

HEMATOLOGIA

Número Educativo

50

JORNADAS
LATINOAMERICANAS
DE LA SAH

INTEGRANDO LA INNOVACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

Volumen 28 • Número Extraordinario
DICIEMBRE 2024



Sociedad Argentina
de Hematología

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista se encuentra indizada en: SCIELO, NÚCLEO BÁSICO, LATINDEX, DIALNET, LILACS, SIIC Data Bases, BIREME BRASIL, REDIB, DOAJ.



ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidenta: Dra. Juliana Martínez Rolón – Fundaleu, CABA, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina.

Secretaria de Actas: Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina.

Tesorera: Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casais, Patricia
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricia
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramospe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Fellu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutiérrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churrucua-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca- ca/IBSAL. España

Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponzinibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarochioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciuccati, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 28 N° EXTRAORDINARIO • Diciembre 2024 • Publicada en diciembre de 2024 • Buenos Aires, Argentina

Edición: Sociedad Argentina de Hematología: Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: Mariela Escalante

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual N° 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor



CONTENIDO

Autoridades	9
CONTROVERSIAS EN TROMBOSIS	
Trombosis intracardiaca: Rol de los anticoagulantes de acción directa <i>Paulo Colimodio</i>	11
Diagnóstico y manejo del paciente con ACV Embólico de Etiología Indeterminada (ESUS) <i>Antonella Córdoba</i>	17
PERSONALIZANDO EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN	
LHc avanzado en el paciente joven: ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para la 1L en 2024? <i>Carolina Mahuad</i>	23
Linfoma Hodgkin en el adulto mayor <i>Marta Zerg</i>	33
Linfoma de Hodgkin recaído/refractario <i>M. Silvana Cugliari</i>	42
Seguimiento a largo plazo de pacientes con Linfoma de Hodgkin <i>María Orlova</i>	47
CONTROVERSIAS DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL EN LLA	
Controversias de la enfermedad residual medible (ERM) en leucemia linfoblástica aguda <i>María Leticia Rapan, MD; Alberto D Giménez Conca, MD; Alicia Navickas, MD; Nicolas Cazap, MD</i>	56
CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO Y EN EL TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR	
Aplasia medular severa adquirida de reciente diagnóstico sin donante histoiéntico relacionado. ¿Tratamiento inmunosupresor y eltrombopag o Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos en primera línea? <i>Vera Milovic; Blanca Rossi; Gabriel Casiraghi; Micaela Quarchioni</i>	71
¿Aplasia medular o mielodisplasia hipoplásica? ¿Como diferenciarlas? <i>Marcelo Iastreberner; Bruno Wannesson; Flavia Patiño; Andrés Brodsky</i>	80
AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LMA EN PACIENTES FIT	
Avances en el tratamiento de la leucemia mioide aguda (LMA) en pacientes FIT <i>Roxana Ramírez; María Leticia Rapan</i>	86

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Una mirada clínica a la biología de la leucemia linfática crónica.

Augusto M. Miroli 100

Leucemia Linfática Crónica: Cuando elijo Venetoclax + Obinutuzumab?

María Silvana Cugliari 109

CUANDO EL MIELOMA ROMPE LAS BARRERAS DE LA MÉDULA ÓSEA

Enfermedad extramedular en mieloma

Guillermina Remaggi 115

MANEJO PRÁCTICO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PHI NEGATIVAS

Revolucionando el pronóstico en mielofibrosis: el poder de los scores moleculares.

Andrea Bender 121

¿Podemos mejorar el manejo de la anemia en pacientes con mielofibrosis?

Ana Ines Varela 129

Policitemia Vera: No nos olvidemos del interferón.

Georgina Bendek Del Prete 134

LLA PEDIÁTRICA. COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS CON DIFERENTES ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Complicaciones y efectos adversos de Asparaginasa

Marcela Soria 142

Inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: reconocimiento y manejo de efectos adversos severos

Vanesa G. Giménez 153

GRUPO DE HEMATÓLOGOS JÓVENES

Análisis de situación laboral y académica en el grupo de hematólogos jóvenes de Argentina: trabajo de campo

Rodriguez, P; Moreno FI; Sorasio L; Troccoli Moretti, J; Acuña MA; Antelo Pérez, GB; Comelles MF; Orlova M...... 166

LMA EN PEDIATRÍA

Diagnóstico molecular de la leucemia mieloide aguda en pediatría

Cecilia Lang 173

Actualización en LMA pediátrica sobre nuevas terapias dirigidas

Alejandra Deana 182

BIOPSIA LIQUIDA Y MCL

Biopsia líquida, una revolución en el diagnóstico y seguimiento de los linfomas

Juan Pablo Arriola 191

CUANDO EL PACIENTE CON SAF SE PONE FEO

Abordaje actual del Síndrome Antifosfolípido Obstétrico

Beatriz Eugenia Grand 197

5° JORNADAS LATINOAMERICANAS DE LA SAH INTEGRANDO LA INNOVACIÓN A LA PRÁCTICA DIARIA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

Dra. Juliana Martínez Rolón

Vicepresidenta

Dra. María Marta Rivas

Secretaria General

Dra. Natalia Schütz

Secretaria de Actas

Dra. Silvina Palmer

Tesorera

Dra. Silvana Cugliari

Protesorera

Dra. Beatríz Moiraghi

Vocales Titulares

Dra. Ana Gaité

Dr. Daniel Villalba

Vocales Suplentes

Dr. Ariel Corzo

Dr. Rubén Burgos

Dr. Gastón Caeiro

COMITÉ CIENTÍFICO

Coordinadora

Dra. Marta Zerga

Titulares

Dra. Verónica Cortés Guerrieri

Dra. Luciana Guanchiale

Dra. Marcela Soria

Dra. María Eugenia Funes

Dra. Claudia Casali

Dra. Luciana Ferrari

Trombosis intracardiaca: Rol de los anticoagulantes de acción directa

Intracardiac thrombosis: Role of direct-acting anticoagulants

Paulo Colimodio 

*Sección de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires; Argentina.*

paulocolimodio@gmail.com



**CONTROVERSIAS
EN TROMBOSIS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 11-16
Diciembre 2024

Palabras claves: Trombosis intracardiaca, anticoagulantes directos.

Keywords: Intracavitary thrombosis, direct anticoagulants.

Abreviaturas:

IAM: Infarto Agudo de Miocardio
SCA: Síndrome Coronario Agudo
APC: Angioplastia Coronaria Primaria
TVI: Trombosis en Ventriculo Izquierdo
RMC: Resonancia Magnética Cardíaca
TC: Tomografía Computada
ETT: Ecocardiograma Transtorácico
ETE: Ecocardiograma Transesofágico
AVK: Antagonista de la Vitamina K
ACOD: Anticoagulantes de Acción Directa
ACV: Accidente Cerebrovascular
TRT: Tiempo en Rango Terapéutico

Introducción

La trombosis intraventricular es una complicación común y potencialmente grave en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM). La formación de

un trombo en el ventrículo izquierdo incrementa el riesgo de eventos embólicos, especialmente de accidente cerebrovascular isquémico. Este artículo revisa la epidemiología y fisiopatología de la trombosis intraventricular post-IAM, así como la evidencia científica sobre su manejo y prevención mediante terapias anticoagulantes, analizando las recomendaciones de guías internacionales.

Epidemiología y Fisiopatología de la Trombosis Intraventricular Post Infarto agudo de miocardio

La formación de trombos en el ventrículo izquierdo es más frecuente en infartos extensos, especialmente en aquellos que afectan la pared anterior del miocardio. Estudios indican que la incidencia de trombosis intraventricular en pacientes sin tratamiento adecuado varía entre el 10% y el 40%, dependiendo del tamaño del infarto y la gravedad de la disfunción

ventricular. Aunque la incidencia ha disminuido en la era de la reperfusión precoz, gracias a terapias como la angioplastia coronaria primaria, persiste en pacientes con infartos extensos y disfunción ventricular severa.

La fisiopatología de la trombosis intraventricular post-IAM se asocia con la disfunción ventricular izquierda derivada del daño miocárdico, lo que provoca estasis sanguínea en las cavidades ventriculares. Asimismo, la necrosis tisular y la inflamación local inducen una respuesta protrombótica, creando condiciones propicias para la formación de trombos. La remodelación ventricular posterior al infarto, que conlleva dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo, también desempeña un papel clave.

Una etiología poco frecuente de IAM y de trombosis intracardíaca representa el síndrome antifosfolípido (SAF). Las manifestaciones cardíacas más descritas son las valvulopatías, las cuales se pueden observar con una frecuencia del 33 % en el SAF primario, y hasta el 40 %-50 % en el SAF secundario a lupus eritematoso sistémico. La enfermedad coronaria tiene una incidencia del 15 % en el SAF primario y hasta el 30 % en el SAF secundario. Y en menor frecuencia se describe el trombo intracardíaco aislado, existiendo solo reportes de casos en la literatura⁽¹⁾.

Métodos diagnósticos

El manejo actual del infarto agudo de miocardio mediante reperfusión temprana con angioplastia coronaria primaria (ACP) ha disminuido significativamente la incidencia de trombosis intraventricular, al limitar el daño miocárdico y preservar la función ventricular. No obstante, el acceso a la ACP sigue siendo limitado en los países en desarrollo, lo que impide que muchos pacientes reciban una reperfusión adecuada.

En el ámbito diagnóstico, los avances en la imagen cardíaca han permitido una detección más precisa y temprana de la trombosis ventricular. La ecocardiografía transtorácica sigue siendo la modalidad preferida, con una sensibilidad cercana al 95% en la identificación de trombos ventriculares. La ecocardiografía transesofágica, la resonancia magnética cardíaca (RMC) y la tomografía computarizada (TC) ofrecen evaluaciones más detalladas cuando son necesarios estudios adicionales, mejorando la detección de trombos pequeños o mal definidos.

La ecocardiografía puede presentar ciertas limitaciones según las ventanas disponibles y la habilidad del operador para detectar trombosis en ventrículo izquierdo (TVI). Se ha demostrado que la RMC tiene una mayor sensibilidad para la detección de TVI en comparación con la ecocardiografía transtorácica. Aunque la ecocardiografía ha sido el método tradicional para evaluar la TVI, la claridad y precisión de la RMC resultan especialmente útiles en pacientes complejos. Esta diferencia probablemente se debe a que la ecocardiografía se enfoca principalmente en la identificación morfológica, mientras que la RMC con contraste de gadolinio detecta la TVI tanto por su morfología como por las características del tejido avascular⁽²⁾.

Revisión de la Evidencia Científica en Anticoagulantes para la Trombosis Intraventricular.

Históricamente, los antagonistas de la vitamina K (AVK), como la warfarina, han sido el tratamiento estándar para la trombosis intraventricular, debido a su eficacia comprobada en la reducción del riesgo de embolia sistémica. No obstante, la necesidad de un monitoreo constante del RIN y el elevado riesgo de complicaciones hemorrágicas han impulsado la búsqueda de alternativas más seguras y efectivas. En este contexto, los anticoagulantes de acción directa (ACOD) han surgido como una opción atractiva. A continuación, se presentan los hallazgos más recientes sobre la efectividad y seguridad de los ACOD.

El meta-análisis de Huang L y colaboradores incluyó 21 estudios con pacientes que presentaban trombosis intracavitaria (n = 3172; grupo ACOD, n = 888; grupo AVK, n = 2284). Se observó una reducción estadísticamente significativa en los eventos hemorrágicos en pacientes tratados con ACOD en comparación con los que tomaban AVK (riesgo relativo [RR] = 0,73; P = 0,004). Los pacientes con ACOD que residían en América del Norte y Europa, y aquellos con cardiopatía isquémica (CI), mostraron un menor riesgo de eventos hemorrágicos en comparación con los pacientes de otras regiones o con una etiología trombótica distinta (RR = 0,78; P = 0,04; RR = 0,38; P = 0,02; y RR = 0,63; P = 0,009, respectivamente). También se observó una reducción significativa del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes tratados con ACOD frente a AVK (RR = 0,72; P = 0,03). Los pacientes con ACOD en América del Norte y aquellos con CI presentaron

un menor riesgo de ACV (RR = 0,73; P = 0,04, y RR = 0,61; P = 0,03, respectivamente). Además, los ACOD se asociaron con una mayor resolución de la TVI al mes (RR = 1,96; P = 0,008). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en términos de mortalidad por todas las causas (RR = 0,72; P = 0,05), embolia sistémica (RR = 0,87; P = 0,74), ACV (RR = 0,90; P = 0,50) ni en la resolución al final del seguimiento (RR = 1,06; P = 0,13). En resumen, en comparación con los AVK, los ACOD redujeron significativamente el riesgo de eventos hemorrágicos y ACV en pacientes con trombosis intracavitaria, aunque la mortalidad fue similar en ambos grupos⁽³⁾.

Un estudio de revisión y meta-análisis comparó el uso de ACOD frente a AVK en pacientes con trombosis intraventricular. El resultado primario fue el fracaso compuesto o la aparición de eventos adversos al comparar ambos tratamientos. Como resultados secundarios se evaluaron la resolución del trombo, la tromboembolia sistémica, el sangrado mayor y la mortalidad. Se calculó el riesgo relativo (RR) agrupado, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, utilizando un modelo de efectos aleatorios. El análisis incluyó siete estudios con 1003 pacientes (edad media: ACOD = 58,8 años; AVK = 58,9 años; 55,5% hombres). De estos, 306 pacientes (30,5%) fueron tratados con ACOD, mientras que 697 pacientes (69,5%) recibieron AVK. En general, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al fracaso compuesto, la resolución del trombo, la embolia sistémica, el sangrado mayor o la mortalidad. Este análisis agrupado mostró que los resultados en pacientes tratados con ACOD fueron comparables a los de AVK, lo que refuerza la evidencia a favor del uso de ACOD en pacientes con trombosis del ventrículo izquierdo⁽⁴⁾.

Shrestha y col. realizaron un meta-análisis actualizado que comparó los ACOD con los AVK en pacientes con trombosis intraventricular. El análisis incluyó datos de 33 estudios y mostró una mayor resolución del trombo en el grupo tratado con ACODs (OR: 1,28, IC: 1,07–1,53). Además, los pacientes tratados con ACODs presentaron una menor tasa de mortalidad (11,71% frente a 18,56% en el grupo de AVK) y un riesgo significativamente menor de eventos cerebrovasculares (7,54% frente a 11,04%, OR: 0,71, IC: 0,53–0,96)⁽⁵⁾.

