradeep next generation sequencing in NPM1 mutated acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2018;9:36613-24.
26. Hirsch P, Tang R, Abermil N, et al. Precision and prognostic value of clone-specific minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102:1227-37.
27. Heuser M, Heida B, Büttner K, et al. Posttransplantation MRD monitoring in patients with AML by next-generation sequencing using DTA and non-DTA mutations. *Blood Adv*. 2021;5:2294-304.
28. Borthakur G, Kantarjian H. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. *Blood Cancer J*. 2021;11:114. doi: 10.1038/s41408-021-00503-6.
29. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15:986-96.
30. Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012;379:1508-16.
31. Lambert J, Pautas C, Terré Ch et al. Gentuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open labe, phase III ALFA-0701 Trial. *Haematologica*. 2019;104:113-19.
32. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:454-64.
33. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuAN-

- TUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:984-97.
34. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med.* 2019;381:1728-40
 35. Burchert A, Bug G, Finke J, et al. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo controlled multicentre Sormain Trial. *Blood.* 2018;132(Supplement 1):661-661.
 36. Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol.* 2020;38:2993-3002.
 37. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130:722-31.
 38. Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33:2575-84.
 39. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378:2386-98
 40. DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase 1 inhibitor ivosidenib in combination with azacitidine for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2021;39:57-65
 41. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386:1519-31.
 42. Lambert JMR, Gorzov P, Veprintsev DB, et al. PRIMA-1 reactivates mutant p53 by covalent binding to the core domain. *Cancer Cell.* 2009;15: 376-88.
 43. Sallman DA, DeZern A.E, Garcia-Manero G, et al. Eprenetapopt (APR-246) and Azacitidine in TP53-Mutant Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol.* 2021;39:1584-94.
 44. Daver N, Vyas P, Kambhampati S, et al. AML-464 Tolerability and efficacy of the first-in-class Anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in frontline patients with TP-53 mutated acute myeloid leukemia (AML): Phase 1b results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022;22 Suppl 2:S253-S254.
 45. Katagiri S, Chi S, Minami Y et al. Mutated KIT tyrosine kinase as a novel molecular target in acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4694. doi:10.3390/ijms23094694.
 46. Advani AS, Tiu R, Sauntharajah Y, et al. A Phase 1 study of imatinib mesylate in combination with cytarabine and daunorubicin for c-kit positive relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk. Res.* 2010;34:1622-26.
 47. Marcucci G, Geyer S, Laumann K, et al. Combination of dasatinib with chemotherapy in previously untreated core binding factor acute myeloid leukemia: CALGB 10801. *Blood Adv.* 2020;4:696-705.
 48. Paschka P, Schlenk RF, Weber D, et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia-results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia.* 2018; 32:1621-30.
 49. Krivtsov AV, Evans K, Gadrey JY, et al. A Menin-MLL inhibitor induces specific chromatin changes and eradicates disease in models of MLL-rearranged leukemia. *Cancer Cell.* 2019;36:660-73.e11.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Mutaciones y blancos moleculares

Mutations and molecular targets

Vives Polo, Susana

Jefe asistencial del Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia Badalona – Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Grupos cooperativos PETHEMA y CETLAM.

svives@iconcologia.net



**BIOLOGÍA
MOLECULAR
Y GENÉTICA
EN LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 139-147
Noviembre 2022

Palabras claves: terapia dirigida,
FLT3,
IDH.

Keywords: targeted therapy,
FLT3,
IDH.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la presencia de alteraciones genéticas y epigenéticas que conllevan a una proliferación clonal descontrolada. A pesar de su biología tan heterogénea, durante más de 40 años no ha habido cambios en la estrategia de tratamiento, y los pacientes jóvenes, tributarios de tratamiento intensivo, se han tratado, durante todos estos años, con esquemas combinados de antraciclinas y citarabina similares a los propuestos por Yate *et al* en 1973. El inconveniente de estos esquemas es la falta de aplicabilidad en pacientes de edad avanzada (>70 años) y la toxicidad asociada a la administración de estas quimioterapias a dosis tan intensivas. Con estos esquemas de tratamiento, la probabilidad de supervivencia global (SG) a 5 años es inferior al 50%, y este número empeora en pacientes mayores de 60 años. Como se puede observar, durante años los avances en el conocimiento de la biología de la LMA no han impactado

en el tratamiento ni en el pronóstico de nuestros pacientes.

Desde la incorporación de las nuevas clasificaciones de riesgo genético¹⁻⁴ de la LMA, se ha podido adaptar la intensidad de los tratamientos y diferenciar bien aquellos pacientes que van a ser tributarios de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH). Progresivamente, gracias a los avances en genética molecular, también se han descrito dianas moleculares en los que poder focalizarnos para encontrar terapias dirigidas que mejoren los resultados de los tratamientos habituales, intentando minimizar los posibles efectos indeseables de la quimioterapia intensiva. El futuro deseado para toda LMA, sería disponer de una terapia dirigida para cada blanco molecular. El primer progreso en este ámbito lo encontramos en la mutación del gen tirosina-quinasa fms-like 3 (*FLT3*), cuya presencia en forma de duplicación interna en tándem (DIT) confería pronóstico adverso a la LMA. La

incorporación de potentes inhibidores de FLT3 en el tratamiento de estos pacientes, ha permitido mejorar su SG, así como ofrecer estrategias de rescate en los pacientes que recaen. Por estos motivos, en la actualidad, esta categoría que se clasificaba dentro de la LMA de riesgo adverso, ahora es considerada de riesgo intermedio⁴. De una forma similar, pero quizás a pasos más agigantados, estamos presenciando también un cambio en el tratamiento en aquellos pacientes que presentan mutaciones en el gen isocitrato-deshidrogenasa (*IDH*) 1 y 2. Ya se han desarrollado dos drogas (ivosidenib y enasidenib) bien toleradas que asociadas a tratamientos atenuados, como los hipometilantes (HMA), mejoran la tasa de remisión completa (RC) en los pacientes de edad avanzada cuyo pronóstico hasta hace poco tiempo era infausto. Otras moléculas con diana terapéutica podrían ser los inhibidores de menina en pacientes con reordenamientos en *MLL* o mutaciones de *NPM1*, no tan avanzadas en el desarrollo clínico, o incluso la modulación de p53 en pacientes con mutación de TP53 (eprenetapopt) o bien en ausencia de mutaciones, estimulando su actividad apoptótica (idasanutlin).

A continuación, desarrollaremos de forma más extensa blancos moleculares que son dianas terapéuticas ya disponibles en la actualidad.

Mutaciones en tirosina-quinasa fms-like 3

A. FLT3

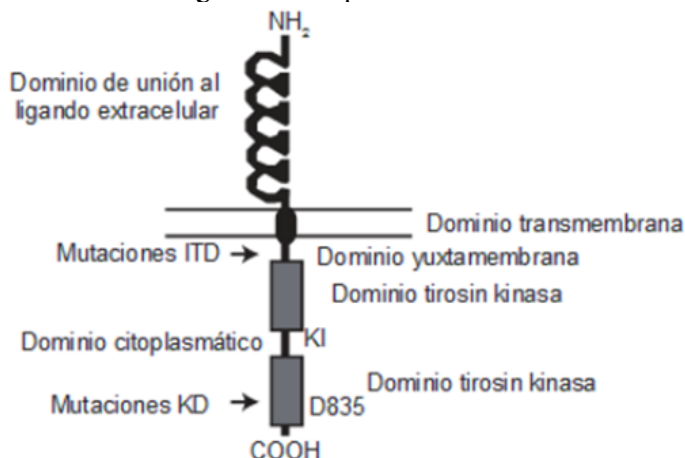
Fms-like 3 es un receptor de tirosina-quinasa de clase III, familia de los factores de crecimiento hematopoyético. Se expresa en las células CD34 positivas en condiciones normales y tiene un papel importan-

te en la supervivencia, diferenciación y proliferación celular. Este receptor está compuesto por 5 dominios de tipo inmunoglobulina en la región extracelular, un dominio yuxtamembrana donde ocurren las mutaciones DIT, dos dominios intracitoplasmáticos tirosina-quinasa (donde ocurren las mutaciones DTK), separados por un dominio de quinasa y un dominio C-terminal en la región intracelular. La expresión del receptor de FLT3 se observa en el 70-100% de las LMA. La función de FLT3 está mediada por factores de crecimiento tales como interleucina 3. Después de la unión del factor al ligando de FLT3, el receptor se dimeriza, lo que provoca cambios en la conformación, fosforilación y activación de vías intracelulares induciendo proliferación y supervivencia, e inhiben la diferenciación celular^{5,6}.

B. Mutaciones de FLT3

Las mutaciones de *FLT3* son las mutaciones somáticas que se encuentran con más frecuencia en LMA, estando presentes en aproximadamente un tercio de los casos al diagnóstico. Se han descrito mutaciones por duplicaciones internas en tándem en el dominio yuxtamembrana (*DIT-FLT3*) y mutaciones puntuales en el dominio tirosina-quinasa (*DTK-FLT3*). Las *DIT-FLT3* se observan en un 20-25% de los casos y las *DTK-FLT3* en un 5-10% (la mayoría de éstas se observan en el dominio D835). Ambos tipos de mutación activan constitutivamente al receptor FLT3 con la consecuente inducción del crecimiento celular e inhibición de la apoptosis a través de la activación de una cascada de señalización de diversas proteínas.

Figura 1. Receptor FMS-like 3



El ligando de FLT3 aumenta cuando el paciente ha recibido quimioterapia y en condiciones normales, el dominio yuxtamembrana inhibe la activación del receptor, pero cuando hay una mutación en *DIT FLT3*, se pierde la función autoinhibitoria y se produce una activación de la quinasa y de los mecanismos de proliferación y supervivencia, por este motivo, la LMA con mutación *DIT FLT3* es más quimioresistente. Las LMA con mutación a nivel de *DIT FLT3* se caracterizan por presentar una alta carga tumoral en forma de leucocitosis, citogenética normal y peor pronóstico, con más riesgo de recaída y menor SG. Los pacientes con mutación *DIT FLT3* que recaen siguen presentando la mutación en el 80% de los casos a diferencia de los pacientes con mutaciones en *TKD FLT3* que la suelen perder. Las mutaciones *DIT FLT3* pueden aparecer en la recaída de una LMA con *FLT3 wild type (FLT3_{wt})* al diagnóstico⁷. Hasta este año 2022, también tenía importancia la ratio alélica de *DIT FLT3* puesto que se consideraba que modificaba el riesgo pronóstico de NPM1 (mutación de pronóstico favorable) cuando ésta era superior a 0.5³. Con las nuevas clasificaciones, la ratio alélica de *DIT FLT3* deja de tener impacto pronóstico. Por otro lado, el valor pronóstico de las mutaciones a nivel de *DTK FLT3* siempre ha sido incierto.

En la práctica asistencial habitual, se recomienda la determinación de las mutaciones de *FLT3* tanto al diagnóstico como en la recaída, debido a su impacto pronóstico y a la existencia de terapias dirigidas en la actualidad. Esta mutación no es un buen marcador para monitorizar la enfermedad medible residual (EMR) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que no se recomienda su determinación en el seguimiento de la enfermedad.

Con las nuevas clasificaciones de 2022 el papel pronóstico de las mutaciones de *FLT3* se ha simplificado. Ahora las LMA con mutación aislada en *FLT3* (tanto *DIT* como *TKD*) tienen un riesgo pronóstico intermedio (independientemente de la ratio alélica en mutaciones *DIT FLT3*).