Un meta-análisis más reciente, realizado por

Mehrpooya y col., evaluó la seguridad y eficacia de los ACOD en comparación con los AVK para el tratamiento de la trombosis intraventricular. El análisis incluyó 32 estudios con un total de 3073 pacientes y mostró que la resolución del trombo fue significativamente mayor en el grupo tratado con ACOD (72,59%) en comparación con el grupo tratado con AVK (67,49%). El riesgo relativo (RR) favoreció a los ACOD, con un 28% más de probabilidades de éxito (OR: 1,28; IC: 1,07–1,53; p = 0,006). En cuanto a la mortalidad, los pacientes tratados con ACOD mostraron un 40% menos de riesgo de muerte en comparación con los tratados con AVK (OR: 0,60; IC: 0,36–1,00; p = 0,05), aunque este resultado fue limítrofe en cuanto a significancia estadística. Además, los eventos hemorrágicos fueron significativamente menores en el grupo de ACOD (9,60% frente al 13,19% en el grupo de AVK), con una reducción del riesgo del 35% (OR: 0,65; IC: 0,52–0,81; p = 0,0002)⁽⁶⁾.

Un estudio aleatorizado evaluó el uso de rivaroxabán en este contexto e incluyó a 52 pacientes en el análisis por intención de tratar, divididos equitativamente entre los grupos de rivaroxabán y warfarina (26 pacientes en cada grupo). Durante el seguimiento de 3 meses, la tasa general de resolución del TVI fue del 73,1%, con un 76,9% en el grupo de rivaroxabán y un 69,2% en el grupo de warfarina. Sin embargo, la comparación entre ambos grupos no alcanzó significancia estadística (p = 0,53). Entre los pacientes que tomaban warfarina, el 84,62% estaban dentro del rango terapéutico (TRT ≥ 50). Es importante destacar que los pacientes con buen control mostraron una mayor tendencia a la resolución del trombo (81,8%) en comparación con aquellos con control subóptimo (0%) durante el seguimiento (p = 0,001). No se observaron diferencias en las complicaciones hemorrágicas entre ambos grupos (RR = 1)⁽⁷⁾.

Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, evaluó la efectividad y seguridad de la anticoagulación con rivaroxabán en pacientes adultos con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMST) complicado por trombosis ventricular izquierda (TVI), identificado mediante ecocardiografía transtorácica bidimensional (ETT-2D), en dos hospitales cardíacos de Teherán (Irán). Los principales criterios de exclusión fueron la anticoagulación por otras razones, sangrado activo y una tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min. El resultado primario fue la resolución

completa de la TVI a los 3 meses, evaluada por un laboratorio central de imágenes mediante ETT-2D. Se realizó un análisis prospectivo comparando el efecto de los regímenes antitrombóticos basados en rivaroxabán (15 mg/día) frente a los basados en warfarina (RIN 2-2,5) en pacientes con IAMST complicado por TVI. Se incluyeron 50 pacientes (edad media: 55 años [50-61], 18% mujeres) entre junio de 2020 y noviembre de 2022. La resolución completa de la TVI a los 3 meses se observó en 19 de los 25 pacientes (76,0%) asignados a rivaroxabán, frente a 13 de los 24 pacientes (54,2%) tratados con warfarina (RR: 1,40; IC del 95%: 0,91-2,15; $p = 0,12$). No se registraron eventos tromboticos ni hemorragias mayores durante los 3 meses de seguimiento. El análisis agrupado de 227 pacientes con IAMST complicado por TVI mostró una resolución numéricamente superior con ACOD (93/115 [80,8%] frente a 79/112 [70,5%]; RR: 1,14; IC del 95%: 0,98-1,32; $p = 0,08$) y menos hemorragias graves (2/116 [1,7%] frente a 9/112 [8%]; reducción del riesgo absoluto: -0,06; IC del 95%: -0,12 a 0,00; $p = 0,05$). Aunque el estudio estuvo limitado por el pequeño tamaño de la muestra, los resultados sugieren que rivaroxabán podría ser, al menos, tan eficaz y seguro como la warfarina para la resolución de la TVI⁽⁸⁾. Cabe destacar que la dosis de rivaroxabán utilizada en este estudio no es la dosis recomendada en enfermedad tromboembólica aguda, como tampoco la dosis efectiva recomendada en fibrilación auricular.

Recomendaciones de las Guías Internacionales

Aunque la TVI puede ocurrir en otros contextos además del infarto, su incidencia es considerablemente alta tras un IAM transmural. La terapia anticoagulante es una parte fundamental en el manejo de la TVI debido al elevado riesgo de embolización y accidente cerebrovascular isquémico. Las recomendaciones actuales de las guías internacionales (ESC, ACCF/AHA) sugieren el uso de antagonistas de la vitamina K (warfarina) durante un máximo de 3 meses, según las guías ACCF/AHA (clase IIa de recomendación), y hasta 6 meses según las guías ESC (también clase IIa de recomendación) para el tratamiento de la TVI post-SCA. Al mismo tiempo, se recomiendan ACOD en pacientes con un control deficiente de la warfarina (clase IIb). Sin embargo, en los últimos años, se ha incrementado el uso de ACOD fuera de las recomendaciones oficiales^(9,10,11).

Profilaxis de TVI post IAM.

Las guías de práctica clínica de la AHA recomiendan considerar la anticoagulación para prevenir la formación de trombo ventricular izquierdo (TVI) en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST anterior. Esta recomendación tiene un nivel de certeza bajo (clase IIb, nivel C), basado principalmente en estudios de casos y consenso de expertos⁽¹⁰⁾.

En un estudio de revisión y meta-análisis se evaluó la seguridad y eficacia de la anticoagulación profiláctica, combinada con terapia antiplaquetaria dual, en la era actual de ACP oportuna. El análisis incluyó 5 publicaciones: un ensayo controlado aleatorizado y 4 estudios retrospectivos que sumaron un total de 1461 pacientes. El resultado primario fue la tasa de formación de TVI, mientras que los resultados secundarios incluyeron la tasa de sangrado mayor y embolia sistémica. El análisis agrupado mostró una reducción significativa en la formación de TVI (RR 0,28; IC del 95%: 0,11 a 0,73; $p < 0,01$) y un aumento significativo en las tasas de sangrado mayor (RR 2,85; IC del 95%: 1,13 a 7,24; $p = 0,03$) en el grupo que recibió terapia triple, en comparación con la terapia antiplaquetaria dual. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de embolia sistémica entre los grupos (RR 0,37; IC del 95%: 0,12 a 1,13; $p = 0,08$).

Este metanálisis no aportó evidencia concluyente a favor del uso de la terapia triple para la prevención de TVI en el contexto de infarto de miocardio post-ATC, y resaltó la necesidad de más ensayos controlados aleatorizados con suficiente poder estadístico para evaluar los beneficios de la prevención de TVI frente a los riesgos de hemorragia mayor⁽¹²⁾.

Riesgo de recurrencia trombotica luego de suspender la anticoagulación

Como se mencionó previamente, las guías actuales sugieren al menos tres meses de terapia anticoagulante y la realización de un ecocardiograma transtorácico (ETT) para confirmar la resolución del trombo antes de considerar la suspensión del tratamiento. La RMC se está consolidando como un método complementario para evaluar la resolución del TVI en pacientes de alto riesgo, debido a su mayor sensibilidad en comparación con el ETT.

Entre los factores de riesgo de recurrencia del TVI tras la suspensión de la terapia anticoagulante oral

(ACO) se incluye una fracción de eyección del ventrículo izquierdo persistentemente reducida, menor al 25-30%. También se ha observado que la enfermedad multivaso incrementa el riesgo de recurrencia en comparación con la enfermedad de un solo vaso, probablemente debido a la mayor extensión del daño miocárdico.

Algunos autores han evidenciado una fuerte asociación entre la TVI y los accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes con ritmo sinusal normal. Es interesante destacar que más de la mitad de los eventos embólicos sistémicos ocurren más allá de los 6 meses posteriores al IAM, lo que sugiere que la anticoagulación prolongada puede estar indicada en casos seleccionados, aunque aún faltan datos sólidos sobre la duración óptima de la misma.

Un metanálisis que incluyó a 1461 pacientes evaluó la ACO como profilaxis secundaria para reducir la formación de TVI en pacientes con IAM anterior extenso, encontrando una tasa más baja de recurrencia, pero con una mayor incidencia de sangrado, aunque sin significancia estadística.

Otro estudio evaluó la fracción de eyección reducida como un criterio importante, debido al elevado riesgo de recurrencia del TVI después de la suspensión de la anticoagulación. El estudio reveló que un pequeño pero notable porcentaje (9%) de los pacientes en el grupo sin recurrencia mostró recuperación de la fracción de eyección, en comparación con ninguno en el grupo con recurrencia. Esto sugiere que los pacientes que recuperan la fracción de eyección podrían tener una menor probabilidad de recurrencia. Además, la cohorte mostró que los pacientes con acinesia difusa experimentaron una tasa de recurrencia más alta (10,33% frente a 0%). En cuanto a los hallazgos angiográficos, los pacientes con enfermedad multivaso mostraron una tasa de recurrencia más alta del 22,2%, en comparación con el 9% en pacientes con enfermedad de un solo vaso. La enfermedad multivaso se asocia con infartos más grandes, lo que conduce a un mayor daño miocárdico y una mayor incidencia de recurrencia de TVI. Este estudio también investigó los métodos de reperfusión, comparando los resultados entre ACP y cirugía de reperfusión miocárdica, encontrando tasas similares de TVI en ambas modalidades⁽¹³⁾.

Las limitaciones en la evaluación de los tratamientos médicos, debido a estudios de baja calidad, sugieren que la continuación de la anticoagulación debe individualizarse, considerando el riesgo de recurrencia y los posibles eventos hemorrágicos asociados. En pacientes de alto riesgo, como aquellos con fracción de eyección persistentemente reducida y/o aneurisma o cicatrización del VI, se puede utilizar la RMC para confirmar la resolución completa del TVI antes de suspender la ACO. Esto puede ayudar a garantizar que la TVI inicial se haya resuelto por completo, especialmente en pacientes con mayor riesgo de recurrencia prolongada, como se observó en este estudio⁽¹⁴⁾.

Conclusiones

El diagnóstico y tratamiento de la trombosis intracardiaca están en constante evolución. Los nuevos enfoques de diagnóstico y seguimiento han mejorado la evaluación, permitiendo identificar el TVI en fases tempranas. Una vez diagnosticado, los esquemas de tratamiento anticoagulante, tanto con AVK (con buen control del TRT) como con ACOD, han demostrado buenos resultados en la resolución del trombo. A pesar de que se espera más evidencia, las guías actuales continúan recomendando los AVK como primera línea de tratamiento. Sin embargo, los ACOD se perfilan como una estrategia mejorada, con un buen balance entre eficacia y seguridad, mayor adherencia y una mejor calidad de vida para los pacientes. Consideraciones que no aplican en el síndrome antifosfolípido, donde la evidencia muestra mayor eficacia con la terapia tradicional con AVK. Se ha identificado una subpoblación con alto riesgo de recurrencia del TVI tras 3-6 meses de tratamiento anticoagulante, especialmente aquellos con mala fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hipokinésia o aneurisma en la punta del VI. Estos casos suelen presentarse tras infartos de miocardio extensos, transmurales, en general con enfermedad multivaso. Los estudios han mostrado que la continuidad del tratamiento anticoagulante en estos pacientes reduce el riesgo de ACV y embolia sistémica. Se espera obtener más evidencia clínica para determinar si, en este subgrupo de pacientes con IAM masivos, la anticoagulación en profilaxis primaria se convertirá en una estrategia común en la práctica clínica.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Roemmers, Baliarda, Siegfried por concepto de asesoría científica en el uso de ACODs.

References

1. Kowitz T. Cardiac Manifestations of Antiphospholipid Syndrome With Focus on Its Primary Form. *Front Immunol* 10:941, 2019.
2. Oh JK. Shape and Mobility of a Left Ventricular Thrombus Are Predictors of Thrombus Resolution. *Korean Circ J*. 2019 Sep;49(9):829-837.
3. Huang L. Systematic review of efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists in left ventricular thrombus. *ESC Heart Fail*. 2022 Oct;9(5):3519-3532.
4. Mir T. Meta-Analysis of Direct Oral Anticoagulants Compared With Vitamin K Antagonist for Left Ventricle Thrombus. *Cardiovasc Revasc Med*. 2022 Feb;35:141-146.
5. Shrestha DB. Direct oral anticoagulants (DOAC) versus vitamin K antagonist in left ventricular thrombus- An updated meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2023 Nov 24;6(11):e1736.
6. Mehrpooya M. Evaluation of the safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared with vitamin-k antagonists in the treatment of left ventricular thrombosis. A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung*. 2024 Sep-Oct;67/121-136.
7. Mansouri P. Evaluation of the efficacy and safety of rivaroxaban compared to warfarin in patients with left ventricular apical thrombus: a randomized clinical trial. *Thromb J*. 2024 Jul 19;22(1):66.
8. Sadeghipour P. Rivaroxaban versus Warfarin for Antithrombotic Therapy in Patients with Left Ventricular Thrombus After Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (REWOLF-STEMI): A Pilot Randomized Clinical Trial. *ISTH 2024 Session PB0043*.
9. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL, Bhatt DL, McEvoy JW, et al. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: screening, prevention, and treatment. 2018;3(7):642-9.
10. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, Ibeh C, McCarthy CP, Misra A, et al. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: a scientific statement from the American Heart Association. 2022;146(15):e205-23.
11. Loo SY, Dell'Aniello S, Huiart L, Renoux C. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):2096-106.
12. Sacoransky, E. Prophylactic Anticoagulation to Prevent Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction- A Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Cardiol* 2024; 217-10-17.
13. Du C. Treatment of left ventricular thrombus after myocardial infarction: need longer or lifetime use of anticoagulants? *ESC Heart Fail*. 2021 Aug;8(4):3437-3439.
14. Y. Saleh, M. Natural History of Resolved Left Ventricular Thrombi. *Circulation* 2021; 144 (Suppl_1) A14209.



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.

Diagnóstico y manejo del paciente con ACV Embólico de Etiología Indeterminada (ESUS)

Diagnosis and Management of the Patient with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)

Antonella Córdoba 

*Sanatorio Anchorena San Martín, Buenos Aires; Argentina
Centro de Hematología Pavlovsky, CABA; Argentina*

antocordoba2589@gmail.com



**CONTROVERSIAS
EN TROMBOSIS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 17-22
Diciembre 2024

Palabras claves: ESUS,
anticoagulación,
embólico.

Keywords: ESUS,
anticoagulation,
embolic.

Abstract

El accidente cerebrovascular isquémico embólico de origen indeterminado (ACV ESUS) continúa siendo un reto no solo en su diagnóstico, sino también en su manejo terapéutico, y comprende aproximadamente 1 de cada 6 ACV isquémico.

En una revisión sistemática, la frecuencia informada de ESUS varió del 9% al 25% de los ACV isquémicos, con un promedio del 17%. La edad media fue de 65 años y el 42% eran mujeres⁽¹⁾. Está asociado a un elevado riesgo de recurrencia en pacientes añosos y lesiones isquémicas cerebrales clínicamente silenciosas. El riesgo de mortalidad a largo plazo es menor en comparación con el resto de ACV cardioembólicos, a pesar de poseer tasas similares de recurrencia⁽²⁾.

En relación a su tratamiento, ha habido pocos avances en las últimas décadas. Se plantea ácido acetilsalicílico y eventual tratamiento de la causa. Sin embargo, ningún ensayo lo ha definido de manera óptima.

Introducción

El accidente cerebrovascular es una patología heterogénea, ya sea por su etiopatogenia como en sus distintas formas de presentación, predominan ACV isquémicos sobre los hemorrágicos. En relación al ACV isquémico cardioembólico, la causa más frecuente es la embolia de origen cardiaco: fibrilación auricular. Sin embargo, existen eventos de etiología poca clara que se denominaron ACV criptogénico que incluye a individuos con un estudio diagnóstico

poco revelador, así como a aquellos con múltiples mecanismos potenciales de ACV y aquellos en quienes un estudio diagnóstico fue incompleto.

En 2014 el Grupo de trabajo internacional sobre ACV criptogénico/ESUS propuso el término alternativo ESUS para identificar a los pacientes ACV isquémicos criptogénicos no lacunares en los que la embolia era el mecanismo probable del accidente cerebrovascular. La introducción del concepto ESUS (embolic stroke of unknown source), define a los ACV isquémicos embólicos (no lacunares) sin una causa cardioembólica de alto riesgo identificada y sin una obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado⁽²⁾. Este concepto facilitó la investigación y fue ampliamente adoptado en la práctica clínica.

Su incidencia es de alrededor del 25% de todos los ACV isquémicos⁽³⁾. Datos aportados por el ESUS Global Registry indican que los pacientes con ESUS eran en su mayoría jóvenes, presentando cuadros clínicos más leves y una tasa anual de recurrencia de ACV del 4 % al 5 %⁽⁴⁾.

En los pacientes añosos con ESUS el riesgo cardiovascular es alto, y su probabilidad de recurrencia y otros eventos cardiovasculares es del 29% y 38% respectivamente⁽⁵⁾.

Para un correcto diagnóstico, se aplican los siguientes criterios⁽²⁾:

- ACV isquémico (no lacunar, se define lacunar: infarto subcortical o de arterias perforantes menores a 1,5 cm) en tomografía o resonancia cerebral.
- Ausencia de estenosis arterial mayor al 50% de vasos cervicales o intracraneales.
- Ausencia de origen cardioembólico de alto riesgo (fibrilación auricular, trombo intracardiaco, válvula protésica, mixoma auricular, estenosis mitral severa, disfunción ventricular severa (FEV <30%), endocarditis infecciosa).
- Ausencia de otra causa específica de ACV (arteritis, disección, migraña/vasoespasmo).

ESUS representa un grupo etiológicamente heterogéneo, y puede ser causado por varias fuentes potenciales de tromboembolia. Se describen las siguientes: (Tabla 1)

Diagnóstico

El objetivo es confirmar el diagnóstico de ESUS a través de principales métodos diagnósticos:

- Neuroimagen (TAC/ RMN) que evidencie el ACV y excluir la topografía lacunar.
- Cardiológicos: ECG de 12 derivaciones y monitoreo Holter por 24 hs para la detección de fibrilación auricular sobre todo la encubierta que se puede detectar en 10 a 20% de los pacientes; ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico para

Tabla 1.

Tipo	Fuente potencial de tromboembolia
Valvular	<ul style="list-style-type: none"> • Valvulopatía mixomatosa con prolapso mitral • Calcificación del anillo mitral • Estenosis valvular aórtica • Calcificación del anillo valvular aórtico • Arritmias supraventriculares • Episodios de taquicardia auricular • Estasis sanguínea con reducción del flujo o ecodensidades espontáneas dentro de la orejuela auricular
Anormalidades en la estructura auricular	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurisma del septum auricular • Red de Chiari • Fibrilación auricular paroxística oculta
Cáncer	<ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis trombótica no bacteriana oculta • Émbolo tumoral asociado a cáncer oculto
Embolia aterotrombótica	<ul style="list-style-type: none"> • Placas en cayado aórtico • Placas ulceradas no estenosantes en vasos cervicales
Embolia paradójal	<ul style="list-style-type: none"> • Foramen oval permeable • Anomalías del septum auricular • Fístula arteriovenosa pulmonar

la detección de trombos intraventriculares.

- Vasculares: imagen vascular de la arteria involucrada para excluir aterosclerosis proximal oclusiva a través de ultrasonografía, angioresonancia, angiogramografía o angiografía digital.

En relación a los estudios de trombofilia, solo serán necesarios en caso de historia familiar o si la clínica actual lo amerita⁽²⁾.

Las estrategias diagnósticas también deben ser enfocadas en detectar pacientes con alto riesgo tromboembólico. Por lo tanto, la sociedad Europea de Cardiología, plantea una evaluación individual en cada paciente, teniendo en cuenta ciertas características de cada patología, siendo las más prevalentes: patologías de aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, FOP, cáncer y placas ateroscleróticas.

- **Aterosclerosis supracardiaca** se evidencian propiedades asociadas con el riesgo de eventos isquémicos, independientemente del grado de estenosis; la presencia de hemorragia intraplaca (clasificación según su evolución en: aguda de < 1 semana: reciente 1-6 semanas; remota/antigua: >6 semanas. La hemorragia aumenta el riesgo de eventos cerebrovasculares durante más de 18 meses. Los daños en la capa (fibrosis, rotura, úlceras, necrosis) y presencia de trombos intraluminales carotídeos generan vulnerabilidad aumentando el riesgo cardioembólico. El mejor método de detección para ellos es la resonancia magnética cardiaca. Otra característica de vulnerabilidad es el espesor de la

placa, distinguiéndose de la estenosis, produciendo una placa gruesa sin estrechamiento grave del lumen. La presencia de calcio en la aterosclerosis es aún controvertido, pero el tamaño, forma y posición puede afectar la placa, facilitando la hemorragia intraplaca.

- **Foramen oval permeable (FOP)** es una anomalía congénita, se caracteriza por un shunt de derecha a izquierda, también puede coexistir con otros defectos septales o shunts intrapulmonares. Puede representar un hallazgo incidental, un factor de riesgo para la aparición de ACV o una causa robusta⁽⁶⁾. En el ensayo YOUNG ESUS, la prevalencia de FOP fue mayor de lo esperado en la población general, representando el 25% en población general asintomática. La mayoría de las teorías apoyan la embolia paradójica, la formación de trombos in situ y la arritmia auricular transitoria, incluso el trombo puede formarse de novo dentro del túnel. Los métodos de elección propuestos son: ecocardiograma transesofágico y transtorácico con burbujas.

Un estudio multicéntrico validó la puntuación RoPE para predecir la presencia/ausencia de FOP en pacientes con ESUS, lo que sugiere firmemente que la puntuación RoPE es útil para identificar pacientes con ESUS con FOP patógenos frente a incidentes. Los pacientes con probable FOP incidental se asociaron con una mayor probabilidad de nueva FA incidental⁽⁷⁾.

Escala ROPE (Escala de riesgo de embolia paradójica):

Antecedentes	Edad
No antecedentes de HTA: +1	18-29 años: +5
No antecedentes de DM: +1	30-39 años: +4
No antecedentes de ictus O AIT: +1	40-49 años: +3
No fumador: +1	50-59 años: +2
Infarto cortical: +1	60-69 años: + 1
	> 70 años: 0

ROPE 7-10:

- Mayor probabilidad de ACV relacionado.
- Tasas de recurrencia más bajas (2-6 %).

ROPE 0-3:

- Menor probabilidad de ACV.
- Tasas de recurrencia más altas

- **Patologías ventriculares**, detectadas a través de ECG y/o ecocardiograma doppler, sobre todo la disfunción del ventrículo izquierdo ya sea por cardiopatía isquémica, hipertrofia VI, insuficiencia cardíaca y/o miocardiopatías dilatadas con fracción de eyección reducido se relacionan comúnmente a ESUS se basa en varios trastornos fisiopatológicos como bajo gasto cardíaco, cámaras dilatadas, mala contractilidad, disfunción endotelial.
- **Cardiopatía auricular** (como por ej. fibrilación auricular paroxística oculta) presenta riesgo marcado de ACV ESUS, sin embargo menor riesgo que los pacientes con fibrilación auricular clínica. Dos estudios de alta calidad informaron que se podían detectar episodios (generalmente breves, que duraban varios minutos) de FA no reconocida previamente en el 10% al 20% de los pacientes con ACV isquémico si la duración de la monitorización cardíaca se prolongaba más allá de las 24 horas de la monitorización del ECG Holter⁽¹⁾. Por lo tanto el control del ritmo podría reducir el riesgo de ACV, mediante monitorización cardíaca continua y prolongada. El reciente ensayo EAST-AFNET 4 (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4) mostró una disminución del riesgo de ACV isquémico en individuos con un diagnóstico reciente de FA que recibieron control del ritmo farmacológico y/o por ablación⁽⁸⁾. Sin embargo, en muchos casos la FA subclínica puede no estar relacionada temporalmente con el evento de accidente cerebrovascular, y la FA subclínica ocurre en el mes anterior al accidente cerebrovascular en una pequeña proporción de pacientes⁽⁹⁾. Así mismo, variaciones del tamaño de la aurícula (miocardiopatías), aumenta el riesgo de fibrilación auricular y posterior ACV, mediante un entorno arritmogénico y trombogénico. Estudios observacionales prospectivos encontraron que varios marcadores de cardiopatía auricular, incluyendo la fuerza terminal de la onda P en la derivación V1 del ECG, NT-proBNP sérico y el diámetro auricular izquierdo, se asociaron con el riesgo de ACV isquémico, y estos marcadores también se asociaron con la fibrilación auricular⁽⁶⁾. Con base en la evidencia actual, comenzar con la monitorización cardíaca no invasiva de 30 días es un primer enfoque razonable.

- **Cáncer:** existe un 59% más de riesgo de ACV en el año anterior al diagnóstico, por lo cual se plantea la búsqueda del tumor primario según la presentación clínica. Los mecanismos descritos incluyen: la hipercoagulabilidad como endocarditis trombotica no bacteriana, coagulación intravascular diseminada (CID), complicaciones del tratamiento oncológico como vasculopatía por radiación, miocardiopatía por quimioterapia⁽³⁾.

No obstante, en un análisis de datos multicéntricos de pacientes con ESUS, se detectó una superposición importante de posibles fuentes embólicas (PES): dos tercios de los pacientes con ESUS tenían al menos 2, mientras que un tercio de los pacientes tenían al menos 3, siendo las más prevalentes la enfermedad ventricular izquierda, la enfermedad arterial y la cardiopatía auricular (cada una de las cuales estaba presente en casi la mitad de la población del estudio).

La mayoría de los pacientes (65,5%) tenían >1 PES, mientras que solo el 29,7% y el 4,8% de los pacientes tenían un solo PES o ningún PES, respectivamente. En el 31,1% de los pacientes, había ≥ 3 PES presentes. En promedio, cada paciente tenía 2 PES (mediana, 2). En el análisis multicéntrico, la mediana de seguimiento fue de 3,7 años y en el análisis multivariado, el riesgo de recurrencia de ACV fue mayor en el grupo FA en comparación con otros grupos PES. Las tasas de recurrencia de ACV para pacientes con 0 a 1, 2 o ≥ 3 PES fueron 20,8, 27,6 y 21,9 por paciente-año, respectivamente⁽⁴⁾.

Tratamiento:

En relación al tratamiento, se han expresado dudas sobre el valor de la ESUS como objetivo terapéutico, en particular debido a la heterogeneidad de las fuentes embólicas ocultas. La evidencia actual disponible sugiere antiagregación por sobre anticoagulación como estrategia secundaria. No obstante, la importancia del reconocimiento de quienes se sospecha una causa embólica primaria, a pesar de una fuente no identificada, podría beneficiarse de la anticoagulación.

En aquellos pacientes que tienen evidencia de cardiopatía auricular pueden constituir un grupo en el que la terapia anticoagulante puede ser superior a la terapia antiplaquetaria para reducir el riesgo de accidente cerebrovascular recurrente. El ensayo **ARCA-DIA**⁽¹⁰⁾ que comparó apixaban versus aspirina, quiso

evidenciarlo, sin embargo la muestra fue pequeña y no demostró superioridad en disminución de recurrencia de ACV.

Por su parte el ensayo **ATTICUS**⁽¹¹⁾, también evaluó apixaban versus aspirina en la prevención de nuevas lesiones isquémicas (NIL) en un grupo seleccionado de pacientes con ESUS con monitor cardíaco insertable (ICM) implantado y características clínicas y/o ecocardiográficas adicionales de alto riesgo de embolia cardíaca. Resultando ser no inferior, aunque con una muestra pequeña.

Posteriormente se publicaron los datos de dos grandes estudios de control aleatorizados: **NAVIGATE ESUS** (Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source) y el ensayo **RE-SPECT ESUS**⁽¹²⁾ (Randomized, Double-Blind, Evaluation in Secondary Stroke Prevention Comparing the Efficacy and Safety of the Oral Thrombin Inhibitor Dabigatran Etxilate Versus Acetylsalicylic Acid in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source) no respaldan la hipótesis de beneficio de anticoagulación⁽¹²⁾.

El ensayo **NAVIGATE ESUS**⁽⁹⁾ comparó la eficacia y seguridad de rivaroxaban (dosis diaria de 15 mg) con aspirina (dosis diaria de 100 mg) para la prevención de ACV recurrente. El ensayo se interrumpió de forma anticipada debido a la falta de beneficio con respecto al riesgo de ACV y por sangrado asociado a rivaroxabán. El resultado primario de eficacia se produjo en 172 pacientes en el grupo de rivaroxabán y en 160 en el grupo de aspirina. Se produjo ACV isquémico recurrente en 158 pacientes en el grupo de rivaroxabán y en 156 en el grupo de aspirina. Se produjo sangrado mayor en 62 pacientes del grupo de rivaroxabán y en 23 del grupo de aspirina⁽⁹⁾.