C. Inhibidores de FLT3

Los inhibidores de tirosina-quinasa han sido desarrollados para interrumpir su actividad en la señalización y activación de vías dependientes de este tipo de receptores en un gran número de neoplasias. Concretamente los inhibidores de *FLT3*, buscan interferir en la proliferación y diferenciación de los

progenitores hematopoyéticos. Existen varios inhibidores de la tirosina-quinasa *FLT3* en desarrollo y algunos de ellos ya tienen indicación clínica. Estos inhibidores se diferencian principalmente en la selectividad y potencia de su actividad frente a *FLT3*. Los clasificamos en inhibidores de primera y segunda generación y en tipo I y tipo II. Los inhibidores de primera generación como midostaurina y sorafenib no son específicos de *FLT3* y también tienen actividad frente a *KIT*, *PDGR* y *VEGFR*, y por lo tanto pueden presentar más toxicidades⁸. Los inhibidores de segunda generación como crenolanib, gilteritinib y quizartinib, son más específicos y por eso presentan menos toxicidades. En cuanto a la clasificación de los inhibidores de *FLT3* en tipo I o tipo II se basa en la actividad del inhibidor frente a mutaciones de *FLT3 DIT* exclusivamente (tipo II: sorafenib y quizartinib), o de *DIT* y *DTK* (tipo I: midostaurina, gilteritinib y crenolanib)⁹.

A continuación, describiremos el tratamiento de los pacientes afectos LMA con mutación de *FLT3* en diferentes escenarios con los fármacos aprobados o en desarrollo.

D. Tratamiento LMA FLT3+

a. Paciente fit primera línea

El estándar terapéutico en estos pacientes es la combinación de antraciclinas y citarabina (esquema 3+7) asociado a midostaurina (inhibidor tipo I de *FLT3* de 1ª generación). La incorporación de midostaurina se basa en los resultados del ensayo clínico fase 3 RATIFY publicado en 2017, donde se aleatorizaba administrar quimioterapia estándar en inducción y consolidación en combinación con midostaurina a dosis de 50 mg cada 12 horas durante 14 días tras la finalización de la quimioterapia, frente a placebo. El ensayo clínico también contemplaba la administración de un tratamiento de mantenimiento frente a placebo durante 12 meses. Se incluyeron un total de 717 pacientes menores de 60 años con LMA *de novo*, con mutaciones *DIT* y *DTK* de *FLT3* y la randomización fue 1:1. En cuanto al esquema de tratamiento planeado, destacar que muy pocos pacientes llegaron a recibir tratamiento de mantenimiento (120 pacientes en la rama de midostaurina y 85 en la rama de placebo). El ensayo clínico alcanzó el objetivo primario que era demostrar superioridad en SG (mediana de SG de 74.7 meses en la rama con midostaurina frente a 26.6 meses en la rama con

placebo, $P=0,009$)¹⁰. Un análisis posterior realizado en 2021, revisó los resultados del tratamiento de mantenimiento, y no hubo diferencias ni en SG ni en supervivencia libre de enfermedad entre las ramas (SLE). Por lo que de este estudio no podemos concluir que existe beneficio clínico en la adición de midostaurina en estos pacientes¹¹. Esta es la razón por la que el fármaco tiene aprobación para mantenimientos por la EMA y no por la FDA.

El segundo inhibidor de FLT3 del que disponemos resultados de los estudios en primera línea en combinación con quimioterapia estándar (esquema 3+7) es con quizartinib (inhibidor tipo II de FLT3 de 2ª generación). El ensayo clínico fase 3 QuANTUM-First, a semejanza del ensayo RATIFY, comparaba la adición de quizartinib durante 14 días después de la quimioterapia en inducción, consolidación y mantenimiento (36 meses) frente a placebo. Se incluyeron un total de 539 pacientes menores de 75 años, diagnosticados de LMA con DIT FLT3 y la randomización fue 1:1. Los resultados de este ensayo clínico demuestran superioridad en la mediana de SG de 31.9 meses en la rama con quizartinib frente a 15.1 meses en la rama con placebo ($P=0.0324$)¹². Estos resultados han sido recientemente publicados y está pendiente la resolución de las agencias regulatorias para su aprobación.

Otros ensayos fase 3 están en fase de reclutamiento tanto con gilteritinib (NCT04027309) como con crenolanib (NCT03258931), ambos inhibidores tipo I de 2ª generación, en combinación con quimioterapia intensiva en pacientes jóvenes y, en estos ensayos, el brazo control ya contempla el estándar terapéutico con midostaurina en vez de placebo.

b. Paciente *fit* mantenimiento

Se han realizado estudios para valorar el posible papel de un tratamiento de mantenimiento en diferentes escenarios en pacientes con mutaciones de FLT3: mantenimiento posterior a tratamiento de consolidación, tratamiento post-AloTPH o tratamiento hasta pérdida de respuesta en pacientes no tributarios de quimioterapia intensiva. Algunos de los estudios previamente publicados, incorporaban diferentes esquemas de tratamiento pero no habían previsto en su diseño inicial cómo evaluar el efecto del mantenimiento. Como se ha mencionado con anterioridad, en el ensayo clínico RATIFY¹⁰, que contemplaba el mantenimiento con midostaurina

frente a placebo, no se realizaba una segunda aleatorización en los pacientes que lo iniciaban, por lo que no se podía inferir que los resultados obtenidos fueran de la actitud terapéutica global y no de la administración del mantenimiento. En el ensayo clínico RADIUS, fase 2 publicado en 2021¹³, se incluyeron 60 pacientes jóvenes con LMA DIT FLT3 en RC que posteriormente a la realización de AloTPH, eran randomizados (1:1) a recibir 12 meses de mantenimiento con midostaurina. El objetivo primario de este estudio era demostrar un aumento en la prevención de la supervivencia libre de recaída (SLR) del 50%. Los resultados obtenidos fueron favorables (mediana de SLR a los 18 meses del 89% frente al 76%) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($P=0,27$). Disponemos también resultados del ensayo clínico fase 2 SORMAIN con sorafenib post-AloTPH (planeados 24 meses de mantenimiento), donde se incluyeron un total de 83 pacientes con la mutación DIT FLT3 ($n=43$ recibieron sorafenib) y el objetivo primario, al igual que en el ensayo clínico anterior, fue la SLR a dos años. El análisis de los resultados demostró beneficio en la rama experimental con una mediana de SLR a dos años del 85% frente al 53% ($P=0,013$)¹⁴. Con gilteritinib, existen dos ensayos clínicos para evaluar el efecto del mantenimiento: 1) el ensayo fase 3 (MORPHO; NCT02997202), donde se han incluido prácticamente 350 pacientes con LMA DIT FLT3 post-AloTPH, con una aleatorización 2:1 (gilteritinib frente a placebo), y cuyos resultados se presentarán posiblemente en ASH de 2022, y 2) el ensayo fase 2 (GOSSAMER; NCT02927262) donde se han incluido 98 pacientes con LMA DIT FLT3 que han recibido inducción o consolidación (pero no tributarios de AloTPH), con una aleatorización 2:1 (gilteritinib frente a placebo), cuyos resultados se han presentado en AACR este año y no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la SLR (24.02 meses con gilteritinib frente a 15.84 meses con placebo, $P=0,163$)¹⁵.

Con los resultados actuales, existen recomendaciones de administrar tratamiento de mantenimiento con sorafenib post-AloTPH⁴, pero ninguno de los inhibidores de FLT3 tiene aprobación por las agencias reguladoras del medicamento. Esperemos que los ensayos clínicos fase 3, con quizartinib/gilteritinib y crenolanib, que están en fase de reclutamiento, puedan responder si es beneficioso realizar un tratamiento de

mantenimiento a los pacientes que ya reciben inhibidores previamente, o si la mejora en la SLR se debe a las respuestas más profundas pre-trasplante obtenidas con los inhibidores en inducción/consolidación.

c. Paciente *fit/unfit* en recaída o refractario

Varios inhibidores de FLT3 han demostrado resultados prometedores en monoterapia (quizartinib, crenolanib y gilteritinib) en situación de recaída o refractariedad (R/R), pero sólo gilteritinib ha recibido la aprobación por la FDA¹⁶ y la EMA. El ensayo clínico fase 3 que ha dado la aprobación es el estudio ADMIRAL. Se incluyeron un total de 371 pacientes afectados de LMA R/R con mutaciones *DIT* i *DTK* de *FLT3* y la aleatorización fue 2:1. La rama experimental consistió en gilteritinib en monoterapia a dosis de 120 mg/día vía oral, y la rama control en cuatro esquemas de tratamiento adaptados a las características de los pacientes: dos esquemas intensivos (FLAG-Ida y MEC) y dos no intensivos (LDAC y azacitidina). La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 62 años y un 60% fueron incluidos en la rama intensiva. Un 20% habían sido trasplantados previamente, un 40% presentaban LMA refractaria y un 12% habían sido expuestos previamente a un inhibidor de FLT3 (sorafenib en la mayoría de los casos). El estudio alcanzó significación estadística para los objetivos principales: tasa de RC (34% frente a 15%) y SG (9,3 meses frente a 5,6 meses) ($P < 0,001$). Además, un mayor porcentaje de pacientes pudo ser consolidado con trasplante en la rama de gilteritinib, 25,5% frente a 15,3%^{17,18}.

Quizartinib también ha sido desarrollado en LMA R/R en el ensayo clínico fase 3 QuANTUM-R pero, a pesar de alcanzar diferencias estadísticamente significativas en SG¹⁹ (objetivo primario del estudio) ambas agencias (FDA y EMA) han emitido un dictamen no favorable para su aprobación. Algunos de estos motivos han sido: la rama experimental sólo mejoraba mediana SG en 6 semanas, no hubo diferencias en la SLE y la baja tasa de pacientes trasplantados en la rama control favoreció a la rama experimental (un 23% de los pacientes retiraron su consentimiento una vez fueron asignados a la rama control y por lo tanto no llegaron al AloTPH).

d. Paciente *unfit* primera línea

Se ha demostrado que los inhibidores de FLT3 son efectivos, seguros y fáciles de administrar en

monoterapia. Todo indicaría que su asociación con otras drogas de intensidad reducida podría aumentar la tasa de RC en pacientes no tributarios de quimioterapia intensiva, sin aumentar la toxicidad asociada al tratamiento. Resultados preliminares del ensayo clínico fase 2/3 (estudio LACEWING) donde se pretendía incluir un total de 250 con LMA FLT3 mutada (randomización 2:1, combinación gilteritinib y azacitidina frente a azacitidina en monoterapia) han demostrado una superioridad en la tasa de RC compuesta (58.1% frente a 26.5% $P < 0,001$), pero sin repercusión en la SG (mediana de SG de 9.82 frente a 8.87 meses). Debido a estos resultados se decidió suspender el reclutamiento por futilidad en la adición de gilteritinib²⁰.

A pesar de estos resultados desfavorables, se está avanzando en el desarrollo clínico de nuevas combinaciones con HMA, venetoclax e inhibidores de FLT3 para mejorar la SG de este grupo de pacientes que sigue siendo un desafío.

Mutaciones en isocitrato-deshidrogenasa

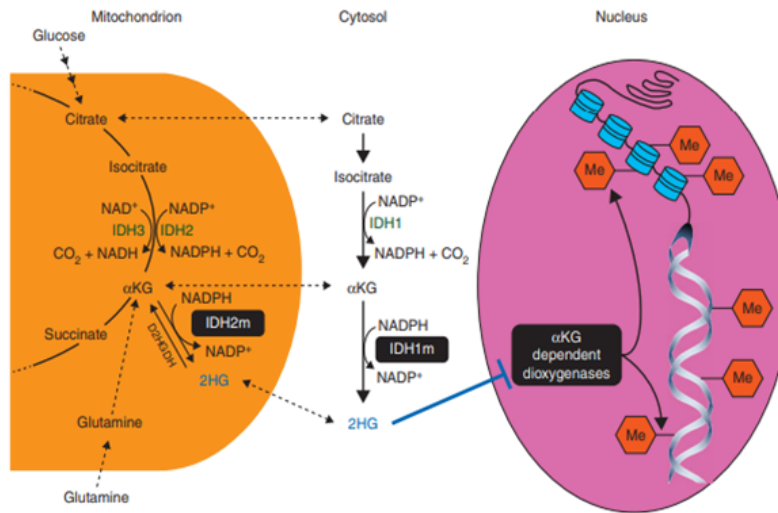
A. IDH1/2

La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una enzima metabólica del ciclo de Krebs que cataliza la conversión de isocitrato en α -cetoglutarato (α -KG) con la consiguiente producción de CO₂ y NAD(P)H. La familia IDH se compone de tres isoenzimas (IDH1, IDH2 e IDH3). *IDH1* e *IDH2* son enzimas homodiméricas codificadas por *IDH1* e *IDH2*, genes ubicados en los cromosomas 2q33 y 15q26, respectivamente²¹. Existe una isoenzima citosólica (*IDH1*) y dos mitocondriales (*IDH2* e *IDH3*). Como muchas otras dioxigenasas, dependen de niveles adecuados de α -KG para varios procesos celulares²². Las alteraciones en las funciones de IDH1/2 interfieren con los mecanismos de desintoxicación, causando así daño en el ADN e inestabilidad del genoma²³.