Datos adicionales del estudio fueron la detección de FOP en el 5% de los pacientes, y fibrilación auricular en el 3% de la población. Los pacientes con FOP que recibieron rivaroxaban, tuvieron una reducción en ACV recurrente aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 0,54 IC 95% 0,22-1,36 P=0,18). En relación a la FA detectada, mostró beneficio del rivaroxaban (P=0,02), esto se tradujo en

una diferencia de 3 ACV en rivaroxaban frente 11 en el grupo de aspirina⁽⁹⁾.

El ensayo **RE-SPECT ESUS**⁽¹²⁾ multicéntrico, aleatorizado y doble ciego comparó dabigatrán en dosis de 150 mg o 110 mg dos veces al día versus aspirina en dosis de 100 mg una vez al día en pacientes que habían sufrido ACV embólico de origen indeterminado. El estudio no demostró superioridad de dabigatrán en prevención de recurrencia: se produjeron ACV en 177 pacientes (6,6 %) en el grupo de dabigatrán y en 207 pacientes (7,7 %) en el grupo de aspirina. La incidencia de hemorragias graves no fue mayor en el grupo de dabigatrán que en el grupo de aspirina, pero hubo más eventos de hemorragias no graves clínicamente relevantes en el grupo de dabigatrán. En un subanálisis del ensayo, se detectó FOP en el 25% de la población, FA en el 16%. Los que recibieron Dabigatrán, tuvieron una reducción en ACV recurrente aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa⁽¹²⁾.

Conclusiones:

ACV ESUS no deberá considerarse como un diagnóstico de exclusión, a pesar de ser un desafío no solo en su detección como así también en su tratamiento.

Si bien la evidencia actual en general no apoya el uso de anticoagulantes, en los casos en los que existan múltiples factores de riesgo tromboembólicos se podría considerar anticoagulación.

Existe una importante superposición de etiologías en pacientes con ESUS, esto posiblemente explique los resultados negativos de los ensayos de prevención secundaria y ofrezca una justificación para nuevos ensayos de combinación de anticoagulación y aspirina para la prevención de la recurrencia del ACV en pacientes con ESUS. Como así también, se esperan nuevas investigaciones destinadas a enfoques más personalizados para diferentes mecanismos sospechosos de accidente cerebrovascular embólico, que puedan mejorar los resultados en esta gran población de pacientes. Sin embargo, nuestro conocimiento seguirá evolucionando junto con la evidencia.

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

References

1. Ntaios G , Perlepe K, Lambrou D y col. Prevalencia y superposición de posibles fuentes embólicas en pacientes con accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado. *J Am Heart Assoc* 2019; 8.
2. Rodríguez L, Ameriso SF. Accidente cerebrovascular embólico de origen incierto. *El concepto ESUS* 2018; 22:177-182.
3. Ntaios G, Baumgartner H, Doehner W y col. Embolic strokes of undetermined source: a clinical consensus statement of the ESC Council on Stroke, the European Association of Cardiovascular Imaging and the European Heart Rhythm Association of the ESC. *Eur Heart J*. 2024; 45:1701-1715.
4. D. Strambo , G.Sirimarco , S.Nannoni y col. Accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado y foramen oval permeable. *STROKEAHA*. 2021, 52: 5.
5. Field TS, Sposato LA, Hill MD y col. Embolic Stroke of Undetermined Source: Current Perspectives on Diagnosis, Investigations, and Management. *Can J Cardiol*. 2023; 39:172-186.
6. Hart RG, Catanese L, Perera KS y col. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017 48:867-872.
7. Perera KS, de Sa Boasquevisque D, Rao-Melacini P y col. Young ESUS Investigators. Evaluating Rates of Recurrent Ischemic Stroke Among Young Adults With Embolic Stroke of Undetermined Source: The Young ESUS Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2022 May 1;79(5):450-458.
8. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A y col. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-1316.
9. Hart RG, Sharma M, Mundl H y col. NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378:2191-2201
10. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL y col. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2019;14:207-214.
11. Geisler T, Keller T, Martus P y col. ATTICUS Investigators. Apixaban versus Aspirin for Embolic Stroke of Undetermined Source. *NEJM Evid*. 2024 Jan;3(1):EVIDo2300235.
12. Diener HC, Sacco RL, Easton JD y col. RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2019;380:1906-1917.
13. Nouh A, Hussain M, Mehta T y col. Embolic Strokes of Unknown Source and Cryptogenic Stroke: Implications in Clinical Practice. *Front Neurol*. 2016 Mar 21;7:37.
14. Hart RG, Diener HC, Coutts SB y col. Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014; 13:429-38.
15. Diener HC, Easton JD, Hart RG y col. Review and update of the concept of embolic stroke of undetermined source. *Nat Rev Neurol*. 2022; 18:455-465.
16. Kotadia ID, Sim I, Mukherjee R y col. Secondary Stroke Prevention Following Embolic Stroke of Unknown Source in the Absence of Documented Atrial Fibrillation: A Clinical Review. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e021045.
17. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:333-340.
18. AE Merkler, LA Pearce, SE Kasner y col. Left Ventricular Dysfunction Among Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source and the Effect of Rivaroxaban vs Aspirin: A Subgroup Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2021;78:14



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.

LHc avanzado en el paciente joven: ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para la 1L en 2024?

What are the therapeutic options for first-line treatment
of advanced cHL in young patients in 2024?

Carolina Mahuad 

Hospital Alemán, CABA, Argentina.

cmahuad@hospitalaleman.com



**PERSONALIZANDO
EL TRATAMIENTO
DEL LINFOMA
DE HODGKIN**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{ta} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 23-32
Diciembre 2024

Palabras claves: linfoma de Hodgkin,
avanzado,
tratamiento,
eventos adversos tardíos.

Keywords: Hodgkin lymphoma,
advanced,
late adverse effects.

Introducción

Los resultados para los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio avanzado han mejorado dramáticamente durante los últimos 50 años⁽¹⁾. Aunque existen diferencias regionales, la mayoría de los países de la región utilizan como régimen de primera línea el ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina), el cual no ha sido modificado desde su descripción original en 1975⁽²⁾.

Hasta el 30% de los pacientes con linfoma de Hodgkin en estadio III o IV enfrentarán una enfermedad refractaria primaria o que recaerá después del tratamiento de primera línea con ABVD⁽³⁻⁵⁾. La bleomicina por otro lado, se asocia a toxicidad pulmonar impredecible y a veces fatal, y a menudo se elimina de ciclos posteriores de quimioterapia debido a síndromes pulmonares^(6,7).

En esta línea, diferentes estudios sugieren que la terapia adaptada a la respuesta guiada por tomografía por emisión de positrones (PET-TC) interina con 18-Fluorodesoxiglucosa puede proporcionar un enfoque del tratamiento más individualizado, en

el que la intensidad del tratamiento se reduce o se intensifica, dependiendo de la respuesta temprana a tratamiento⁽⁸⁻⁹⁾.

El objetivo principal con el arribo de nuevas terapias como anticuerpos anti-CD30 (Brentuximab vedotin) e inhibidores de check point (Nivolumab, Pembrolizumab) y su incorporación a los esquemas terapéuticos existentes, es fundamentalmente, mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad de las mismas, que impactan indudablemente en la calidad de vida a largo plazo de los pacientes⁽¹⁰⁾.

En los próximos párrafos, recorreremos la evidencia actual respecto de las opciones terapéuticas con las que cuentan los pacientes jóvenes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en estadio avanzado.

¿Qué opciones terapéuticas tenemos para el tratamiento del LHc avanzado en nuestro país?

En nuestro país contamos para el tratamiento del LHc en estadio avanzado con ABVD, Bv-AVD y BEACOPP, todos esquemas muy eficaces con

sensibles diferencias en cuanto a su perfil de seguridad. Las estrategias terapéuticas adaptadas a PET-TC, agregan un balance entre la eficacia y toxicidad a largo plazo.

Van Leeuwen y colaboradores⁽¹¹⁾, describen que si bien el LHc alcanza altas tasas de curación y supervivencia a largo plazo, la esperanza de vida y la calidad de vida de los supervivientes del LHc se reducen por la aparición de efectos adversos tardíos del tratamiento. La mayoría de los supervivientes del LHc experimentan uno o más problemas físicos y/o psicosociales. Los efectos tardíos comunes incluyen segundas neoplasias y posteriores varias enfermedades cardiovasculares, disfunción tiroidea, subfertilidad, menopausia prematura y fatiga. Además de esta amplia gama de efectos físicos tardíos, muchos supervivientes del LHc se enfrentan a problemas psicosociales que pueden o no estar relacionados con tratamientos específicos, pero que reducen significativamente su calidad de vida. Estos incluyen problemas de memoria y concentración, depresión y ansiedad, problemas sexuales y problemas con el empleo y los seguros. Es así que frente a tratamientos muy eficaces, la prioridad actual es la minimización de la toxicidad inducida por el tratamiento, que se traducirá en una mejor calidad de vida para los pacientes. Por otro lado, se debe enfatizar la importancia del seguimiento y pesquisa de eventos adversos tardíos en pacientes sobrevivientes del tratamiento del cáncer⁽¹¹⁾.

¿Cómo establecemos el riesgo de nuestros pacientes con enfermedad avanzada? ¿Sigue teniendo validez el IPS en la actualidad?

El LHc en estadio avanzado, definido como estadios III o IV, o estadios I o II con síntomas constitucionales o enfermedad voluminosa de 10 cm, ha sido evaluado desde 1998 a partir de la publicación de Hasenclever y col.⁽¹²⁾ con el score IPS. Estos índices pueden ayudarnos a identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracaso al tratamiento y eventualmente modificar la conducta terapéutica basado en ello^(13,14). Estos índices tienen utilidad tanto para considerar una terapia más intensiva o para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo, como para comparar los resultados entre los ensayos clínicos. El IPS, es un modelo clínico robusto, que ha demostrado utilidad también en la era terapéutica actual⁽¹³⁾. Se desarrolló a partir de los datos de

aproximadamente 5000 pacientes con LHc en estadio avanzado, la mayoría de los cuales fueron tratados antes de 1990. El IPS incorpora siete factores clínicos que se demostró que estaban asociados de forma independiente con un peor pronóstico (sexo masculino, edad de 45 años, estadio IV, hemoglobina de 10.5 g/L y recuento de leucocitos mayor a 15.000/dL, recuento de linfocitos menor a 0.6/dL menor o al 8% del diferencial y albúmina menor a 4.0 g/L). Sobre la base de este último, el IPS identificó subgrupos en función del número de factores presentes en el momento del diagnóstico con SLP a 5 años que oscilaban entre 42 % al 84 %⁽¹²⁾.

Moccia y col.⁽¹³⁾ han demostrado la vigencia de IPS, utilizando la base de datos de linfomas de la Agencia del Cáncer de la Columbia Británica. Identificaron a todos los pacientes de 16 años o más con diagnóstico de LHc en estadio avanzado (estadio III a IV o estadio I a II con factores de mal pronóstico), que fueron tratados con intención curativa con información clínica completa entre 1980 a 2010. En total, se identificaron 740 pacientes. La SLP y la SG a 5 años fue del 78 % y el 90 %, respectivamente. El IPS se comportó como un score pronóstico tanto para la SLP ($p < 0.001$) como para la SG ($p < 0.001$), con una SLP a 5 años que osciló entre el 62 % y el 88 %, y una SG a 5 años que osciló entre el 67% y el 98%. El análisis limitado a pacientes de 16 a 65 años ($n = 686$) demostró una gama más estrecha de resultados, con una SLP a 5 años que oscilaba entre el 70% y el 88% y un SG a 5 años entre el 73% y el 98%. Los autores concluyeron que el IPS guarda vigencia en la era terapéutica actual. Asimismo identificaron mejoras en los desenlaces con ABVD respecto de resultados históricos, determinado por numerosas variables⁽¹³⁾ y que esta mejora en los resultados con ABVD debe reconocerse antes de considerar terapias iniciales alternativas y al comparar los resultados de los ensayos actuales con los de los de controles históricos.

¿Cuál es el valor del el PET-TC interino? ¿Tiene correlación el resultado del PET-TC interino con el IPS en pacientes con enfermedad avanzada?

Está bien aceptado que una exploración con FDG-PET realizada al finalizar el tratamiento en el LHc avanzado es un factor pronóstico importante. Hasta ahora, la literatura publicada ha demostrado que: (a) el valor predictivo negativo para el resultado del tratamiento osciló entre el 100% y el 97%; (b) el valor

predictivo positivo osciló entre el 87% y el 90%; (c) la lectura cualitativa es superior o igual a la evaluación cuantitativa, y (d) los pacientes con un estudio de PET-TC negativo en forma temprana tuvieron una SLP a 2 años del 96% frente al 0% a 6% para los pacientes con PET positivo. Sin embargo, el impacto clínico de estos resultados, en comparación con los modelos de pronóstico clínico estándar, como el IPS, no estaba claro. Por este motivo, Gallamini y col.⁽¹⁴⁾ decidieron recopilar datos de los grupos italiano y danés en un estudio conjunto, en el que se inscribieron 260 pacientes. Esta cohorte de pacientes es digna de mención por los siguientes motivos: (a) los pacientes fueron enrolados en forma prospectiva, (b) el tratamiento fue estándar y homogéneo para todos los pacientes, (c) no se realizó ningún cambio de tratamiento en función de los resultados del PET-2, y (d) la mediana de seguimiento fue superior a 2 años. Es bien sabido que hasta el 90% de los fracasos del tratamiento se registran dentro de los primeros dos años después del diagnóstico. El objetivo del estudio conjunto fue definir un modelo simple y reproducible para identificar de forma prospectiva un pequeño subconjunto de pacientes con LH avanzado que requirieran un tratamiento más intensivo y, a la inversa, una fracción mayor de pacientes para los que fuera preferible un tratamiento ABVD convencional. Se incluyeron pacientes en estadio IIA con pronóstico adverso, como en el estudio IPS original. En los análisis finales, la inclusión de pacientes en estadio IIA no influyó en los resultados. En el estudio, además del PET-2, el único factor pronóstico contenido en el IPS que demostró influir en el resultado del tratamiento fue la presencia de enfermedad en estadio IV.

Las propiedades pronósticas conocidas del IPS estaban presentes en la cohorte y, cuanto mayor fue el valor del IPS, mayor fue el riesgo de ser PET-2 positivo. Sin embargo, en el análisis multivariado, el IPS perdió su valor con la adición de PET-2. De hecho, el paciente con PET-2 positivo de un grupo de IPS de bajo riesgo tenía un riesgo igualmente alto de fracaso del tratamiento que el paciente con PET-2 positivo de un grupo de IPS de alto riesgo. De manera similar, el paciente con PET-2 negativo de un grupo de IPS de alto riesgo tenía un riesgo igualmente bajo de fracaso del tratamiento en comparación con el paciente con PET-2 negativo de un grupo de IPS de bajo riesgo. Sin embargo, el IPS aún

podría desempeñar algún papel a la hora de decidir la intensidad del tratamiento durante los dos primeros ciclos de quimioterapia⁽¹⁴⁾.

Es así que en base a este estudio, el PET-TC interino parece ser el factor pronóstico más útil en el LHC avanzado. Esta herramienta de pronóstico es una prueba sustituta de la quimiosensibilidad del tumor e identifica dos categorías diferentes de pacientes para los que son apropiadas diferentes estrategias terapéuticas.

ABVD versus Esc-BEACOPP

La combinación de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) es un estándar terapéutico cuestionado por el Grupo de Estudio Alemán de Linfoma Hodgkin (GHSg), que desarrolló la combinación que consiste en bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (BEACOPP). Los ensayos aleatorizados de fase III mostraron un beneficio de BEACOPP en términos de control de enfermedad⁽¹⁵⁾. Sin embargo, aunque las estimaciones de SG estuvieron a favor de BEACOPP, nunca alcanzaron significación estadística en cada ensayo individual. Después de examinar la literatura, André y col. confirmaron cuatro ensayos aleatorizados que compararon ABVD y BEACOPP. Combinaron los datos de pacientes individuales de estos ensayos para evaluar la SG con un mayor poder estadístico y también con una mediana de seguimiento más prolongada. El objetivo principal fue evaluar el impacto de BEACOPP en la SG utilizando datos de pacientes individuales. Los objetivos secundarios fueron la SLP, los cánceres secundarios y el uso de autotrasplante de células hematopoyéticas (TAMO). Se incluyeron alrededor de 1227 pacientes. La SG a 7 años fue del 84,3% (IC del 95% 80,8-87,2) para ABVD, frente al 87,7% (IC del 95%: 84,5-90,2) para BEACOPP. Se realizaron dos períodos de seguimiento basados en curvas de supervivencia y en el índice de riesgo (HR) a lo largo del tiempo. Durante los primeros 18 meses no hubo diferencias. Durante el segundo período, de un total de 18 meses, los pacientes con ABVD tuvieron un mayor riesgo de muerte (HR-ABVD vs. BEACOPP = 1,59; IC del 95%: 1,09-2,33). En un modelo de Cox estratificado por estudio y que evaluó el efecto del tratamiento y la puntuación IPS como efectos fijos, se puso de manifiesto que ambos eran estadísticamente significativos (tratamiento, $p = 0,0185$;

puntuación IPS, $p = 0,0107$). La SLP a 7 años fue del 71,1% (IC del 95 %: 67,1-74,6) para ABVD frente al 81,1% (IC del 95 %: 77,5-84,2) para BEACOPP ($p < 0,001$). Después de ABVD se describieron 25 cánceres secundarios (4,0%) sin mielodisplasia (SMD)/leucemia mieloide aguda (LMA) en comparación con 36 (6,5 %) después de BEACOPP, incluidos 13 pacientes con SMD/LMA. Después de ABVD, 86 pacientes (13,8%) recibieron TAMO, en comparación con 39 (6,4 %) de BEACOPP.

Este análisis mostró una pequeña mejora en la SG para BEACOPP y confirmó un beneficio en la SLP. El uso de BEACOPP en primera línea en lugar de ABVD aumentó la incidencia de leucemia secundaria, pero redujo a la mitad la necesidad de TAMO⁽¹⁵⁾.

RATHL y AHL2011

Los ensayos en los que se compararon directamente ABVD y escBEACOPP no han mostrado una diferencia significativa en la supervivencia general, pero un metaanálisis de varios estudios ha sugerido que la tasa de supervivencia a 5 años puede ser de 5 a 10 puntos porcentuales mayor con escBEACOPP que con ABVD⁽¹⁶⁾. Este incremento se logra a expensas de un aumento significativo de los efectos tóxicos a corto y largo plazo. El escBEACOPP conlleva el riesgo de infertilidad permanente y fatiga prolongada, y en varios pacientes al desarrollo de mielodisplasia o leucemia aguda. Asimismo, existe el riesgo de la aparición de segundas neoplasias sólidas debido al uso de radioterapia^(11,14). ABVD no conlleva estos mismos riesgos a largo plazo. Los efectos tóxicos a largo plazo del tratamiento del linfoma de Hodgkin son importantes porque la mayoría de los pacientes tienen una esperanza de vida de muchos años. Aunque ABVD generalmente se asocia con tasas aceptables de eventos adversos, conlleva el riesgo de efectos tóxicos pulmonares graves como resultado de la exposición a la bleomicina. El riesgo aumenta con la edad y con la radioterapia de consolidación en el tórax, que generalmente se usaba cuando había ganglios linfáticos voluminosos en el momento de la presentación o cuando quedaban masas residuales al final de la quimioterapia^(7,2,11). En el contexto de estas observaciones, Johnson y col.⁽¹⁷⁾ buscaron explorar el potencial de adaptar la terapia reduciendo el tratamiento para pacientes con buenas perspectivas e intensificándolo para aquellos con mayor riesgo de fracaso del tratamiento.

Los pacientes con LHC avanzado de reciente diagnóstico se sometieron a una exploración PET-CT inicial, recibieron dos ciclos de quimioterapia ABVD y luego se sometieron a una exploración PET-CT interina. Las imágenes se revisaron de forma centralizada con el uso de una escala de 5 puntos para los hallazgos de la PET. Los pacientes con resultados negativos en el PET después de 2 ciclos fueron asignados aleatoriamente para continuar con ABVD (grupo ABVD) u omitir la bleomicina (grupo AVD) en los ciclos 3 al 6. Aquellos con resultados positivos en la PET después de dos ciclos recibieron BEACOPP. No se recomendó la radioterapia para pacientes con resultados negativos en el PET-TC interino. El desenlace primario fue la diferencia en la tasa de SLP a 3 años entre los grupos, una comparación de no inferioridad para excluir una diferencia de 5 o más puntos porcentuales.

Se registraron un total de 1214 pacientes; 937 de los 1119 pacientes (83,7%) a los que se les realizó un PET-TC interino según el protocolo tuvieron resultados negativos. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, la tasa de SLP a 3 años y la tasa de SG en el grupo ABVD fueron del 85,7 % (IC 95 %: 82,1 a 88,6) y del 97,2 % (IC 95%: 95,1 a 98,4), respectivamente; las tasas correspondientes en el grupo AVD fueron del 84,4% (IC 95%: 80,7 a 87,5) y del 97,6% (IC 95%: 95,6 a 98,7). La diferencia absoluta en la tasa de SLP a 3 años (ABVD menos AVD) fue de 1,6 puntos porcentuales (IC 95%: -3,2 a 5,3). Los eventos adversos respiratorios fueron más graves en el grupo ABVD que en el grupo AVD. Se administró BEACOPP a los 172 pacientes con resultados positivos en la exploración interina, y el 74,4% tuvo resultados negativos un tercer PET-CT. La tasa de SLP a 3 años fue del 67,5% y la tasa de SG del 87,8%. Un total de 62 pacientes murieron durante el ensayo (24 por linfoma de Hodgkin), para una tasa de SLP a 3 años del 82,6 % y una tasa de SG del 95,8%.

Según estos resultados, la omisión de bleomicina del régimen ABVD después de resultados negativos en la PET- TC interino dio como resultado una menor incidencia de efectos tóxicos pulmonares que con ABVD continuo, sin impacto significativo en la eficacia⁽¹⁷⁾.

En el escenario inicio terapéutico con escBEACOPP, Casanovas y col.⁽¹⁸⁾ investigaron si la monitorización por PET durante el tratamiento podría permitir reducir la dosis mediante el cambio de régimen

(escBEACOPP a ABVD) en pacientes con respuesta temprana sin pérdida del control de la enfermedad en comparación con el tratamiento estándar sin monitorización por PET. AHL2011 es un estudio de fase 3, aleatorizado y de no inferioridad, realizado en 90 centros de Bélgica y Francia. Los pacientes elegibles tenían entre 16 y 60 años y tenían linfoma de Hodgkin de reciente diagnóstico, excluyendo el subtipo predominante de linfocitos nodulares, una puntuación del estado funcional ECOG inferior a 3, una esperanza de vida de al menos 3 meses, enfermedad de Ann Arbor en estadio III, IV, o IIB con relación mediastino-tórax de 0.33 o mayor o localización extra-nodal, y no había recibido tratamiento previo para el linfoma de Hodgkin. La aleatorización se desenmascaró y se realizó de forma centralizada mediante el método de bloques permutados. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento estándar (escBEACOPP administrado cada 21 días durante seis ciclos) o tratamiento adaptado a la respuesta del PET. Todos los pacientes recibieron dos ciclos de escBEACOPP, después de lo cual se realizó una evaluación PET (PET2).

En el grupo de tratamiento estándar, los pacientes con PET2 completaron dos ciclos adicionales de terapia de inducción escBEACOPP independientemente de los hallazgos de PET2. En el grupo de tratamiento basado en PET, los pacientes con exploraciones PET2 positivas recibieron los dos ciclos adicionales de escBEACOPP y aquellos con una exploración PET2 negativa cambiaron a dos ciclos de ABVD para el resto de la terapia de inducción.

En ambos grupos de tratamiento, se utilizó el PET-TC al final del tratamiento de inducción para decidir si continuar con la terapia de consolidación en aquellos con PET negativo o iniciar la terapia de rescate en pacientes con PET positivo (ya sea dos ciclos de ABVD en pacientes con PET2 negativo o dos ciclos de escBEACOPP en los pacientes con PET positivo). escBEACOPP consistió en bleomicina 10 mg/m² y vincristina 1.4 mg/m² por vía intravenosa el día 8, etopósido 200 mg/m² por vía intravenosa los días 1-3, doxorubicina 35 mg/m² y ciclofosfamida 1250 mg/m² por vía intravenosa el día 11, procarbazona oral los días 1 a 7 y 40 mg/m² de prednisona oral los días 1 a 14. ABVD se administró cada 28 días (doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbazina 375 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 15). El

criterio de valoración principal fue la SLP evaluada por el investigador. Los análisis de no inferioridad se realizaron por intención de tratar y por protocolo. El estudio tuvo un margen de no inferioridad del 10%, para mostrar la no inferioridad del tratamiento guiado por PET versus la atención estándar con un poder del 80% y un α del 2,5% (unilateral).

Desde el 19 de mayo de 2011 hasta el 29 de abril de 2014, se inscribieron 823 pacientes: 413 en el grupo de atención estándar y 410 en el grupo adaptado al PET. 346 (84%) de 410 pacientes en el grupo de tratamiento adaptado al PET fueron asignados para recibir ABVD y 51 (12%) para continuar recibiendo escBEACOPP después de PET2. Con una mediana de seguimiento de 50.4 meses (RIC 42.9-59.3), la SLP a 5 años por intención de tratar fue del 86.2%, IC del 95%: 81.6-89.8 en el grupo de tratamiento estándar versus 85.7%: 81.4-89.1 en el grupo de tratamiento adaptado al PET (razón de riesgo [HR] 1.084, IC 95% 0.737-1.596; $p=0,65$) y por protocolo los valores fueron 86.7%, IC 95% 81.9-90.3 y 85.4%. 80.7-89.0, respectivamente (HR 1.144, 0.758-1.726; $p=0,74$).

Los eventos adversos comunes de grado 3-4 fueron leucopenia (381 [92 %] en el grupo de tratamiento estándar y 387 [95 %] en el grupo de tratamiento adaptado al PET), neutropenia (359 [87 %] y 366 [90 %]), anemia (286 [69%] frente a 114 [28%]), trombocitopenia (271 [66%] y 163 [40%]), neutropenia febril (145 [35%] y 93 [23%]), infecciones (88 [22%] y 47 [11%]), y trastornos gastrointestinales (49 [11%] y 48 [11%]). Se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento en 192 (47%) pacientes en el grupo de tratamiento estándar y 114 (28%) en el grupo de tratamiento adaptado al PET, incluidas infecciones (84 [20%] de 412 frente a 50 [12%] de 407) y neutropenia febril (21 [5%] frente a 23 [6%]). Seis (1%) pacientes en la atención estándar.

El PET-TC después de dos ciclos de quimioterapia de inducción escBEACOPP guió de forma segura el tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado y permitió el uso de ABVD en pacientes con respuesta temprana sin afectar el control de la enfermedad y permitiendo reducir las toxicidades. La estadificación por PET permitió un seguimiento preciso del tratamiento en este ensayo y podría considerarse como una estrategia para el tratamiento estándar de pacientes con LHc avanzado⁽¹⁸⁾.

ECHELON-1

Brentuximab vedotin (Bv) es un anticuerpo conjugado anti-CD30 que ha sido aprobado para el LHC recidivante y refractario (R/R). ECHELON-1 es un ensayo de fase 3 aleatorizado, multicéntrico y abierto que involucra a pacientes con LHC en estadio III o IV no tratado previamente, en el que 664 fueron asignados para recibir Bv, doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (A+AVD) y 670 fueron asignados a recibir doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD)⁽¹⁹⁾. El desenlace primario del estudio fue la SLP modificada (el tiempo hasta la progresión, muerte, o respuesta incompleta y uso de terapia antineoplásica posterior) adjudicado por un comité de revisión independiente. El desenlace secundario clave fue la SG.