B. Mutaciones de IDH1 e IDH2

Las mutaciones de *IDH1* e *IDH2* han sido descritas en tumores como los gliomas, colangiocarcinoma y LMA. En la LMA, el acúmulo de α -KG acaba ocasionando cambios epigenéticos que derivan en un arresto celular y un desequilibrio en los mecanismos de supervivencia/apoptosis. La incidencia de mutaciones de *IDH* en LMA se estima entre un 6%-10% para *IDH1* y en torno al 12% para *IDH2*. Los pacientes con mutaciones en *IDH*, tienden a

Figura 2. Función de IDH_{wt} e IDH_{mut}²¹



ser de edad avanzada (mediana de edad 67 años), presentan cifra elevada de plaquetas y neutropenia severa en el momento del diagnóstico²⁴. La mayoría de estas LMA presentan un cariotipo normal y se clasifican en las categorías de riesgo pronóstico intermedio²⁵. Biológicamente, las mutaciones de IDH1/2 son predominantemente somáticas y raramente de línea germinal. Suelen expresarse de una forma mutuamente excluyente en la mayoría de los casos, y en un espectro tumoral muy restringido. Las mutaciones de IDH generalmente representan cambios genómicos tempranos (eventos en el desarrollo y la progresión de la enfermedad), por lo que están presentes en el clon dominante y permanecen relativamente estable a lo largo del curso de la enfermedad²⁶. También se conoce, que las mutaciones en los genes IDH, especialmente en IDH2, son parte de la hematopoyesis clonal relacionada con la edad de potencial indeterminado y pueden observarse también en la citopenia clonal de significado incierto (CCSI). Malcovati *et al*²⁷. demostraron que la presencia de mutaciones de IDH es un factor de riesgo para desarrollar neoplasia maligna mieloide cuando se presenta en asociación con *TET2*, *ASXL1* o *DNMT3A* como parte de CCSI.

Los inhibidores de las enzimas mutadas de IDH son capaces de disminuir el nivel total de R-2-hidroxiglutarato, reduciendo la hipermetilación aberrante de histonas e induciendo diferenciación celular. Por este motivo son una buena diana terapéutica en la LMA²⁸. El desarrollo clínico de las drogas inhibidoras de IDH1 y de IDH2 ha sido de los más

veloces que hemos visto en LMA.

A continuación, describiremos el tratamiento de los pacientes afectados de LMA con mutación de IDH1/2 en diferentes escenarios con los fármacos aprobados o en desarrollo.

C. Tratamiento LMA IDH mutada

En este apartado se detalla el desarrollo clínico y las aprobaciones de ivosidenib (inhibidor de IDH1) e enasidenib (inhibidor de IDH2) por las agencias reguladoras del medicamento.

a. Paciente *unfit* primera línea

Es en este escenario (paciente no tributario de tratamiento intensivo con diagnóstico de LMA IDH1 mutada) en el que se han publicado los resultados más prometedores en cuanto a SG y SLE en los últimos años. Los ensayos clínicos fase I, en pacientes con mutación IDH1 e IDH2, a los que se les administraba ivosidenib o enasidenib en monoterapia, en situación de R/R o bien en primera línea en pacientes no tributarios de tratamiento intensivo, fueron realmente muy esperanzadores, con medianas de SG que superaban los 19 meses^{29,30}. Estos resultados tan favorables, permitieron que la FDA aprobase ambos fármacos para el tratamiento en monoterapia de aquellos pacientes en situación de R/R o bien, en primera línea, no tributarios de tratamiento intensivo^{31,32}.

Basado en estos resultados, se diseñaron los respectivos ensayos clínicos fase 2/3 en primera línea, donde se compara la asociación de azacitidina con el inhibidor de IDH frente a azacitidina en monoterapia.

El ensayo clínico AG221-AML-005 es un fase 1b/2 con enasidenib y azacitidina frente a azacitidina en monoterapia (randomización 2:1 en el fase 2) en pacientes con LMA IDH2 mutada. El análisis de los resultados ha demostrado superioridad en respuestas globales 74% frente a 36% ($P=0,0003$) pero sin mejorar la SG, posiblemente porque muchos de estos pacientes se rescataban con otras terapias en el momento de la recaída. La combinación de los fármacos fue segura y bien tolerada por los pacientes. En cuanto a los ensayos avanzados con ivosidenib, recientemente se han publicado los resultados del estudio AGILE. Se trata de un ensayo clínico fase 3 donde se incluyeron 146 pacientes diagnosticados de LMA con mutación de *IDH1* que no hubieran recibido tratamiento previamente y no fueran tributarios de tratamiento intensivo. Los pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir azacitidina con ivosidenib frente a azacitidina con placebo. Con una mediana de seguimiento de 12.4 meses, tanto la SLE al año como la mediana de SG han sido superiores en la rama experimental frente a la rama control (SLE al año del 37% y mediana de SG de 24.0 meses con ivosidenib, frente a 12% y 7.9 meses con placebo). En cuanto a acontecimientos adversos, destacar³³ que hubo menos neutropenias febriles e infecciones en la rama con ivosidenib, y menos incidencia de sangrado en la rama de placebo. El porcentaje de síndrome de diferenciación fue del 14% frente al 8%, sin diferencias estadísticamente significativas³⁴. Estos resultados tan favorables han dado la aprobación del fármaco por la FDA en la LMA *de novo* con mutación de *IDH1* en paciente no tributario de tratamiento intensivo y, posiblemente, además cambie también estándar terapéutico de estos pacientes en los próximos años.

b. Paciente fit primera línea

Como es esperable, ya existen estudios que combinan los inhibidores de IDH con quimioterapia de inducción y consolidación. Los ensayos fase 1 ya publicados, concluyen que las combinaciones son seguras y efectivas³⁵. Al combinar los inhibidores con quimioterapia, el porcentaje de síndrome de diferenciación es menor que cuando se administran

en monoterapia o en asociación con azacitidina.

En la actualidad, el grupo HOVON, está desarrollando un ensayo clínico fase 3 (NCT03839771), doble ciego, controlado con placebo, para pacientes jóvenes diagnosticados de LMA o SMD de alto riesgo con mutaciones de IDH1 e IDH2. El tratamiento contempla inducción con daunorubicina y citarabina (1 o 2 ciclos), consolidación con citarabina a dosis altas (1 a 3 ciclos) y AloTPH (a criterio del investigador). En la rama experimental, se añade, tanto en inducción como en consolidación, el inhibidor de IDH1/2 (ivosidenib/enasidenib) y un mantenimiento de 12 meses post-AloTPH o post-consolidación.

Estos estudios en curso, responderán cuestiones fundamentales como pueden ser el beneficio de la incorporación de los inhibidores en la tasa de RC postinducción, la profundidad de las respuestas pretrasplante, así como el posible papel del mantenimiento para disminuir la tasa de recaídas.

Conclusiones

En los últimos 5 años, gracias al conocimiento de nuevos blancos moleculares en los que realizar terapia dirigida, se ha avanzado en el tratamiento de los pacientes con LMA, incluso cambiando el curso pronóstico de algunas entidades como puede ser la LMA con mutación DIT de *FLT3*. Desde el año 2017, hemos incorporado en el tratamiento asistencial en primera línea midostaurina y empezamos a utilizar también inhibidores de *FLT3* de segunda generación en recaída, que ofrecen una alternativa terapéutica e incluso, una terapia puente al trasplante menos tóxica que la quimioterapia intensiva convencional. Por otro lado, ivosidenib ha conseguido triplicar la SG de los pacientes unfit con LMA IDH1 mutada cuando lo asociamos con azacitidina con un perfil de seguridad muy favorable.

Para concluir, me atrevo a decir que estamos en un momento histórico en el que la medicina de precisión empieza a ser una realidad y estas pequeñas novedades en la terapia dirigida a dianas moleculares en LMA, son sólo el principio de lo que viviremos los próximos años.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de la Fundación PETHEMA y Servier por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. También ha participado en actividades formativas de Abbvie, Astellas y Jazz Pharmaceuticals sin recibir honorarios.

Bibliografía

- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determinations of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5873 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116:354-65.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453-74.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-47.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140:1345-77.
- Hannum C, Culpepper J, Campbell D, et al. Ligand for FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase regulates growth of haematopoietic stem cells and is encoded by variant RNAs. *Nature* 1994;368:643-8.
- Guilliland GD, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002;100:1532-42
- Perl AE, Pratz WK. Incorporation of FLT3 inhibitors into the treatment regimens for FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Cancer J*. 2022;28:14-20.
- Grunwald MR, Levis MJ. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia: A review of their efficacy and mechanisms of resistance. *Int J Hematol*. 2013;97:683-94.
- Loschi M, Sammut R, Chiche E, et al. FLT3 tyrosin kinase inhibitors for the treatment of fit and unfit patients with FLT3-mutated AML: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5873.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford B, et al. Midostaurin plus chemotherapy for a acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:454-64.
- Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2021;35:2539-51.
- Erba H, Montesinos M, Vrhovac R, et al. AML-029 Quizartinib prolonged overall survival (OS) vs placebo plus intensive induction and consolidation therapy followed by single-agent continuation in patients aged 18-75 years with newly diagnosed FLT3-internal tandem duplication positive (FLT3+ITD) acute myeloid leukemia (AML). *Clin Lymphoma Mieloma Leuk*. 2022; Suppl 2:S208-S209.
- Maziarz RTT, Patnaik MM, Scott BL, et al. Radius: a phase 2 randomized trial investigating standard of care ± midostaurin after allogeneic stem cell transplant in FLT3-ITD-Mutated AML. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1180-9.
- Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38:2993-3002.
- Minden MD, Rowe, JM, Gyan Emmanuel, et al. A phase 2, multicenter, randomized, double-blind trial of maintenance therapy with FLT3 inhibitor gilteritinib (ASP2215) in patients with FLT3/ITD AML (GOSSAMER study). *Cancer Res*. 2022;82(12_Supplement): CT537.
- Pulte ED, Norsworthy KJ, Wang Y, et al. FDA approval summary: Gilteritinib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation. *Clin Cancer Res*. 2021;21:3515-21.
- Perl AE, JE Martinelli, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381-1728-40.
- Perl AE, Larson RA, Podolev NA, et al. Follow-up of the patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022;139:3366-75.
- Cortés JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukemia (QuANTUM-R): a multicenter, randomized, controlled, open-label,

- phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:984-97.
20. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut+ AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood.* 2022. doi: 10.1182/blood.2021014586.
 21. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol.* 2016;27:599-608.
 22. Molenaar RJ, Radivoyevitch T, Maciejewski JP, et al. The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1846:326-41.
 23. Yang H, Ye D, Guan KL, Xiong Y. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2012;18:5562-71.
 24. Montalban-Bravo G, DiNardo CD. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2018;14:979-93.
 25. Aref S, Kamel Areida el S, Abdel Aal MF, et al. Prevalence and clinical effect of IDH1 and IDH2 mutations among cytogenetically normal acute myeloid leukemia patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:550-5.
 26. Molenaar RJ, Thota S, Nagata Y, et al. Clinical and biological implications of ancestral and non-ancestral IDH1 and IDH2 mutations in myeloid neoplasms. *Leukemia.* 2015;29:2134-42.
 27. Malcovati L, Galli A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371-8.
 28. Nassereddine S, Lap DJ, Haroun F, et al. The role of mutant IDH1 and IDH2 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Ann. Hematol.* 2017;96:1983-91.
 29. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130:722-31.
 30. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remission with Ivosidenib in IDH-1mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378:2386-98.
 31. Norsworthy KJ, Luo L, Hsu V, et al. FDA Approval summary: Ivosidenib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia with an isocitrate dehydrogenase-1 mutation. *Clin Cancer Res.* 2019;25:3205-09.
 32. Davis JR, Benjamin DJ, Jonas BA, et al. New and emerging therapies for acute myeloid leukaemia. *J Invest Med.* 2018;66:1088-95.
 33. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1597-608.
 34. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH-1 mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386:1519-31.
 35. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Ivosidenib or enasidenib combine with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed: a phase 1 study. *Blood.* 2021;137:1792-803.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Linfomas no Hodgkin en adolescentes y adultos jóvenes de baja frecuencia

Low frequency non-Hodgkin lymphoma in Adolescent and Young adult.

Ferraro, Cristina

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Unidad de Hematología

crislucianaferraro@gmail.com



**LINFOMA NO
HODGKIN DE BAJA
FRECUENCIA EN
GRUPO AYA:
LINFOMA PRIMARIO
MEDIASTINAL
Y TUMORES DE LA
ZONA GRIS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 149-156
Noviembre 2022

Palabras claves: linfoma primario mediastinal de células B, linfoma de la zona gris, adolescentes y adultos jóvenes.

Keywords: primary mediastinal large B-cell lymphoma, gray zone lymphoma, adolescents and young adults.

Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) en niños, adolescentes y adultos jóvenes son un grupo heterogéneo de malignidades representando la cuarta patología maligna en pediatría. Los LNH son el 60% de los linfomas en pacientes pediátricos entre 0-16 años¹. En comparación con adultos, presentan diferencias significativas con respecto a subtipos histológicos y respuesta al tratamiento. En su mayoría son de comportamiento agresivo. La sobrevida global en este grupo es superior en comparación a los adultos, con tasas del 80-90%².

Los adolescentes y adultos jóvenes (AYA: adolescents and young adults) son un grupo de pacientes con linfoma que ameritan especial atención. Su

epidemiología, sobrevida y especiales circunstancias sociales los hacen más vulnerables y justifica una mayor caracterización de su enfermedad³.

Los Linfomas Primarios Mediastinales de células B (PMBL) y los Linfomas de la zona gris o zona marginal (MGZL), son de muy baja frecuencia en pediatría y representan un subtipo de LNH que predomina en el grupo AYA. Desde el 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a los PMBL y a los MGZL, como entidades separadas⁴.

Esta revisión resume las características clínicas, histopatológicas y las recomendaciones de tratamiento para estos dos subtipos de LNH poco comunes en AYA.

Epidemiología

El 90 % de los LNH pediátricos, corresponde a linfomas Burkitt (LB), LDCGB, PMBL, Linfomas Linfoblásticos T o B (LLT/LLB) y Linfomas Anaplásicos de Grandes Células (LACG)²⁻⁵. El 10% restante comprende a los Linfomas foliculares de tipo pediátrico, los MGZL, el linfoma primario de sistema nervioso central, los linfomas periféricos de células T maduro, los linfomas de células T hepatoesplénicos, el linfoma angioinmunoblástico, el linfoma extraganglionar de células T/NK (NK), los linfomas de células T $\gamma\delta$ cutáneas primarias y los linfomas de células T subcutáneo tipo paniculitis⁶.

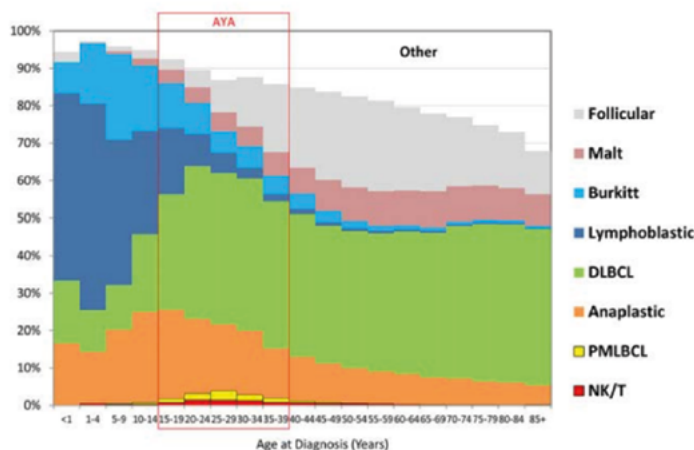
Los AYA comprenden el grupo de pacientes de entre 15-39 años de edad, definida por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de EEUU. En este grupo los LNH representan el 8% de las neoplasias, siendo el LDCGB más frecuente, seguidas por el LACG

⁷⁻⁸. Algunas entidades raras en otros grupos etarios, como los PMBL y los MGZL tienen su mayor incidencia en AYA (Figura 1). Los PMBL representan el 2-3% de los LNH en los AYA al igual que los MGZL⁹.

El subtipo histológico de LNH en AYA varía su distribución según raza y etnia, mientras que las tasas de supervivencia varían según el tipo histológico y la edad¹⁰ (Figura 2). Los MGZL están asociados con un pronóstico inferior en pacientes adultos¹⁵. Los PMBL tienen menor supervivencia que otros LNH B Maduros E III¹¹⁻¹²⁻¹³.

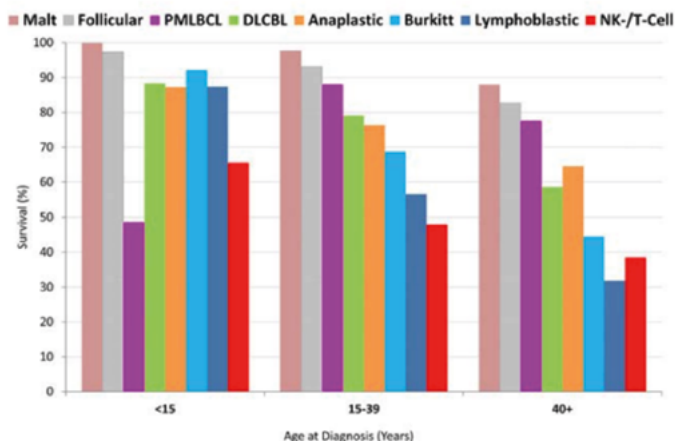
Ambos eran considerados un subtipo de Linfoma Difuso a Grandes Células B (LDCGB). Desde el 2016 la OMS, incluye a los PMBL y a los MGZL como entidades separadas⁴. Ambas se originan de células B-tímicas¹⁵ (Figura 3), presentando similitudes con los Linfomas de Hodgkin en cuanto a inmunofenotipo y alteraciones moleculares (Figura 4).

Figura 1. Distribución de tipos histológicos de LNH según edad, EEUU SER 2000-2011



Fuente: SEER 18 Areas, NCI.

Figura 2. LNH. Supervivencia a 5 años según tipo histológico y edad 2000-2011; EEUU



Fuente: National Cancer Institute: SEER18 Areas.

Figura 3. “Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal grey zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? Blood. 2015 Jan 1; 125(1): 33–39.”

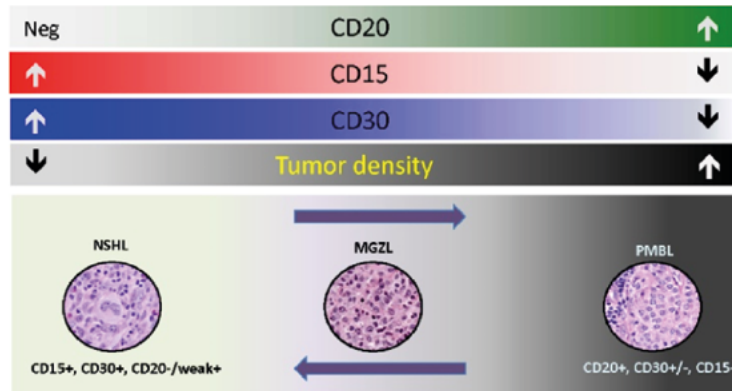
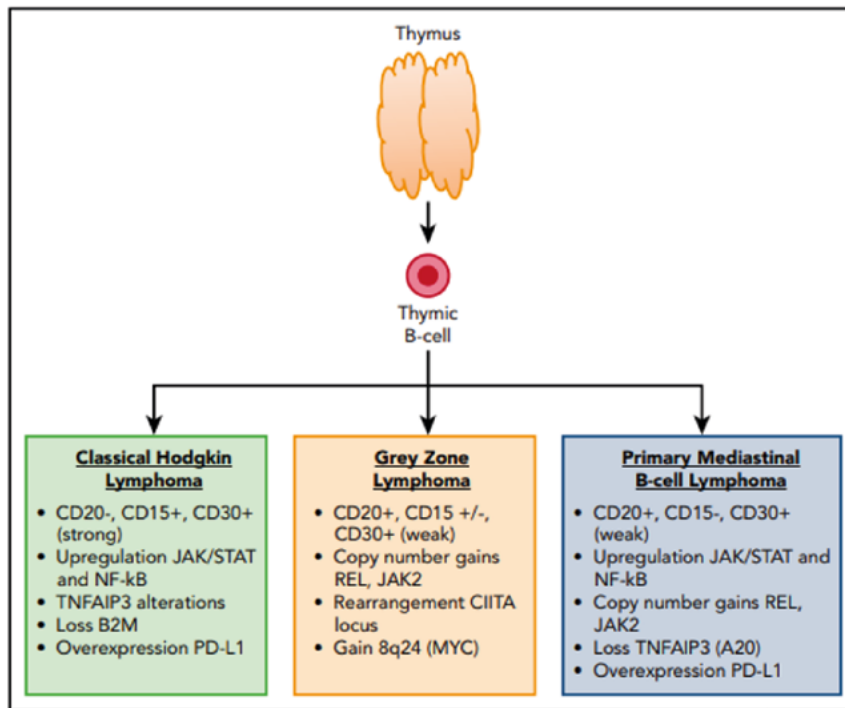


Figura 4. Inmunofenotipos y alteraciones moleculares comunes a los linfomas derivados de las células B.



1. Linfomas Primarios Mediastinales de células B (PMBL)

Los PMBL que derivan de células B Tímicas maduras con características morfológicas, fenotípicas y moleculares definidas.

Características histológicas y genéticas: se superponen con las del linfoma de Hodgkin esclerosante nodular (eHL). Las células malignas expresan marcadores de células B, CD20, CD22, CD19, CD79a pero no expresan inmunoglobulinas de superficie. La expresión de CD30 es débil y CD15 es negativo a diferencia de los eHL nodulares. Los factores de transcripción de las células B, frecuentemente son

positivos, incluyendo PAX5, OCT2, BCL6 BCL2 y BOB1¹⁶⁻¹⁷.

También guarda similitudes con los linfomas de Hodgkin clásico (cHL), que suelen tener anomalías genéticas como ser ganancias en el cromosoma 9 (9p24) JACK2,PDL1 Y PDL2 (en un 75%) y 2 (2p16) REL (en un 50%). Así como también tienen mutaciones que afectan la vía del STAT (con activación del STAT6) y NF-κB, aumentando la resistencia celular a la apoptosis¹³⁻¹⁸⁻¹⁹.

Las células tumorales de los PMBL logran la evasión inmunitaria probablemente como resultado de la pérdida o disminución de la expresión del

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) clase II y al aumento de la muerte programada por ligandos²⁰⁻²¹. Todo esto les confiere peor sobrevida.