En una mediana de seguimiento de 24,6 meses, las tasas de SLP modificadas a 2 años en los grupos A+AVD y ABVD fueron del 82,1% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 78,8 a 85,0) y del 77,2% (IC del 95% , 73,7 a 80,4), respectivamente, una diferencia de 4,9 puntos porcentuales (cociente de riesgo para un evento de progresión, muerte o progresión modificada, 0,77; IC del 95%, 0,60 a 0,98; p = 0,04). Hubo 28 muertes con A+AVD y 39 con ABVD (HR, 0,73 [IC del 95%, 0,45 a 1,18]; p = 0,20). Todos los criterios de valoración secundarios de eficacia tendieron a favor de A+AVD. Se produjo neutropenia en el 58% de los pacientes que recibieron A+AVD y en el 45% de los que recibieron ABVD; en el grupo A+AVD, la tasa de neutropenia febril fue menor entre los 83 pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF que entre los que no la recibieron (11% frente a 21%). Se produjo neuropatía periférica en el 67% de los pacientes del grupo A+AVD y en el 43% de los pacientes del grupo ABVD. El 67% de los pacientes del grupo A+AVD que tenían neuropatía periférica tuvieron resolución o mejoría en la última visita de seguimiento. Se informó toxicidad pulmonar de grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes que recibieron A+AVD y en el 3% de los que recibieron ABVD.

Entre las muertes que ocurrieron durante el tratamiento, 7 de 9 en el grupo A+AVD se asociaron con neutropenia y 11 de 13 en el grupo ABVD se asociaron con toxicidad pulmonar. A+AVD tuvo una eficacia superior a ABVD en el tratamiento de pacientes con LHC en estadio avanzado, con un riesgo combinado de progresión, muerte o respuesta

incompleta y uso de terapia antineoplásica posterior de 4,9 puntos porcentuales menor a los 2 años⁽¹⁹⁾.

Straus y col. publicaron el seguimiento a 5 años del estudio ECHELON-1⁽²⁰⁾. Con una mediana de seguimiento de 60,9 meses (RIC 52,2-67,3), la SLP a 5 años fue del 82,2% (IC 95% 79,0-85,0) con A+AVD y 75,3% (71,7-78,5) con ABVD (HR 0,68 [IC 95% 0,53-0,87]; p=0,0017). Entre los pacientes con PET-2 negativo, la SLP a 5 años fue mayor con A+AVD que con ABVD (84,9% [IC 95% 81,7-87,6] frente a 78,9% [75,2- 82,1]; HR 0,66 [IC 95% 0,50-0,88]; La SLP a 5 años para los pacientes con PET-2 positivo fue del 60,6% (IC 95%: 45,0-73,1) con A+AVD frente al 45,9% (32,7-58,2) con ABVD (HR 0,70 [IC 95% 0,39-1,26]; p=0,23). La neuropatía periférica continuó mejorando o resolviendo con el tiempo tanto con A+AVD (375 [85 %] de 443 pacientes) como con ABVD (245 [86 %] de 286 pacientes); más pacientes tenían neuropatía periférica en curso en el grupo A+AVD (127 [19%] de 662) que en el grupo ABVD (59 [9%] de 659). Hubo menos neoplasias secundarias con A+AVD (19 [3%] de 662) que con ABVD (29 [4%] de 659). Asimismo, hubo más nacidos vivos en el grupo A+AVD (n=75) que en el grupo ABVD (n=50). A+AVD mostró una mejora sólida y duradera en la SLP a ABVD, independientemente del estado de PET-2, y un perfil de seguridad consistente.

Asimismo, Ansell y col.⁽²¹⁾ comunicaron que con una mediana de seguimiento de 73,0 meses, 39 pacientes en el grupo A+AVD y 64 en el grupo ABVD habían muerto (índice de riesgo, 0,59; IC95 %, 0,40 a 0,88; p=0,009). Las estimaciones de SG a 6 años fueron del 93,9% (IC95 %: 91,6 a 95,5) en el grupo A+AVD y del 89,4 % (IC95%: 86,6 a 91,7) en el grupo ABVD. La SLP fue mayor con A+AVD que con ABVD (HR 0,68; IC95%, 0,53 a 0,86). Menos pacientes en el grupo A+AVD que en el grupo ABVD recibieron terapia posterior, incluido el trasplante, y se informaron menos segundas neoplasias con A+AVD (en 23 frente a 32 pacientes).

Inhibidores de Check point en enfermedad avanzada (CheckMate205, Pembro-AVD secuencial, SWOG S1826)

La eficacia de los inhibidores de check point (CPI) en el LHC avanzado fue documentada en los estudios fase 2 Check Mate 205 y Pembrolizumab secuencial seguido de AVD^(22,23). Estos estudios fueron el pun-

tapié para el estudio SWOG S1826⁽²⁴⁾, cuyos resultados fueron presentados en ASCO 2023 con 12 meses de seguimiento y en este mes, con un seguimiento a 20.1 meses en *New England Journal of Medicine*⁽²⁴⁾. La incorporación de Bv al tratamiento del LHc en estadio avanzado mejora los resultados en pacientes adultos y pediátricos. Sin embargo, Bv aumenta los efectos tóxicos del tratamiento en adultos, más de la mitad de los pacientes pediátricos que reciben el fármaco se someten a radiación de consolidación y las recaídas siguen siendo un desafío⁽²⁴⁾. El uso de CPI es eficaz en el LHc, incluso en estudios preliminares con pacientes no tratados previamente. El SWOG S1826 es un ensayo de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado en el que participaron pacientes de al menos 12 años de edad con LHc de diagnóstico reciente, en estadio III o IV. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir Bv+AVD o nivolumab (N) con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (N+AVD). Los pacientes preespecificados podrían recibir radioterapia dirigida a lesiones metabólicamente activas residuales. El criterio de valoración principal fue la SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera observación de enfermedad progresiva o muerte por cualquier causa. De los 994 pacientes que se sometieron a aleatorización, 970 se incluyeron en la población por intención de tratar para los análisis de eficacia. En el segundo análisis intermedio planificado, con una mediana de seguimiento de 12,1 meses, se cruzó el umbral de eficacia, lo que indica que N+AVD mejoró significativamente la SLP en comparación con Bv+AVD (HR, 0,48; IC99%: 0,27 a 0,87; p=0,001 bilateral). Debido al corto tiempo de seguimiento, se repitió el análisis con un seguimiento más prolongado; con una mediana de seguimiento de 2,1 años (rango, 0 a 4,2 años). La SLP a 2 años fue del 92% (IC95%: 89 a 94) con N+AVD, en comparación con el 83% (IC95%: 79 a 86) con Bv+AVD (HR 0,45; IC95%, 0,30 a 0,65). En total, 7 pacientes recibieron radioterapia. Los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico fueron poco frecuentes con nivolumab; Bv se asoció con más interrupciones del tratamiento.

Es así que N+AVD resultó en una SLP más prolongada que Bv+AVD en adolescentes y adultos con LHc en estadio avanzado III o IV, y tuvo un mejor perfil de efectos secundarios, permitiendo el tratamiento eficaz y seguro en todos los grupos etarios⁽²⁴⁾.

BrECADD vs BEACOPP (GHSG HD21)

Borchmann y col. presentaron en EHA 2024 el seguimiento a 4 años del estudio GHSG HD21⁽²⁵⁾. La hipótesis presentada fue que la terapia con el nuevo régimen BrECADD (brentuximab vedotin, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, dexametasona) guiada por PET después de dos ciclos (PET2) podría mejorar el tratamiento del LHc en estadio avanzado. El ensayo HD21 tenía como objetivo demostrar la superioridad sobre el régimen intensificado BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) en términos de morbilidad relacionada con el tratamiento y no inferioridad en términos de SLP. La morbilidad relacionada con el tratamiento se estableció recientemente y muestra un riesgo relativo de un evento de morbilidad relacionada con el tratamiento de 0,72 (IC 95%, 0,65-0,79) a favor de BrECADD con un beneficio consistente y altamente significativo en todos los subgrupos relevantes. La mejora de la tolerabilidad permitió el tratamiento con dosis completa en el ciclo 4 en el 58,5% de los pacientes del grupo BEACOPP en comparación con el 77,8% en el grupo BrECADD. Se planificaron pruebas de eficacia para confirmar la superioridad después de establecer la no inferioridad con un seguimiento de cuatro años. Se requirió un nivel ajustado de 0,047 para cruzar el límite de eficacia de superioridad⁽²⁷⁾. La cohorte ITT (intención de tratar) para el análisis de eficacia estuvo compuesta por 1482 pacientes, de los cuales 742 fueron aleatorizados para recibir BrECADD y 740 a BEACOPP. La mediana de edad fue 31,1 años (rango 18 a 60), el 44% eran mujeres. La PET2 fue negativa en 424 (57,5%) y 426 (58,2%) pacientes para BrECADD o BEACOPP, respectivamente, y fueron programados para 4 ciclos de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la SLP 4 años fue del 94,3% para BrECADD (IC 95%: 92,6-96,1) y del 90,9 % para BEACOPP (IC 95%: 88,7-93,1). El HR fue 0,66 [IC95% 0,45-0,97], p=0,035). El beneficio de BrECADD en la SLP se debió a una reducción de los fracasos tempranos del tratamiento, es decir, la progresión primaria dentro de los 3 meses (5 frente a 15) o la recaída temprana entre los meses 3 y 12 (11 frente a 23) y se observó en todos los subgrupos investigados, incluidos la edad y el sexo y los grupos de riesgo IPS. Los pacientes con PET2 negativo en el grupo BrECADD alcanzaron una SLP a 4 años del

95,5%, y los pacientes con PET2 positivo, el 92,5%. La SG a 4 años fue del 98,5 % para BrECADD y del 98,2 % para BEACOPP.

De este modo, BrECADD se mostró significativamente más eficaz que BEACOPP y se asoció con una SLP a 4 años sin precedentes, reduciendo el riesgo de progresión/recaída en un tercio. Junto con una duración de tratamiento abreviada para la mayoría de los pacientes y un perfil favorable de tolerabilidad y viabilidad, el tratamiento con BrECADD individualizado mediante PET2 establece un nuevo punto de referencia para el tratamiento de pacientes adultos con LHc en estadio avanzado.

¿Qué opciones terapéuticas existen para el tratamiento del LHc avanzado (independientemente de la aprobación en nuestro medio) y en qué basaríamos la elección de una por sobre la otra?

En los últimos años se han descrito al menos 3 regímenes opcionales/superadores en cuanto a eficacia a ABVD para pacientes con LH avanzado (y factores de mal pronóstico):

- Bv-AVD que ofrece mejor SG que ABVD, no ha sido comparado contra esc-BEACOPP y es claramente menos tóxico y más costoso.
- N-AVD que en los estudios preliminares ofrece una mejor SLP, no se cuenta con datos aún sobre la SG dado que el seguimiento a 20.1 meses reportado en octubre 2024⁽²⁴⁾ sigue siendo aún corto. Este esquema es menos tóxico que Bv-AVD e igualmente más costoso que ABVD. Respecto de la combinación de N-AVD, es un régimen que impresiona superar a Bv-AVD, y podría representar un cambio en la práctica cotidiana en un grupo seleccionado de pacientes, aunque se destaca aún el corto

seguimiento, por lo cual debe considerarse a pesar de encontrarse listado entre las opciones terapéuticas en las guías de NCCN 2024⁽²⁷⁾, aún experimental. No es un esquema aprobado en Argentina.

- Br-ECADD ha demostrado ser no inferior y menos tóxico que BEACOPP, es sin dudas más tóxico que ABVD, N-AVD, Bv-AVD y también se encuentra fuera de label en nuestro país.

El desafío es entonces, más allá de la eficacia, definir cuál de estos esquemas y en qué circunstancias en pacientes jóvenes y aptos se elegirá un esquema por sobre otro, teniendo en cuenta el acceso y la balanza costo-efectividad de los mencionados regímenes.

Estos avances que han tenido por objetivo ofrecer una mejoría en eficacia, la disminución en la toxicidad del tratamiento se ha transformado en el aspecto más relevante, ya que determinará la calidad de vida de los pacientes.

Dentro de los desafíos futuros se encuentran las poblaciones especiales como pacientes ancianos, frágiles y pacientes con alta carga de comorbilidad. Del mismo modo, establecer el mejor esquema de inducción en pacientes jóvenes, aptos con enfermedad avanzada y factores de mal pronóstico. Queda aún por definir el mejor lugar del Bv y los CPI en el tratamiento del LHc, así como cuáles son las mejores combinaciones de y con nuevas terapias.

El desafío más relevante en nuestro medio, es la correcta utilización de recurso. Realizar una estadiificación adecuada, evaluar el riesgo individual a la hora de establecer la estrategia de primera línea e implementar las estrategias adaptadas a PET en caso de inicio de tratamiento con ABVD o escBEACOPP para evitar toxicidad innecesaria en caso de alcanzar una respuesta adecuada en la evaluación interina.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de asesorías y actividades educativas en las que ha participado.

References

1. Engert A. ABVD or BEACOPP for advanced Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34:1167–9. [PubMed: 26712223]
2. Mahuad C, Victoria O, Laura K, Enriqueta M, et al. Retrospective Multicenter Real-Life Study on the First-Line Treatment of Classical Hodgkin Lymphoma in Argentina. *Clin Hematol Int.* 2022 Jun 22;4(1-2):44-51. doi: 10.1007/s44228-022-00008-4. PMID:35950206; PMCID: PMC9358792.
3. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992; 327:1478–84. [PubMed: 1383821] 3.
4. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, international prognostic score ≥ 3 , high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34:2028–36. [PubMed: 27114593]
5. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23:7614–20. [PubMed: 16186594]
6. Canellos GP, Duggan D, Johnson J, Niedzwiecki D. How important is bleomycin in the adriamycin + bleomycin + vinblastine + dacarbazine regimen? *J Clin Oncol.* 2004; 22:1532–3. [PubMed: 15084636]
7. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013; 31:684–91. [PubMed: 23182987]
8. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. Treatment reduction in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma and negative interim PET: final results of the international, randomized phase 3 trial HD18 by the German Hodgkin Study Group. *Haematologica.* 2017; 102:S150. Abstract.
9. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2016; 374:2419–29. [PubMed: 27332902]
10. Borchmann P, Eichenauer DA, Pluetschow A, et al. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced stage classical Hodgkin lymphoma: final analysis of a randomized phase II study. *Blood.* 2015; 126:580. abstract.
11. van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors. *Hematol Oncol.* 2017 Jun;35 Suppl 1:60-66. doi: 10.1002/hon.2402. PMID: 28591411.
12. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998 Nov 19;339(21):1506-14. doi: 10.1056/NEJM199811193392104.
13. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 20;30(27):3383-8. doi:10.1200/JCO.2011.41.0910.
14. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, Specht L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3746-52. doi: 10.1200/JCO.2007.11.6525.
15. André MPE, Carde P, Viviani S, Bellei M, et al. Long-term overall survival and toxicities of ABVD vs BEACOPP in advanced Hodgkin lymphoma: A pooled analysis of four randomized trials. *Cancer Med.* 2020 Sep;9(18):6565-6575. doi: 10.1002/cam4.3298.
16. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14:943–52
17. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2016 Jun 23;374(25):2419-29. doi: 10.1056/NEJMoa1510093.
18. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Feb;20(2):202-215. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30784-8.
19. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, et al.


- ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018 Jan 25;378(4):331-344. doi: 10.1056/NEJMoa1708984.
20. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, Alekseev S, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2021 Jun;8(6):e410-e421. doi:10.1016/S2352-3026(21)00102-2.
 21. Ansell SM, Radford J, Connors JM, Długosz-Danecka M, et al. ECHELON-1 Study Group. Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jul 28;387(4):310-320. doi: 10.1056/NEJMoa2206125.
 22. Ramchandren R, Domingo-Domènech E, Rueda A, Trněný M, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *J Clin Oncol.* 2019 Aug 10;37(23):1997-2007. doi: 10.1200/JCO.19.00315.
 23. Allen PB, Savas H, Evens AM, Advani RH, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2021 Mar 11;137(10):1318-1326. doi: 10.1182/blood.2020007400.
 24. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1379-1389. doi:10.1056/NEJMoa2405888.
 25. Borchmann P, Moccia A, Greil R, Schneider G, et al. The randomized study GHSG HD21 shows superior tolerability and efficacy of BrECADD versus BEACOPP in advanced stage classical Hodgkin Lymphoma Abstract release date: 05/23/24) EHA Library; 422329; S225.
 26. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2024 Oct 17;391(15):1379-1389.
 27. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hodgkin Lymphoma Version 3.2024 — March 18, 2024. NCCN.org



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 Hodgkin en el adulto mayor

Hodgkin lymphoma in elderly patients

Marta Zerga 

*Instituto de Oncología "Ángel H Roffo". UBA y Hospital Alemán.
CABA; Bs. As; Argentina.*

melizerga@hotmail.com



PERSONALIZANDO EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{ta} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 33-41
Diciembre 2024

Palabras claves: Linfoma Hodgkin,
Adulto mayor,
Escala de fragilidad,
Inmunosenescencia.

Keywords: Hodgkin's lymphoma,
Elderly patients,
Frailty,
Immunosenescence.

Introducción

Al abordar este tema, se enfrenta un primer interrogante: quiénes debieran ser considerados "adultos mayores"?

La mayor parte de las series hablan de "adultos mayores" a partir de los 60 años, lo cual es opinable dada la heterogeneidad de esta población. Asimismo, a la hora de evaluar los resultados terapéuticos, se enfrenta una segunda dificultad debido a la baja inclusión de estos pacientes en los estudios clínicos, donde habitualmente representan sólo un 5 al 10 % de los pacientes, cuando en realidad los mayores de 60 años corresponden el 15 al 25 % de los linfomas de Hodgkin (LH).

La evolución de estos pacientes es desproporcionadamente inferior a la de los pacientes jóvenes lo cual podría responder a diversas razones. Por un lado, las diferencias en la biología de la enfermedad en

el adulto mayor con una mayor incidencia de subtipos patológicos de peor pronóstico y la tendencia a presentarse en estadios avanzados, y por otro lado las comorbilidades y la menor tolerancia a los tratamientos propia de estos pacientes, sin poder descartar algún grado de nihilismo terapéutico.

El linfoma de Hodgkin como modelo de inmunosenescencia

La inmunosenescencia es la reducción de la función inmune asociada a la edad. Se trata de un proceso biológico complejo que involucra a los componentes de la inmunidad innata y adaptativa, con disminución de la función de los neutrófilos, monocitos, macrófagos y células NK, e involución tímica con disminución de las células T "naive", agotamiento de los linfocitos T CD8 de memoria, y pérdida de la diversidad del receptor T con reducción de la respuesta

de células T y de la sensibilidad a los estímulos⁽¹⁾. Asimismo existe un status pro-inflamatorio asociado a la edad con exceso de producción de citoquinas inflamatorias como IL6 y TNF y producción de autoanticuerpos.

Sus consecuencias son un aumento de la sensibilidad a infecciones (virus de Epstein Barr, herpes 8), aumento de enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas y reducción de la inmunovigilancia, todo lo cual contribuye al mayor desarrollo de neoplasias⁽²⁻⁴⁾.

La linfomagénesis es un proceso de múltiples etapas todas ellas favorecidas por la edad. Ello incluye mutaciones (acortamiento telomérico, expansión clonal relacionada con la edad e inestabilidad genómica), alteraciones epigenéticas y cambios propios de la inmunosenescencia ya mencionados (infección crónica, defectos en la inmunidad celular B y T, disfunción mitocondrial, defectos en la inmunidad antitumoral y presencia de células stem exhaustas)⁽⁵⁾.

Evaluación geriátrica global

La población mundial está envejeciendo como lo evidencian las estadísticas locales y globales. El Banco mundial ha publicado que en 1960 la población de sujetos mayores de 65 años representaba el 4.97 % de la población, mientras que en 2020 alcanzó al 9.54 %⁽⁶⁾.

Por otra parte, resulta evidente que el número de comorbilidades aumenta progresivamente con la edad. El adulto mayor presenta ciertas disfunciones orgánicas que favorecen una mayor toxicidad de los tratamientos oncológicos, tales como una menor reserva hematopoyética, menor metabolismo hepático, menor filtración glomerular (lo que determina una reducción de la tasa de excreción de drogas), mayor proporción de grasa corporal y menor masa muscular (lo cual también favorece la toxicidad de las drogas). Además en esta población es habitual la polimedica-

ción, la menor tolerancia emocional al stress, y la mayor necesidad de acompañamiento para asegurar la adherencia a los tratamientos y controles⁽⁷⁾.

Esta menor reserva orgánica junto con la presencia de comorbilidades determinan mayor toxicidad y mayor mortalidad relacionada con los tratamientos, lo cual conlleva a una reducción de la intensidad de las dosis, lo que explica en parte los resultados terapéuticos inferiores.

Por todo lo anterior resulta crucial una correcta evaluación geriátrica integral de los pacientes de mayor edad antes de la elección del tratamiento. Dicha evaluación implica considerar el status funcional, cognitivo y nutricional, las comorbilidades, la polifarmacia, las condiciones ambientales y el soporte social del anciano⁽⁸⁾.

En todos los casos se recomienda utilizar medidas objetivas para evaluar la “aptitud” de los pacientes, tales como el CIRS (Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric), la presencia de síndromes geriátricos (demencia, delirium, depresión, osteoporosis, incontinencia, sarcopenia y caídas) y la pérdida de las actividades de la vida diaria (ADL) como bañarse, vestirse, ir al baño, tener continencia, trasladarse, comer, y las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL) como usar el teléfono, hacer las compras, preparar la comida, limpiar la casa, lavar la ropa, manejar dinero⁽⁹⁾.

Para ello existen muchos scores disponibles. A modo de ejemplo, se puede mencionar el Score de Balducci en el que se clasifica a los pacientes en aptos o “fit”, “unfit” y “frágiles” en función de la dependencia para las ADL y IADL, el número de comorbilidades y la presencia de síndromes geriátricos. De acuerdo a esta clasificación los pacientes “fit” serían candidatos a tratamientos convencionales, los “unfit” a tratamientos adaptados, mientras que los pacientes “frágiles” sólo deberían recibir tratamientos sintomáticos. (Tabla 1)^(10,11).

Tabla 1. Score de fragilidad de Balducci^(10, 11)

FIT	UNFIT	FRAGIL
Independencia funcional total	Dependencia para IADL	Dependencia para ADL
Sin comorbilidades severas	Menos de dos comorbilidades severas	Más de dos comorbilidades severas
No síndromes geriátricos	No síndromes geriátricos	Síndromes geriátricos
Trat estándar	Trat adaptado	Trat sintomático

Síndromes geriátricos: demencia, delirium, depresión, osteoporosis, incontinencia, sarcopenia, caídas.

ADL: bañarse, vestirse, ir al baño, tener continencia, trasladarse, comer.

IADL: usar el teléfono, hacer las compras, preparar la comida, limpiar la casa, lavar la ropa, manejar dinero

Es diferente el Linfoma de Hodgkin del adulto mayor?

Diversas series de pacientes con LH muestran resultados terapéuticos inferiores en función de los grupos etarios. Un trabajo sueco analizó la supervivida libre de progresión (SLP) y la supervivida global (SG) mostrando diferencias significativas entre los pacientes menores y mayores de 60 años. La SLP a 5 años fue de 74 % para los menores de 60 años vs 48 % en mayores de 60 años (p 0.002) y la SG a 5 años fue de 90 % en menores de 60 años vs 58 % en los pacientes mayores de 60 años (p menor de 0.0001). En síntesis, la edad parece constituir un factor pronóstico adverso con peso independiente para supervivida⁽¹²⁾.

Al margen de los factores mencionados previamente dependientes de la edad, existen diferencias biológicas entre el LH del adolescente y adulto joven versus el LH del adulto mayor.

Desde el punto de vista patológico, suele observarse una mayor incidencia de subtipos de mal pronóstico (con predominio de celularidad mixta y un ligero incremento del subtipo clásico rico en linfocitos), además de una mayor frecuencia de asociación con virus de Epstein Barr. Pero también existen diferencias clínicas, tales como una mayor incidencia de síntomas B al diagnóstico (54 %), baja frecuencia de enfermedad voluminosa mediastinal (sólo 4 %) en contraposición con una mayor incidencia de enfermedad infradiaphragmática. Asimismo, del 20 al 25 % de los pacientes presentan un status funcional de 2-4, compromiso medular al diagnóstico de la enfermedad (versus menos del 10 % en el grupo global) y enfermedad extranodal (especialmente en hueso y/o pulmón). El 64 % de los pacientes se diagnostican en estadios III y IV y cerca del 60 % con IPSS de 4 a 7. En síntesis el LH parece comportarse como una enfermedad biológicamente diferente en el adulto mayor^(13, 14).

Estas diferencias parecen explicarse desde la biología molecular. Mediante los estudios de biopsia líquida

que exploran el perfil del DNA circulante, se pudo demostrar la presencia de dos subtipos genéticos de linfoma Hodgkin. El subtipo H1 (68 % de los casos estudiados), con predominio de mutaciones somáticas en genes implicados en las vías de señalización de NF kappa B, JAK/STAT y Pi3K, y el subtipo H2 (32 % de los casos) caracterizado por mutaciones en TP53, KMT2D y BCL2. Los pacientes del subtipo H2 muestran una curva de distribución de edades bimodal, típica del linfoma Hodgkin, con un pico temprano a los 20 años y un segundo pico en mayores de 60 años, mientras que los tumores H1 ocurren en pacientes jóvenes (p 0.02). Los H2 fueron predominantemente varones (p 0.007), con mayor porcentaje de positividad para el virus de Epstein Barr (p menor de 0.0001), y subtipo celularidad mixta (p 0.01)⁽¹⁵⁾. Asimismo, los pacientes del subtipo H2 tuvieron resultados clínicos inferiores (p menor de 0.2). En síntesis, los adultos mayores muestran características genómicas particulares comparados con los adultos los jóvenes, que podrían explicar el peor diagnóstico⁽¹⁶⁾.

Cómo calcular el pronóstico de estos pacientes?

No existen factores pronósticos definidos para este grupo etario. De hecho el índice pronóstico internacional (IPS) incluyó sólo un 9 % de pacientes mayores de 55 años y no incluyó pacientes mayores de 65 años⁽¹⁷⁾. No obstante, se considera que existirían cuatro factores del IPS que no tendrían impacto pronóstico en los pacientes añosos: anemia, leucocitosis, sexo y linfopenia.

Se ha elaborado un score para los pacientes adultos mayores con LH que considera dos parámetros: la edad mayor de 70 años y la pérdida de las actividades de la vida diaria. En función de la ausencia, o la presencia de uno o de los dos factores desfavorables, se pueden definir tres grupos pronósticos con diferencias significativas en SLP y SG (Tabla 2)⁽¹⁸⁾.

Recientemente, en el Congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA) celebrado en

Tabla 2. Score pronóstico para adultos mayores con LH⁽¹⁸⁾
Factores desfavorables: edad mayor de 70 años y pérdida de AVD.

Score	SG a 2 años	SG a 5 años
0	83 %	73 %
1	70 %	51 %
2	13 %	0 %
p	Menor 0.0001	Menor 0.0001

junio de 2024 en Madrid, el grupo italiano mostró la aplicación del Score ACA modificado (un Score descrito para los linfomas no Hodgkin), el cual considera tres factores pronósticos desfavorables: edad mayor de 75 años, hipoalbuminemia con cifras menores de 3.7 gr/dl y CIRS mayor de 6. Estos tres parámetros definirían cuatro grupos pronósticos: excelente (sin ningún factor desfavorable), bueno, moderado y pobre con 1, 2 y 3 factores respectivamente. Los autores mostraron diferencias significativas en término de sobrevida global a 3 años para estos grupos y agregan que el grupo con ACA moderado y pobre no sólo se asoció a menor sobrevida global (p 0.003), sino también a mayor incidencia de infecciones durante el tratamiento (p 0.022) y mayor necesidad de discontinuación del mismo (0.006)⁽¹⁹⁾. El Grupo Nórdico de Linfomas analizó los datos en el subgrupo de pacientes mayores de 85 años con LH. Dicho grupo mostró SG a dos años del 32 % sin diferencias muy marcadas entre los pacientes tratados versus los no tratados, por lo cual en opinión de este grupo, debería replantearse la conveniencia del tratamiento en este grupo de pacientes tan añosos⁽²⁰⁾.

Tratamiento de primera línea del Linfoma Hodgkin en el adulto mayor

Se pueden ordenar las diversas alternativas terapéuticas en dos categorías: los tratamientos con quimioterapia convencional y los esquemas que asocian nuevos agentes a la quimioterapia.

Tratamiento con esquemas de quimioterapia

Varias publicaciones demostraron inferiores resultados con ABVD en los adultos mayores de 60 años versus los obtenidos en los pacientes más jóvenes. Los pacientes mayores de 60 años muestran diferencias significativas en relación a tasas de toxicidad grado 4 (18 % vs 7 % con p menor de 0.001), mortalidad relacionada con el tratamiento (5 % vs 0.3 % con p de 0.001), tasa de remisión completa (89 % vs 96 % con p de 0.006), sobrevida libre de fallos a 5 años (48 % vs 74 % con p de 0.002) y sobrevida global a 5 años (58 % vs 90 % con p menor de 0.0001)⁽²¹⁻²²⁾.