Características clínicas: predominio en el sexo femenino, se presenta con grandes masas mediastinales, tipo Bullky. Suelen acompañarse de infiltración pulmonar y de la pared torácica con derrame pleural o pericárdico.²² Los síntomas B y la LDH aumentada están frecuentemente asociados. En contraste con el LDCGB y el LB, la afectación abdominal al diagnóstico es rara en la PMBL al igual que el compromiso del SNC y la Médula ósea.

2. Linfomas de la zona gris o zona marginal (MGZL)

Según la clasificación de la OMS 2016 los MGZL pueden ser: MGZL nodales (nMGZL), MGZL extranodales (eMGZL) y MGZL esplénico.⁴ Representa menos de 1% entre los 15-19 años, llegando a 3% entre los 25-29 años²⁶.

Características histopatológicas y genéticas: se originan en células tímicas B, expresan CD20, CD15 débil al igual que el CD30, con pérdida de marcadores como el BCL6, CD10 y CD23. Las translocaciones frecuentes en adultos raras veces se observan en los AYA²³.

También tienen anomalías genéticas como ser ganancias en el cromosoma 9 (9p24) JACK2, 2 (2p16) REL y del 8 (8q24) MYC²⁴.

Características clínicas: Con un leve predominio en el sexo masculino, los nMGZL suelen tener presentación localizada, siendo estadios I/II, localizando con mayor frecuencia a nivel de cabeza y cuello. Los eMGZL se presentan en zonas de mucosa asociado a glándulas salivales, nariz, oídos, garganta pulmones, tracto digestivo y conjuntiva o anexos oculares²⁵. Los síntomas B no suelen estar presentes y la LDH es frecuentemente normal.

Tratamiento

1. Linfomas Primarios Mediastinales de células B (PMBL)

En los protocolos pediátricos los pacientes con LB, LDCGB, PMBL y MGZL son tratados todos con el mismo protocolo. Los diferentes cambios que se han ido incorporando a lo largo de los años han aumentado la sobrevida de estos pacientes. Actualmente los regímenes alternan ciclos de altas dosis de poliquimioterapia asociada a Rituximab. Los

mismos incluyen Doxorrubicina, altas dosis de Metotrexato (estadios avanzados: E III-IV 5gr/m² en 24 hs), Ciclofosfamida o Ifosfamida, Citarabina a altas dosis y Etopósido, con quimioterapia intratecal como profilaxis en SNC. No reciben Radioterapia como consolidación.

El grupo Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) en el protocolo BFM 90 incorpora MTX a altas dosis en estadios avanzados en infusión de 24hs con quimioterapia intratecal, sin radioterapia en SNC, con estos cambios se logra mejor sobrevida libre de evento (SLE) a 5 años con respecto al BFM 86: 81%+/-4 vs 43% +/-10. En el subgrupo de adolescentes se logró SLE del 79%+/-2 con buena tolerancia al mismo²⁷⁻²⁸.

En el protocolo BFM 96 se incorporó Citarabina a altas dosis y Etopósido para los estadios avanzados un ciclo (o dos en E IV) logrando SLE a 3 años de 91%²⁹. Finalmente en el protocolo BFM 04 incorporan a la poliquimioterapia Rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20) esperando alcanzar SLE de 95-98% como lo hizo el Children's Cancer Group (COG)³⁰⁻³¹⁻³².

Las SLE para los PMBL ha sido inferior comparada con la sobrevida de los LB y de los DCGB. El grupo BFM y COG reportan menor SLE en PMBL en AYA 75% (BFM +/-10; COG +/-8) vs 85% +/-2 a 5 años habiendo recibido los mismos esquemas terapéuticos¹¹⁻¹². Recientemente el grupo BFM publica tasas de recaída para PMBL de 34% en pacientes tratados con 4 protocolos diferentes (NHL-BFM 86, NHL-BFM 90, NHL-BFM 95 y B-NHL BFM 04)¹³. El protocolo FAB/LMB 96, enroló 42 pacientes con PMBL reportando SLE a 5 años de 66% en menores de 21 años, y SLE de 85% en pacientes con DCGB (p .0001)³.

Los pacientes adultos realizan R-DA-EPOCH que comparados con los tratamientos pediátricos reciben Etopósido, Alquilantes, Bleomicina, Rituximab mayores dosis de Antraciclínicos, logrando SLE a 5 años de 93%³³ y 100%³⁴. A diferencia de los protocolos pediátricos no incluyen Metotrexato a altas dosis. Estos resultados se logran sin radioterapia.

La experiencia pediátrica con el uso de R-DA-EPOCH es escasa. El Grupo BFM reportó 15 pacientes pediátricos con PMBL tratados con este régimen con SLE a 2 años del 93%³⁵.

En 2017 se publica el primer reporte con R-DA-EPOCH en pacientes pediátricos y AYA, siendo SLE a 3 años de 86% y SG del 95% en el grupo AYA

similar a resultados en adultos³⁶. En un estudio fase II con R-DA- EPOCH, pacientes > de 18 años con PMBL publican sobrevidas menores (SLE 70% y SG 85%)³⁷.

2. Linfomas de la zona gris o zona marginal (MGZL)

En cuanto al tratamiento de los MZL, ha sido poco estudiado debido a su reciente identificación y muy baja frecuencia. En el pasado eran llamados Linfomas No Hodgkin Anaplásico a células grandes like, con menores SLE a 5 años³⁸. Estudios recientes con protocolo R-DA-EPOCH reportaron inferiores sobrevidas en comparación a las logradas para los PMBL, SLE 62% y SG 74%³⁹⁻⁴⁰.

Recaída/Refractario

La recaída en los PMBL ocurre en el 7-13% en niños y adolescentes, con una media de 8 meses desde el diagnóstico, la mayoría intratratamiento o dentro de los primeros 12 meses de finalizado⁴¹⁻⁴². La misma puede comprometer mediastino o en sitios extra-nodales como hígado, SNC, páncreas y riñones.

Si bien no hay protocolos estandarizados de tratamiento en recaída la terapéutica utilizada debe tener en cuenta el tratamiento previo. Aquellos que no realizaron radioterapia (RDT) y recaen localmente en mediastino podrían beneficiarse con RDT con o sin trasplante autólogo¹⁵⁻³⁶⁻⁴³.

Los pacientes con recaídas no localizadas requieren altas dosis de poliquimioterapia con o sin RDT, seguida de trasplante autólogo.⁴⁴

Los esquemas de segunda línea son: R- ICE (Rituximab, Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) o R- DHAP (Rituximab, Dexametasona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino), similares a los utilizados en otros con LNH B maduros⁴⁵⁻⁴⁶. Los pacientes que logran la remisión con poliquimioterapia reciben trasplante autólogo logrando SLE a 4 años del 61%⁴⁶⁻⁴⁷.

La identificación de marcadores biológicos y la aplicación de inmunoterapia mejorarían la sobrevida a largo plazo en el grupo AYA. Los nuevos agentes moleculares actualmente bajo investigación incluyen brentuximab (anti CD30) pero que ha reportado muy baja tasa de respuesta del 13%⁴⁸.

El obinutuzumab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) ha demostrado una eficacia superior en comparación con el rituximab en tumores malignos de células B⁴⁹⁻⁵⁰.

El Ibrutinib (inhibidor irreversible de la enzima BKT) en combinación con R-ICE o R-VICI con SG del 57 % en 21 pacientes pediátricos⁵¹.

Pembrolizumab se une a PD-1 y bloquea la interacción con sus ligandos PD-L1/2. Los PMBL expresan PD-L1/2 en las células. Dos multicéntricos fase I (Keynote 013) y estudios en curso de fase II (Keynote 170) han mostrado tasas de ORR alentadoras de 48 % y 45 % respectivamente⁵². La FDA aprobó recientemente pembrolizumab también para PMB-CL pediátrico recaídos/refractarios.

Conclusión

Las características biológicas y clínicas de los PMBL y de los MZL son únicas, por lo que el enfoque terapéutico tanto al diagnóstico como ante la refractariedad o recaída debe ser distinto al del resto de los LNH.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los ensayos tienen pocos pacientes y no han demostrado efectos significativos en las SLE y SG de los pacientes AYA, aún es difícil determinar si el mejor esquema sería la estrategia BFM o el esquema con R-DA-EPOCH. Si es seguro que el uso de dosis intensificadas de quimioterapia en ambos esquemas así como la incorporación de Rituximab, han mejorado las sobrevidas.

Para los pacientes recaídos o refractarios, la sobrevida es muy baja. Las altas dosis de quimioterapia, seguidas de trasplante autólogo sería el esquema de elección de tratamiento.

Los nuevos agentes moleculares podrían ser de utilidad tanto para mejorar la respuesta inicial, como en la recaída pero se necesitan más estudios para arribar a una conclusión. Debido a que tanto los PMBL como los MZL son más frecuentes en el grupo AYA, la colaboración entre los grupos pediátricos y de adultos es fundamental para optimizar los protocolos y mejorar la sobrevida de dichos pacientes.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:83-103.
2. Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo M.S., Gross T.G., Woessmann W, Burkhardt B, Sandlund J.T., Williams D., Pillon M., et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:2963–2974.
3. Metzger ML, Mauz-Korholz C. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2019. June;185(6):1142–1157.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al.. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375–2390.
5. Hochberg J, El-Mallawany NK, Abla O. Adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;173:637–650.
6. Attarbaschi A, Beishuizen A, Mann G, et al. Children and adolescents with follicular lymphoma have an excellent prognosis with either limited chemotherapy or with a "Watch and wait" strategy after complete resection. *Ann Hematol.* 2013;92:1537–1541.
7. Hochberg J, El-Mallawany NK, Brugieres L, et al. Non-Hodgkin lymphoma. In: Bleyer A, Barr R, Ries L, Whelan J, Ferrari A, eds. *Cancer in Adolescents and Young Adults.* Switzerland: Springer International Publishing; 2017:69–117.
8. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG, eds. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival, 1975–2000.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006.
9. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br J Haematol.* 2019 Jun;185(6):1021-1042. doi: 10.1111/bjh.15764. Epub 2019 Feb 6.
10. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol.* 2005;131(1):39-49.
11. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1782-1789.
12. Lones MA, Perkins SL, Sposto R, et al. Large-cell lymphoma arising in the mediastinum in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report. *J Clin Oncol.* 2000;18(22):3845-3853.
13. Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica.* 2011;96(2):262-268.
14. El-Mallawany NK & Cairo MS. Advances in the diagnosis and treatment of childhood and adolescent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2015;13, 113-123. 42.
15. Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood.* 2015 Jan 1;125(1):33-9. doi: 10.1182/blood-2014-05-575092. Epub 2014 Dec 11.
16. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood.* 2018 Aug 23;132(8):782-790. doi: 10.1182/blood-2018-04-791566. Epub 2018 Jul 5.
17. Savage KJ. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of other diffuse large B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2003;102, 3871-3879.
18. Copie-Bergman C, et al. Constitutive STAT6 activation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004;104(2):543-549.
19. Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, et al. NFkappaB activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood.* 2005;106(4):1392-1399. 4.
20. Moller P, Lamm B, Herrmann B, Otto HF, Moldenhauer G, Momburg F. The primary mediastinal clear cell lymphoma of B-cell type has variable defects in MHC antigen expression. *Immunology.* 1986;59(3):411-417.
21. Roberts RA, Wright G, Rosenwald AR, et al. Loss of major histocompatibility class II gene and protein expression in primary mediastinal large B-cell lymphoma is highly coordinated and related to poor patient survival. *Blood.* 2006;108(1):311-318.
22. Liu PP, Wang KF, Xia Y, et al. Racial patterns of

- patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma: SEER analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27):e4054. 3.
23. Rizzo KA, Streubel B, Pittaluga S, et al. Marginal zone lymphomas in children and the young adult population; characterization of genetic aberrations by FISH and RT-PCR. *Mod Pathol*. 2010;23:866- 873.
 24. Attarbaschi A. (2018) Diagnosis and treatment of rare B-NHL variants in children and adolescents. *British Journal of Haematology*, 182, 10. Abstract 19.
 25. Ronceray L, Ablu O, Barzilai-Birenboim S, et al. Children and adolescents with marginal zone lymphoma have an excellent prognosis with limited chemotherapy or a watch-and-wait strategy after complete resection. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65.
 26. Jaglowski SM, Linden E, Termuhlen AM, Flynn JM. Lymphoma in adolescents and young adults. *Semin Oncol*. 2009 Oct;36(5):381-418.
 27. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebell W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Müller-Weihrich S, Plüss HJ, Zintl F, Henze G, Riehm H. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*. 1999 Nov 15;94(10):3294-306.
 28. Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):153-60.
 29. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A; BFM Group. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):948-58. doi: 10.1182/blood-2004-03-0973. Epub 2004 Oct 14.
 30. Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, Borkhardt A, Kontny U, Klingebiel T, Berthold F, Janka-Schaub G, Klein C, Kabickova E, Klapper W, Attarbaschi A, Schrappe M, Reiter A; Berlin-Frankfurt-Münster group. Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1;28(19):3115-21. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6791. Epub 2010 Jun 1.
 31. Cairo M, Lynch J, Harrison L, et al: Safety, efficacy and rituximab levels following chemoimmunotherapy (rituximab FAB chemotherapy) in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphomas (B-NHL): A Children's Oncology Group Report. *Blood* 112:310, 2008 (abstr 838).
 32. Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, et al; French-American-British/Lymphome Malins de Burkitt 96 (FAB/LMB 96) International Study Committee. Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma treated with FAB/LMB96 mature B-NHL therapy. *Blood*. 2013;121(2): 278-285.
 33. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, Steinberg SM, Grant C, Wright G, Varma G, Staudt LM, Jaffe ES, Wilson WH. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Apr 11;368(15):1408-16.
 34. Binkley MS, Hiniker SM, Wu S, Natkunam Y, Mittra ES, Advani RH, Hoppe RT. A single-institution retrospective analysis of outcomes for stage I-II primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):604-8.
 35. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B; NHL-BFM Study Group. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):282.
 36. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, Barth MJ, Davies K, Blum KA, Christian B, Casulo C, Smith SM, Godfrey J, Termuhlen A, Oberley MJ, Alexander S, Weitzman S, Appel B, Mizukawa B, Svoboda J, Afify Z, Pauly M, Dave H, Gardner R, Stephens DM, Zeitler WA, Forlenza C, Levine J, Williams ME, Sima JL, Bollard CM, Leonard JP. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol*. 2017 Dec;179(5):739-747.
 37. Burke GAA, Gross TG, Pillon M, et al. Results of Inter-B-NHL Ritux 2010 - phase II study of DA-EPOCH-R for children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBL) on behalf of European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children's Oncology Group (COG) [abstract]. *Blood*. 2017; 130(suppl 1). Abstract 4124.
 38. Cazals-Hatem D, André M, Mounier N, et al. Pathologic

- and clinical features of 77 Hodgkin's lymphoma patients treated in a lymphoma protocol (LNH87): a GELA study. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(3):297-306.
39. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Untreated primary mediastinal B-cell (PMBL) and mediastinal grey zone (MGZL) lymphomas: comparison of biological features and clinical outcome following DA-EPOCH-R without radiation. *Ann Oncol*. 2011;22(4):Abstract 149.
 40. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A, et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood*. 2014;124(10):1563-1569.
 41. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al. Highdose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/ refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015;5(12): e372.
 42. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(7): 1329-1336.
 43. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1408-1416.
 44. Popat U, Przepiork D, Champlin R, et al. High-dose chemotherapy for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: mediastinal localization predicts for a favorable outcome. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):63-69.
 45. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol*. 2005;130(5):691-699.
 46. Sehn LH, Antin JH, Shulman LN, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the mediastinum: outcome following high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 1998;91(2): 717-723.
 47. Aoki T, Shimada K, Suzuki R, et al. Highdose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed/ refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood Cancer J*. 2015;5(12): e372.
 48. Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial. *Blood*. 2017; 129(16):2328-2330
 49. Awasthi A et al. Obinutuzumab (GA101) compared to rituximab significantly enhances cell death and antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20 rituximab-sensitive/-resistant Burkitt lymphoma (BL) and precursor B-acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2015;171, 763-775.
 50. Morschhauser FA et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. *J Clin Oncol*. 2013;31, 2912-2919.
 51. Burke GAA, Beishuizen A, Bhojwani D, Burkhardt B, Minard-Colin V, Norris RE, Kabickova E, Pinarli FG, Tacyildiz N, Howes A, Jong J, Liu G, Nottage K, Salman M, Trixhe XW, Cairo M. Ibrutinib plus CIT for R/R mature B-NHL in children (SPARKLE trial): initial safety, pharmacokinetics, and efficacy. *Leukemia*. 2020 Aug;34(8):2271-2275.
 52. Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, Özcan M, Portino S, Fogliatto L, Caballero MD, Walewski J, Gulbas Z, Ribrag V, Christian B, Perini GF, Salles G, Svoboda J, Zain J, Patel S, Chen PH, Ligon AH, Ouyang J, Neuberg D, Redd R, Chatterjee A, Balakumaran A, Orłowski R, Shipp M, Zinzani PL. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Recaída Molecular en LLA Ph-positiva

Molecular Relapse in Ph-positive ALL

Ferrari, Luciana C.

FUNDALEU / Subcomisión de Leucemias agudas - SAH / Subcomisión de Leucemias agudas - GATLA

lferrari@fundaleu.org.ar



**LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA
AGUDA RECAÍDA /
REFRACTARIA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 156-161
Noviembre 2022

Palabras claves: LLA,
Ph positiva,
molecular,
recaída.

Keywords: ALL,
Ph-positive,
molecular,
relapse.

Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad que puede presentarse en todos los grupos etarios, pero se caracteriza por tener una distribución bimodal; el 75% de los casos ocurren antes de los 6 años de edad y el segundo pico de incidencia es luego de los 60 años¹.

Entre las características biológicas diferenciales del adulto con LLA respecto al niño, destaca una frecuencia mucho más elevada de LLA Ph positiva (+) (25–30% vs 2–4%)². La incidencia aumenta con la edad, llegando al 50% de los casos en los pacientes mayores de 60³.

Históricamente, la presencia de la translocación BCR::ABL1 ha conferido un peor pronóstico a las LLA, sin embargo, el advenimiento de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) han mejorado los resultados con remisiones completas (RC) de alrededor del 90%, mejores tasas de respuestas moleculares y menor recaída de la enfermedad. En la actualidad, la incorporación de nuevas drogas y esquemas libres

de quimioterapia (QT) parecen estar marcando un nuevo rumbo en la terapéutica. El principal desafío sigue siendo la recaída de la enfermedad, por ello los esfuerzos parecen centrarse en la utilización de esquemas que erradiquen tempranamente la enfermedad y así disminuir el riesgo de recaída. Otro punto fundamental es la detección temprana de recaída mediante el seguimiento de la enfermedad residual medible (ERM), que nos permita detectar una recaída molecular.

Evolución del tratamiento en la LLA Ph+

En años previos a la aparición de los ITKs en el año 2000, la sobrevida de los pacientes con LLA Ph+ era muy pobre, con sobrevida global (SG) a 3 años de sólo 5-15%.

En adultos, el agregado de imatinib al esquema HiperCVAD o esquemas tipo BFM, lograron tasas de RC del 93% y SG a 5 años de 43%⁴⁻⁵; adicionalmente, con el agregado de imatinib, más pacientes pudieron acceder al trasplante alogénico de células

progenitoras hemopoyéticas (Alo-TCPH).

Posteriormente, los resultados a largo plazo y la penetrancia a SNC con tratamientos de QT + dasatinib parecen ser mejores que aquellos con imatinib. En niños y adolescentes y adultos jóvenes (AYA), se lograron SG a 5 años de hasta de 86% con dasatinib vs 70% con imatinib⁶; en adultos SG a 3 años de 69% con dasatinib⁷ vs SG 5 años 43% con imatinib⁴⁻⁵. Sin embargo, no existen trabajos prospectivos comparativos entre ambas drogas.

Ponatinib es un ITK de tercera generación que es activo en pacientes que presenten o adquieran la mutación T315I en el dominio kinasa de BCR::ABL1 y también frente a otras mutaciones. La combinación de ponatinib con HyperCVAD ha logrado una sobrevida libre de eventos (SLE) y SG a 5 años de 68 y 75%⁸ y aún mejores resultados se han visto con el protocolo español PONALFIL (ponatinib + esquema tipo BFM y Alo-TCPH en 1º línea) con SLE y SG a 3 años de 70 y 97% respectivamente⁹.

El Alo-TCHP sigue siendo indicación de consolidación en primera línea en pacientes LLA Ph+.³ El resultado del Alo-TCHP es mejor cuando el paciente se encuentra en respuesta molecular completa (RMC) o mayor que cuando existe ERM positiva, por lo cual uno de los objetivos principales es realizar el trasplante en respuesta molecular profunda.

La probabilidad de recaída post trasplante es alta (alrededor del 30%), lo que plantea la necesidad de efectuar algún tratamiento post trasplante, entre las posibles estrategias terapéuticas se encuentra el uso de ITK en forma sistemática post Alo-TCHP¹⁰.

Sin embargo, se discute, si algún subgrupo de pacientes con buena respuesta (RMC a 3 meses) y quizás la incorporación de nuevas terapéuticas puedan evitar la indicación de Alo-TCHP en primera línea³.

En los últimos años, se encuentra en estudio la eficacia de los tratamientos con reducción de QT e incorporación de nuevas drogas que permitan eliminar las células leucémicas, incluso con el objetivo de alcanzar la "curación" de la enfermedad.

El grupo italiano diseñó el D-ALBA trial, que combina corticoides a altas dosis y dasatinib durante 85 días, seguido de 2-5 ciclos de blinatumomab y 12 punciones lumbares con QT intratecal (IT). Se incluyeron 63 pacientes, con una mediana de edad 54 años (24-82). La tasa de RMC fue 29% post fase inicial con dasatinib a 60% post 2 ciclos de blinatumomab. Al final de la inducción con dasatinib y

corticoides, 24% habían presentado aumento de los niveles de transcritos de BCR::ABL1 y 6 pacientes adquirieron mutación T315I y uno la E255K, pero respondieron posteriormente con el agregado de blinatumomab. El 50% de los pacientes, consolidaron con Alo-TCPH en RC. La sobrevida libre de leucemia (SLL) y la SG a 3 años fue 71 y 80% (mediana seguimiento 29 meses); sin embargo 9 pacientes recayeron¹¹.

El MDACC se encuentra llevando a cabo ensayo clínico fase 2 con ponatinib y blinatumomab administrados de manera simultánea, libre de QT, para adultos LLA Ph+ en primera línea (y recaídos). Se incluyeron hasta la última actualización, 35 pacientes de novo, con una mediana de edad de 57 años (23-82) Los pacientes reciben ponatinib 30 mg hasta la RMC, donde se desciende a 15 mg de forma continua por 5 años y blinatumomab por 5 ciclos y 12 dosis de QT IT. La tasa RMC fue del 85%; la SLE y SG estimadas a 2 años fueron de 93% (mediana de seguimiento de 10 meses). Un solo paciente consolidó con Alo-TCPH. No ocurrieron por el momento recaídas de la enfermedad y el perfil de toxicidad fue aceptable¹².

Biología y pronóstico

La presencia de las alteraciones denominadas IKZF1^{plus} (IKZF1 + otras deleciones de CDKN2A/B y/o PAX5 u otras) en las LLA Ph+ conllevan peor pronóstico, con mayor riesgo de recaída¹³.

En el D-ALBA trial, los pacientes que presentaron IKZF1^{plus} tuvieron significativamente peor SLL que aquellos con deleción de IKZF1 únicamente o sin deleción de IKZF1 (SLL 30 meses: 41% vs 55% vs 79%; p = 0,05)¹¹.

Según recientes estudios, el agregado de ponatinib mejoraría los malos resultados del IKZF1^{plus}. En el subgrupo IKZF1^{plus} la combinación de HiperCVAD + ponatinib vs fue mejor que con HiperCVAD + dasatinib (SG 5 años, 62% vs 44%); pero además, estos resultados también fueron mejores en el subgrupo no IKZF1^{plus} (SG 5 años, 97% vs 41%)¹⁴.

Con la combinación de blinatumomab + ponatinib, se plantea que el riesgo desfavorable de IKZF1^{plus} podría quedar abolido³, sin embargo, resta mayor tiempo de seguimiento.

En la práctica de adultos en la Argentina, la detección de IKZF1 e IKZF1^{plus} aún no está disponible.

El monitoreo de la ERM en todos los pacientes

con LLA Ph+, y especialmente en este subgrupo de pacientes de mayor riesgo, nos permitirá detectar recaídas moleculares y quizás realizar una intervención terapéutica temprana.

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 NCCN Guidelines Version 1.2022 recomienda el testeo de mutaciones en los pacientes recaídos/refractarios. La mutación más frecuente es la T315I, la cual es resistente a los inhibidores de primera (ITK1G) y segunda generación (ITK2G), y es sensible a ponatinib. Las otras dos mutaciones más frecuentes son la E255K y la Y253H. Existen alrededor de 100 mutaciones resistentes al imatinib. Por el contrario, existe sólo un número pequeño de mutaciones resistentes a ITK2G; T315, Y253, E255 y F359 en el caso de nilotinib; y T315I, V299, y F317 en el caso de dasatinib. Los tratamientos secuenciales con diferentes ITK también 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 bajas dosis de ponatinib^{11, 15, 16, 17}.

Monitoreo de ERM

La ERM tiene un papel fundamental en el pronóstico y en las decisiones terapéuticas. 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. Por otro lado, el monitoreo de la ERM durante el tratamiento, mantenimiento y seguimiento, es de suma importancia para la detección temprana de la recaída molecular

¿Qué métodos de detección de ERM existen en la práctica en Argentina y el mundo?

A pesar que la detección de la ERM puede ser realizada por citometría de flujo, la mayoría de los estudios coinciden que la detección molecular por PCR cuantitativa de BCR::ABL1 tiene una mayor sensibilidad y especificidad. Sin embargo, varios problemas se presentan en la evaluación de ERM mediante la detección del transcripto BCR::ABL1. La mayoría de las LLA presentan el transcripto p190 de BCR::ABL1 y en una minoría el p210. En analogía a la LMC, los resultados de las LLA p190 se han expresado como ratio de BCR::ABL1 sobre ABL%

en la escala internacional (IS). La estandarización en LLA p190 (extrapolada de la LMC) y los puntos de corte para definir la remisión molecular son puntos de debate. De este modo, inicialmente se ha definido que la persistencia de la enfermedad es aquella con transcripto BCR::ABL/ABL1 > 0.001%^{17,19}. Durante los últimos años, los criterios de remisión molecular están cambiando, y múltiples autores coinciden en definir RMC como la ausencia de transcripto con una sensibilidad de 0.01%^{9,14}.

Si bien la PCR para BCR::ABL1 se usa más comúnmente en la práctica clínica para evaluar la EMR, se está tratando de determinar si la evaluación de ERM sobre la base del reordenamiento del gen del receptor de inmunoglobulina (IG) puede ser más confiable que el monitoreo convencional de BCR::ABL1. Se plantea que el compartimiento hemopoyético sin leucemia podría contener transcriptos de BCR::ABL1. En un estudio²⁰, la concordancia entre estos 2 métodos fue del 69 %, y la mayoría de las discrepancias ocurrieron en muestras que dieron positivo por PCR BCR::ABL1 pero negativas para IG por PCR. El seguimiento de ERM por PCR IG parecía proporcionar más poder de discriminación para el riesgo de recaída que la PCR de BCR::ABL1^{3,20,21,22}. Se encuentran en estudio ensayos de ERM más sensibles, como los de secuenciación de última generación (NGS) de IG, con una sensibilidad de 10⁻⁶, que podría identificar a quienes logren erradicar la enfermedad. De todos modos, en la Argentina en pacientes adultos no existe disponibilidad para la realización de PCR ni NGS de IG.

Tratamiento de la recaída

A pesar de las mejoras en los tratamientos de primera línea en los últimos años, una proporción de pacientes aún tiene una recaída. Cada día más, se está incorporando en la práctica, la evaluación de la ERM y así permitir identificar una recurrencia temprana de la enfermedad y prevenir recaídas completas.

En base a estudios fase 1 y 2, han sido aprobados para la recaída de la enfermedad dos inmunoterapias, blinatumomab²³ e inotuzumab ozogamicina²⁴.

La estrategia de la recaída es en general, lograr la RC con ERM negativa y poder consolidar la respuesta con Alo-TCHP.

Blinatumomab está aprobado para el tratamiento de adultos y niños con recaída o LLA de células B

refractaria y para pacientes en un primer o segunda RC con ERM de 0,1% o más. Dado que la mayoría de los pacientes no habrán recibido blinatumomab como parte de su primera línea tratamiento, esta es una buena opción combinado con ITK (idealmente ponatinib) para manejar la recurrencia de la enfermedad, particularmente aquellos con recaída molecular únicamente. Los grupos franceses²⁵ analizaron de forma retrospectiva 26 pacientes recaídos que utilizaron blinatumomab + ponatinib; la respuesta molecular completa fue del 86%, 29% recibieron Alo-TCPH, y la SG fue del 41% (mediana 20 meses). El MDACC en su estudio fase 2^{12,26}, incluyó 14 pacientes recaídos (42% > 2 línea previas), el 79% obtuvo RMC, 46% recibió Alo-TCHP, la SG y SLE estimada a 2 años fue 61% y 42% respectivamente.

Inotuzumab, es un conjugado de anticuerpo anti CD22 y fármaco (ozogamicina) aprobado para el tratamiento de LLA de linaje B recaída o refractaria; también mostrando eficacia en la LLA Ph-positiva recaída. En el subanálisis de LLA Ph+ del estudio INOVATE²⁴, en la rama de inotuzumab las tasas de ERM negativa fueron de 81% vs 33% en la rama control, la posibilidad de consolidar con Alo-TCPH fue del 41 vs 19% respectivamente y la SLE a 12 meses fue de 20.1% vs 4.8% respectivamente; sin embargo, la SG no fue diferente entre ambas ramas. El MDACC²⁷ llevó a cabo el estudio fase 1/2 de inotuzumab ozogamicina + bosutinib en LLA Ph+ recaída y LMC crisis blástica linfocítica. En este estudio la mortalidad a 30 días fue 0%, ninguno desarrolló enfermedad veno-oclusiva, el 56% logró RMC, 33% lograron acceder al Alo-TCPH y la mediana de SG fue 13.5 meses.

Otra estrategia, son las CAR T cells, inmunoterapia de células T con receptor de antígeno quimérico (CAR), terapia aprobada para la LLA B refractaria a partir de los estudios pivotaes en niños y adultos jóvenes con Tisagenlecleucel en el estudio ELIANA-1²⁸ y en adultos con KTE-X19 en el estudio ZUMA-3²⁹. Las CAR T cells son una terapia muy prometedora en la LLA recaída/refractaria. Sin embargo, sigue siendo un problema la toxicidad asociada: la neurotoxicidad y el síndrome de liberación de citoquinas; a pesar de su eficacia, existen las recaídas post CAR T cells, por pérdida de persistencia de la CAR T (CD19+) o recaídas CD19-; por ello se están desarrollando nuevas estrategias para mitigar estas problemáticas³⁰. Pacientes con baja carga tumoral

(ERM+ y sin compromiso de SNC) tendrían excelentes resultados con la terapia CAR T y con diferencias significativas en SG y SLE en comparación con aquellos con alta carga tumoral. En un trabajo reciente³¹, se evaluaron los resultados de Tisagenlecleucel en niños y adultos jóvenes de acuerdo a la carga tumoral pre tratamiento. En el análisis uni y multivariado se asoció la alta carga tumoral (MO >5% linfoblastos, compromiso de SNC o compromiso extra medular) con inferiores resultados, con una probabilidad a 12 meses de SG de 58% y SLE de 31% comparado con aquellos con baja carga tumoral (MO <5% linfoblastos, ERM+ y sin compromiso de SNC o enfermedad extra medular) (OS 85% y SLE 70%) o con enfermedad indetectable (SG 95% y SLE 72%; p <0.001). Con estos lineamientos de terapias dirigidas a eliminar la ERM, el algoritmo de tratamiento del MDACC para pacientes con LLA Ph+ que presentan ERM+ post 1° línea con blinatumomab + ponatinib, es la utilización de CAR T cells.

Conclusiones

Muchos avances han ocurrido en el campo de la LLA Ph+ durante las últimas décadas y sobretodo en los últimos años. Inicialmente la combinación de ITK con la quimioterapia estándar ha sido un hito en el tratamiento de la enfermedad. El trasplante sigue siendo una recomendación en primera línea, sin embargo, muchos interrogantes se plantean alrededor del mismo ya que existen recaídas posteriores. El enfoque actual del tratamiento es la erradicación temprana de la enfermedad buscando la obtención de la negatividad de la ERM y con ello disminuir el riesgo de recaída. Los regímenes libres de QT como blinatumomab + ITK muestran excelentes resultados en primera línea. La combinación de blinatumomab + ponatinib incluso podría revertir la biología de alto riesgo del IKZF1^{plus}. Los avances en las técnicas de detección de ERM son de suma importancia para detectar subgrupos de pacientes que logren eliminar tempranamente la enfermedad y que puedan lograr la curación de la enfermedad, incluso sin trasplante y con suspensión de ITK posteriormente. Por otro lado, recalcar la importancia de detectar en el seguimiento la ERM y así poder eliminar la recaída molecular antes de presentarse una recaída morfológica, la cual presenta un escenario más ominoso.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Pfizer por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Dores MG, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
2. Akkari YMN, Bruyere H, Hagelstrom RT, 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: 52-7.
3. 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.
4. Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(5):653-661.
5. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(24): 3711-3719.
6. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020; 395: 1146-62.
7. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1(3): 250-259.
8. 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.
9. 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(suppl 1):1230. doi:10.1182/blood-2021-148310.
10. Saleh, K, Fernandez, A, Pasquier, F. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Cancers*. 2022; 14:1805.
11. 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(suppl 1):e566
12. 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.
13. Li H, Zhang W, Kuang P, et al. Combination of IKZF1 deletion and early molecular response show significant roles on prognostic stratification in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(8):1890-1898.
14. 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.
15. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A, et al. Kinase Domain Mutations of BCR-ABL Frequently Precede Imatinib-Based Therapy and Give Rise to Relapse in Patients with de Novo Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2007;110, 727-734.
16. Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, et al. Drug Resistance and BCR-ABL Kinase Domain Mutations in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia from the Imatinib to the Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Era: The Main Changes Are in the Type of Mutations, but Not in the Frequency of Mutation Involvement. *Cancer* 2014, 120, 1002-1009.
17. 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.
18. Foà R, and Chiaretti S. Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2022;386:2399-411.

19. Pfeifer H, Cazzaniga G, van der Velden VHJ, et al. Standardisation and consensus guidelines for minimal residual disease assessment in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL) by real-time quantitative reverse transcriptase PCR of e1a2 BCR-ABL1 Leukemia. 2019;33(8):1910-1922.
20. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. *Haematologica*. 2018;103(1):107-115.
21. Hovorkova L, Zaliova M, Venn NC, et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood*. 2017;129(20):2771-2781.
22. Zaliova M, Fronkova E, Krejcikova K, et al. Quantification of fusion transcript reveals a subgroup with distinct biological properties and predicts relapse in BCR/ABL-positive ALL: implications for residual disease monitoring. *Leukemia*. 2009;23(5):944-951.
23. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/ refractory Philadelphia chromosome positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, singlearm, multicenter study. *J Clin Oncol* 2017; 35:1795-802.
24. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, et al. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2021;127:905-13.
25. Couturier MA, Thomas X, Raffoux E, et al. Blinatumomab + ponatinib for relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *Leuk Lymphoma* 2021;62: 620-9.
26. ALL-424 Updated Results from the Phase II Study of Blinatumomab in Combination With Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22 Suppl 2:S204.
27. Jain N, Maiti A, Ravandi F, et al. Inotuzumab ozogamicin with bosutinib for relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or lymphoid blast phase of chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2021;96: 1000-7.
28. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439-48.
29. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet* 2021;398:491-502.
30. Frey NV. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021.
31. Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 20;40(9):945-955.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

La revista *HEMATOLOGÍA* es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). La versión impresa de Hematología se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología, bibliotecas médicas y universitarias. La versión electrónica es de acceso abierto. En ella se publican trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema.

La Revista Hematología publica 3 números ordinarios por año y 1 o 2 suplementos extraordinarios. Se publican luego de su evaluación artículos originales de investigación científica, revisiones, de pediatría en hematología, de nuevas drogas en hematología, de laboratorio, casos clínicos e imágenes en hematología que no hayan sido publicados en otra revista o medios de divulgación.

Los trabajos son sometidos al arbitraje de dos jueces pertenecientes al comité científico asesor, de trayectoria reconocida en el tema que permanecerán anónimos en un proceso doblemente ciego y abierto de evaluación (el autor no conocerá la identidad del juez, ni el juez la identidad del autor).

Los jueces dentro del mes de recibidos el mismo se expedirán como trabajo aceptado sin modificaciones, aceptado con modificaciones o rechazado. El fallo es inapelable. En caso de discrepancia entre los jueces, se convocará a un tercer juez.

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

- 1) Artículos originales
- 2) Yo opino
- 3) Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
- 4) Editorial
- 5) Actualizaciones y/o revisiones
- 6) Hematología Pediátrica
- 7) Drogas Nuevas en Hematología
- 8) Comunicaciones breves
- 9) Laboratorio
- 10) Historia de la Hematología
- 11) Reportes de casos, Resolución de problemas clínicos
- 12) Imágenes en Hematología
- 13) Correo de lectores

1) Los artículos originales deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento: a) Título (en castellano y en inglés); b) Resúmenes (en castellano y en inglés); c) Introducción; d) Material y métodos; e) Resultados; f) Discusión; g) Bibliografía.

Título: Deberá ser consignado con mayúsculas y sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre. A continuación el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo, la dirección con código postal, mencionando el país de origen y el correo electrónico del autor responsable.

Resumen: Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano el cual proporcionará por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados. No debe ser más extensos de 400 palabras. Deberán consignarse 3 a 5 palabras claves al pie del Resumen, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

También deberá incluirse un resumen en inglés incluyendo el título completo del trabajo y 3 a 5 palabras claves.

Introducción: Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

Materiales y Métodos: Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

Resultados: Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

Discusión: Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

Referencias: Los autores son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Las citas deben estar referenciadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice

- 2) La sección Yo opino está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor. La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 3) Los ateneos anatómico-clínicos deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.
- 4) Las Editoriales serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.
- 5) Las Actualizaciones y/o revisiones deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.
- 6) La sección Hematología Pediátrica: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 7) La sección Drogas nuevas en Hematología será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 8) La sección Comunicaciones breves deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.
- 9) El Laboratorio en Hematología estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 10) La sección Historia de la Hematología deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales esta destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales
- 11) Los Reporte de casos - Resolución de problemas clínicos no deberán exceder de 8 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 12) Las Imágenes en Hematología: estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.
- 13) En la sección Correo de lectores se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto .

NO esta permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista

El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Cesión de derechos de autor

Todo el material publicado en la revista Hematología (versión electrónica y versión impresa), será cedido a la Sociedad Argentina de Hematología. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviara a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación.

Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Modelos animales:

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julían Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The journal *HEMATOLOGÍA* is the official body of communication of the Argentinean Society of Hematology (SAH). The printed version of *HEMATOLOGÍA* is distributed free of charge to members of the Argentinean Society of Hematology and to medical and university libraries. The electronic version is completely free of access.

The reception of articles will be done through the OJS system in the official website of the *REVISTA HEMATOLOGÍA*: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and request assistance to the mails indicated. No article will be received outside the OJS system. This journal publishes hematology-related works, provided they meet the scientific and technical requirements set by Editorial Board. The journal releases 3 ordinary issues per year plus one or two extraordinary supplements.

After their evaluation, the journal publishes original articles related to scientific research, reviews, pediatrics in hematology, new drugs in hematology, laboratory, clinical cases and images in hematology that have not been published in another magazine or media.

All original works undergo arbitration by two judges, members of the Scientific Advisory Committee, professionals with recognized expertise on the matter that will remain anonymous in a double-blind and open process of evaluation (the author does not know the identity of the reviewer, nor the reviewer the identity of the author).

Within a month of submission, the judges will issue the work as: approved without modifications, approved with modifications or rejected. This decision is final. In case of disagreement between the judges, a third one will be summoned.

The journal accepts the publication of works from non-Spanish speaking authors in English.

Currently, the sections of the journal *HEMATOLOGÍA* are:

- 1) Original articles
- 2) My opinion
- 3) Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
- 4) Editorial
- 5) Updates and/or revisions
- 6) Pediatric Hematology
- 7) New Drugs in Hematology
- 8) Brief communications
- 9) Laboratory
- 10) History of Hematology
- 11) Case reports, clinical problem resolution
- 12) Imaging in Hematology
- 13) Letters to the Editor



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

- 1) Original articles submitted for publication must be unprecedented and must not have been submitted to any other publication. Simultaneous submission should also be avoided as long as the article is under review from the Journal *HEMATOLOGÍA*.

Works should be typed on Word format, double-spaced, Times New Roman, size 12 typeface, with 3-cm wide margins and a maximum of 4 000 words, including tables and bibliography. Tables and figure legends must go in separate pages from the main text.

Works must be developed according to the following arrangement: a) Title (in Spanish and English); b) Abstract (in Spanish and English); c) Introduction; d) Materials and Methods; e) Results; f) Discussion; g) Literature cited.

Title: Write the title in capital letters without abbreviations; it should be brief and precise. In a separate line, list the authors separated by commas: the complete last name first, and then the initial of the name. Then, detail the name of the institution (without abbreviations), the place where the work was carried out, the address and P.O. box, the name of the source country and the author's e-mail.

Abstract: Works should include an Abstract in Spanish that must provide a concise idea of each of the items mentioned above. It should not exceed 400 words. Include a footnote of 3 to 5 keywords in the Abstract, using terms of the Medical Subjects Headings from Index Medicus.

You should also include an Abstract in English, specifying the complete title of the work and 3 to 5 keywords.

Introduction: It is a brief summary of the state of the art of the subject to be addressed and the objectives of the work.

Materials and Methods: Clearly describe the study population used in the work (control and patient groups), the methodology used and the statistics methods employed in the result assessment. In this section you must include a statement indicating the approval of the institution's Ethics Committee or relevant authority. In addition, you should also state that a written informed consent was obtained from every patient and that the study protocol was performed according to the ethics standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

Results: The results must be clearly expressed in quantitative form, using numerical values (using standard international units), tables and/or graphics. Tables should be clear and presented on individual pages. Tables exceeding the size of a page of the Journal will not be accepted. Abbreviations and symbols must be specified in the text or on table footnotes.

Discussion: This section analyses the results and facts directly related to them, the relationship between the results and the objectives initially stated and their comparison with previous established knowledge.

References: The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only include the references mentioned in the article; they must be in numerical order and consecutively arranged. You must list the names of the authors first, separated by commas: last name first, followed by the initials of the first name. If the authors are more than 6, only mention the first 3 followed by the acronym «et.al.». Then, write the title of the article followed by the abbreviated name of the journal according to the «Index Medicus»; the year of issue, semicolon, Volume number, colon, first page, dash, last page. Eg. *Kaldor JM, Day EN, Clarke EA et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.*

If the reference is a book, indicate: the name of the author/s, chapter title, book title, editor/s, publication year, page numbers separated by dash, issue number if this is not the first edition, publishing house and city. Eg. *Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirre y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.*

Quotes must be referenced in the text between parentheses and using superscript format.

- 2) The section "My opinion" expresses the opinion of an expert about a controversial issue commissioned by the Editorial Board. Disagreement with this opinion can be expressed through the section "Letters to the Editor". This section has a maximum of 3 000 words. You must use the graphic format of the original article.
- 3) The anatomico-clinic discussions of the hematology fellowships must follow the same graphic format and guidelines as the original articles.
- 4) Editorials are commissioned by the Editorial Board. The title and text should be similar to that of a monograph, not exceeding 2 000 words with a maximum of 5 literature references, indicating the name of the author, his/her address, P.O. box and e-mail address.
- 5) Updates and/or revisions must follow the graphic format of the original articles. It should not exceed 5 000 words.
- 6) The section "Pediatric Hematology" reviews topics related to hematology and clinical cases in children. It must follow the graphic format of the original articles.
- 7) The section "New drugs in Hematology" is an update on new drugs used in this specialty. It is commissioned by the Editorial Board. Extension should not exceed 3 000 words and it must follow the graphic format of the original articles.
- 8) The section "Brief communications" must follow the same graphic format as the original articles. It should not exceed 2 000 words and its abstract should not be longer than 200 words.
- 9) The section "Laboratory in Hematology" presents a data sheet of a trial used in Hematology laboratories. It is commissioned by the Editorial Board. It must present an introduction, the basis for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and its clinical interest, and up to 4 literature references. Extension should not exceed 3 000 pages. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 10) The section "History of Hematology" must follow the same graphic format as the original articles and is intended to divulge the development of Hematology in Argentina. Its extension should not exceed 4 000 words.
- 11) The section "Case reports, clinical problem resolution" should not exceed 8 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 12) "Imaging in Hematology" consists of high quality, in color, photographic material, intended to present diverse issues. It should not exceed 1 000 words and it must be developed in the following order: title, concise text, image, name of the author/s. You can add up to 4 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 13) The section "Letters to the Editor" features opinions on clinical conditions and experiences that might or might not relate to the articles published in the Journal, with a critical, objective and/or educational criterion, accepting the right to rebuttal if it is an opinion about a published work. Extension should not exceed 1 000 words (and up to 4 literature references).

Conflicts of interest

Authors are exclusively responsible for the content, statements and authorship of the published articles, and they must include a written statement clarifying if there is any conflict of interest involved. All participants must include their disclosure in a footnote. From its first edition in 2013, all submissions to be published in the Journal *HEMATOLOGÍA* must include a paragraph at the end of the work where the declaration of conflicts of interest is specified according to the attached model.

You are NOT allowed to send the work that was submitted to *HEMATOLOGÍA* to another journal or publication.

The adapted model of the standards for conflicts of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as several prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out last year.

We recognize different categories of conflict as detailed:

1. Employee
2. Consultant
3. Share ownership
4. Research Funds for our own studies (the standard does NOT include multicenter, national or international phase II to IV research protocols)
5. Conference fee (Speaker)
6. Advisory Board member

Transfer of copyright

All material published in the journal *HEMATOLOGÍA* (electronic and print version) is transferred to the Argentinean Society of Hematology. In accordance with the copyright Act (Act 11 723), a copyright transfer form will be sent to the authors of approved works, which has to be signed by all the authors before its publication.

Authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or losses of the material that was submitted. Authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Animal models:

If articles in animal models are accepted, the authors must send the corresponding certificate of approval of the project issued by CICUAL (Institutional Commission for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
 Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
 E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



*Doing now what patients
need next*



Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL) Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires. Para obtener mayor información, contactar vía correo electrónico a argentina.informacion_medica@roche.com o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243). Impreso en la República Argentina, (2022). Sin valor comercial.