Toxicidad pulmonar por Bleomicina

Sin duda la toxicidad más significativa del ABVD se vincula al daño pulmonar por bleomicina, una

droga particularmente mal tolerada en la población de mayor edad. La incidencia global de la toxicidad pulmonar por bleomicina oscila del 8 al 32 % de los pacientes según las series, con una mortalidad del 10 al 25 %. Se consideran factores de riesgo para la toxicidad pulmonar a la edad mayor de 69 años, las dosis acumulativas, la insuficiencia renal, la radioterapia, la enfermedad pulmonar subyacente y las altas fracciones de O₂ en el aire inspirado. El uso concomitante de factores estimulantes de colonias fue mencionado sólo en algunas series, postulándose que producirían un reclutamiento de polimorfocitos nucleares en el pulmón lo que provocaría daño por radicales libres. La toxicidad pulmonar por bleomicina no se asociaría al tabaquismo, ya que sólo el 50 % de los pacientes afectados son fumadores⁽²³⁾.

El protocolo HD 10 para estadios iniciales del LH que comparó 4 AVBD vs 2 ABVD y dos dosis de radioterapia de 20 Gy vs 30 Gy, demostró que se obtenían resultados similares en términos de SLP y SG con tratamientos más acotados. Cuando se realizó el subanálisis de los pacientes mayores de 60 años, se observó que la incidencia de toxicidad pulmonar por bleomicina fue del 1.5 % en los pacientes que habían recibido sólo 2 ABVD vs 10 % en los que recibieron 4 ciclos⁽²⁴⁾.

En la edición 2024 del Congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA) se dieron a conocer las conclusiones y recomendaciones de la Sociedad Británica de Hematología, aún no publicadas, acerca de cómo prevenir la toxicidad pulmonar por bleomicina⁽²⁵⁾. Ellas son:

- *Los antecedentes de tabaquismo no contraindican el uso de Bleomicina (Grado 1 C).*
- *La enfermedad pulmonar preexistente no contraindica uso de Bleomicina, pero estos pacientes deben ser evaluados en forma individual y seguidos estrechamente (Grado 2 D).*
- *Se recomienda reducir la dosis de Bleomicina en insuficiencia renal (con clearance 10-50 ml/min reducir al 75 %, y con clearance menor de 10 ml/min reducir al 50 %) (Grado 1 D).*
- *Usarla con precaución en adultos mayores: evitarla en mayores de 70 años y usar no más de dos ciclos en mayores de 60 años independientemente del resultado del PET interino (Grado 1B).*
- *Se recomienda la evaluación pulmonar pretratamiento por TAC o PET (especialmente en mayores de 40 años, o con antecedentes de tabaquismo o en-*

fermedad pulmonar pre-existente) (Grado 1 D).

- *No se necesario repetir rutinariamente imágenes pulmonares durante la QT (Grado 1 C).*
- *Pacientes con hallazgos radiológicos incidentales en el estudio interino deben ser seguidos en forma estrecha (Grado 1 C).*
- ***Se considera el valor limitado del funcional respiratorio para predecir la toxicidad pulmonar, pero el funcional respiratorio con difusión de CO basal debe hacerse en los ptes en los que la disminución de la función pulmonar pudiera ser importante (Grado 1B)***
- *No se requiere repetir el funcional respiratorio rutinariamente durante el tratamiento (Grado 1B).*

Qué ocurre cuando las antraciclinas están parcial o totalmente contraindicadas?

Las antraciclinas constituyen drogas muy útiles en el tratamiento del LH, como lo reflejan los resultados terapéuticos inferiores que se obtienen con los esquemas que las excluyen. Ello quedó demostrado en los estudios que compararon el esquema de clorambucilo, vinblastina, procarbazona y prednisona con SG a 5 años del 30 % vs 67 % para este mismo esquema cuando se lo alternaba con ABV (p 0.0086)⁽²⁶⁾.

Una alternativa para pacientes no aptos para el ABVD pero que pueden recibir dosis reducidas de antraciclinas puede ser el esquema ACOPP que no es otra cosa que una adaptación del clásico COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) al que se le agrega una dosis de doxorubicina en el día 1 de sólo 35 mg/m². Dicho esquema ha mostrado en estos pacientes tasas de SLP y SG a 2 años de 73 % y 93 % respectivamente, si bien alrededor del 60 % de los pacientes debieron ser hospitalizados durante el tratamiento⁽²⁷⁾.

El esquema VEPMB que combina vinblastina, ciclofosfamida, procarbazona, prednisona, etopósido y una dosis baja de mitoxantrona (6 mg/m² en el día 15) puede ser otra alternativa para pacientes con contraindicaciones a las dosis plenas de antraciclinas⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Tratamientos con nuevos agentes en el LH del adulto mayor

Durante los últimos años se han incorporado los nuevos agentes a los esquemas de quimioterapia para el LH, en primera instancia en pacientes recaídos y luego en esquemas de primera línea.

Forero Torres publica en Blood del 2015 un estudio de Fase 2 de monoterapia con Brentuximab Vedotin a las dosis convencionales por 16 cursos, para el tratamiento de primera línea de LH en 27 pacientes mayores de 60 años. La tasa de RC fue del 73 % con respuestas globales de 92 %⁽³⁰⁾.

A pesar de estos resultados iniciales alentadores, el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados exclusivamente con Brentuximab mostró en el estudio BREVITY, una SLP muy breve, con una mediana de sólo 7.3 meses⁽³¹⁾.

El tratamiento secuencial de Evens mostró mejores resultados. En dicho estudio los pacientes incluidos (todos mayores de 60 años y "unfit", ya sea por presentar síndromes geriátricos, o pérdida de ADL o IADL) recibieron una primera fase con dos dosis de Brentuximab Vedotin, seguidos por 6 ciclos de AVD, culminando con 4 dosis adicionales de Brentuximab. La serie que incluyó 48 pacientes, mostró a dos años, una sobrevida libre de eventos de 90 %, SLP de 84 % y SG de 92 %⁽³²⁾.

En pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, el estudio ECHELON 1 comparó, con un diseño randomizado, el tratamiento estándar con ABVD vs la combinación de brentuximab vedotin + AVD, demostrando ventaja en la SLP en el primer análisis, a la que se agregó ventaja en la SG en el seguimiento posterior. En la última actualización a 7 años, se observó que las diferencias en SLP y SG entre ambas ramas, en el grupo global de pacientes, se seguía manteniendo sin la aparición de eventos adversos inesperados⁽³³⁾.

En el subanálisis de los pacientes mayores de 60 años incluidos en el ECHELON 1 (186 pacientes que representaron el 14 % del grupo global), se observó que, si bien los resultados en SLP son inferiores cuando se comparan con la SLP de los pacientes más jóvenes (la SLP para A-AVD fue de 67.1 % para los mayores de 60 años vs 84.3 % para los pacientes más jóvenes), seguía observándose la ventaja en SLP entre A-AVD vs AVBD también en el subgrupo de pacientes mayores (67.1 % para A-AVD en mayores de 60 años vs 61.6 % para el ABVD). En cuanto a la toxicidad, la neuropatía periférica fue el evento adverso más significativo en la rama experimental al sumar los efectos del brentuximab vedotin y la vinblastina. No obstante el grupo de pacientes mayores de 60 años no mostró un perfil de seguridad diferente al de los pacientes jóvenes, lo cual probablemente dependa

del buen estado funcional de dichos pacientes para poder ser admitidos en el ensayo clínico⁽³⁴⁾.

El grupo alemán ha publicado recientemente los resultados del estudio HD 21 donde compara en un diseño randomizado el BEACOPP escalado con el BrECADD, una adaptación del mismo que incorpora al Brentuximab reemplazando a la bleomicina y a la vincristina, agrega dacarbazina que reemplaza a la procarbazona a fin de disminuir la toxicidad gonadal, y modifica los 14 días de prednisona por 4 dosis de dexametasona. El estudio diseñado para estadios avanzados del LHc (estadios II B X o con enfermedad extranodal, III y IV), excluyó inicialmente a los pacientes mayores de 60 años⁽³⁵⁾. No obstante, recientemente se presentaron los resultados obtenidos en un subgrupo seleccionado de pacientes mayores, con muy buen estado funcional, que fueron tratados con el esquema BrECADD, siendo los mismos similares al de los pacientes jóvenes.

Otros intentos incluyen el estudio clínico para pacientes mayores unfit, con cuatro cohortes de pacientes que recibieron brentuximab en monoterapia vs en combinación con dacarbazina, bendamustina o nivolumab. Si bien todas las cohortes mostraron muy buenas tasas de RC y respuestas globales, la rama de brentuximab + bendamustina fue cerrada prematuramente por toxicidad, siendo los resultados más favorables en términos de SLP para la cohorte de brentuximab + dacarbazina y la de brentuximab + nivolumab^(36,37).

No puede dejar de mencionarse el estudio randomizado del SWOG que comparó, en primera línea de tratamiento, en pacientes con estadios avanzados de LH, el Brentuximab Vedotin-AVD vs Nivolumab-AVD⁽³⁸⁾. Si bien el seguimiento del estudio es aún corto, los resultados en el subgrupo de 97 pacientes mayores de 60 años que fueron incluidos (10 % del total de los pacientes), mostraron diferencias en término de SLP al año, con ventaja para la rama de Nivolumab-AVD (SLP de 93 % para la rama de Nivo-AVD vs 64 % para la rama de A-AVD). En cuanto a los datos de seguridad, la rama de Nivo-AVD mostró menores tasas de infecciones, neuropatía periférica, discontinuación del tratamiento y muerte. Sólo hubo una tasa similar de efectos inmunomediados (neumonitis), con excepción de la disfunción tiroidea que fue más frecuente en la rama de Nivo-AVD⁽³⁹⁾.

Por último, se hayan en investigación otras combi-

naciones que intentan prescindir de la quimioterapia, como por ejemplo el esquema NIVINIHO del grupo francés para ancianos frágiles con un período de inducción de tres meses con monoterapia con 6 dosis de Nivolumab seguida de un PET interino. Los pacientes con PET interino negativo continúan con una consolidación de 9 meses (18 dosis) de monoterapia con nivolumab, mientras que los pacientes con PET interino positivo agregan vinblastina al tratamiento con el inhibidor del check point⁽⁴⁰⁾.

Otro protocolo en marcha combina una prefase de dos dosis de Brentuximab vedotin + una dosis de Pembrolizumab, seguidas de un PET interino. Los pacientes “no-fit” continúan con la misma combinación, mientras que los pacientes más aptos agregan 6 cursos de AVD. El estudio define a los pacientes “no-fit” cuando presentan alguna de las siguientes características: score de CIRS mayor de 10, estado funcional de 3 o mayor, fracción de eyección ventricular menor del 40 %, pérdida de una o más de las actividades de la vida diaria o pérdida de dos o más de las actividades instrumentales de la vida diaria.

En marcha se encuentran estudios que incluyen el Tislelizumab (un nuevo anticuerpo monoclonal anti PD1) en primera línea de tratamiento para pacientes de edad avanzada, con una fase inicial en monoterapia seguida por un número variable de ciclos de AVD + Tislelizumab y/o radioterapia, de acuerdo a los resultados del PET interino (estudio RATIFY del grupo inglés)⁽⁴¹⁾.

Resumen de las recomendaciones

El tratamiento del LH en el adulto mayor debe incluir en primer lugar una evaluación geriátrica integral pre tratamiento, con especial atención a las comorbilidades y la pérdida de las actividades de la vida diaria y/o de las actividades instrumentales de la vida diaria. El grupo británico sugiere incluso la posibilidad de administrar una prefase con corticoides con o sin monoterapia con Brentuximab vedotin o vinblastina.

Este mismo grupo sugiere elegir el esquema de tratamiento en base a cuál sea la respuesta a los siguientes interrogantes:

1. **Es el paciente apto para bleomicina?** En caso afirmativo, no deberían administrarse más de dos ciclos si el paciente tiene entre 60 y 70 años y no debería ser aplicada en mayores de 70 años.
2. **Es el paciente apto para recibir ABVD?** En caso

afirmativo la elección sería ABVD o BV-AVD. Como opciones no aprobadas en nuestro medio, a la fecha de redacción del presente trabajo, también se podría mencionar al Nivo-AVD y el esquema secuencial de Evens de BV-AVD-BV. En casos extremadamente seleccionados de adultos mayores absolutamente “fit” con enfermedad avanzada y factores de muy mal pronóstico, se podría considerar el BrECADD, asumiendo el riesgo de una toxicidad mayor.

3. El paciente puede recibir antraciclinas pero no es lo suficientemente “fit” para las dosis del ABVD?

En ese caso las posibilidades podrían ser el ACO-PP y como alternativas no aprobadas BV-Nivo o BV-Dacarbazina.

4. Tiene el paciente contraindicaciones absolutas para el tratamiento con antraciclinas? En ese caso, podría ser candidato a BV-Nivo, BV-Dacarbazina (ambos no aprobados) o esquemas de poli quimioterapia como el de clorambucilo, vinblastina, procarbazona y prednisona o el antiguo COPP.

Comentarios finales

- Los adultos mayores con diagnóstico de LH representan el 20 % de los pacientes con LH y constituyen una población heterogénea.

- Se trata de una enfermedad diferente al LH de los pacientes jóvenes, tanto desde el punto de vista biológico, como clínico y patológico, siendo la toxicidad del tratamiento (especialmente por bleomicina) y las comorbilidades los principales factores asociados a la mala evolución.
- Es imprescindible una medición objetiva de la aptitud del paciente a través de una evaluación geriátrica integral.
- La intención del tratamiento debe ser curativa, tratando en lo posible de no excluir las antraciclinas.
- Se deben incluir medidas de sostén como la profilaxis para infecciones por *Pneumocystis jirovecii* y herpes, además de la profilaxis de la neutropenia con factores estimulantes de colonias.
- Deberían diseñarse protocolos para esta población particular teniendo en cuenta la inmunosenescencia, la asociación con el virus de Epstein Barr, y considerar cierto grado de “flexibilidad” de la vida real.
- Por último, y no menos importante, se deben discutir con el paciente las diversas alternativas, y tener en cuenta qué es lo que espera el paciente: si ello es una SLP prolongada, una buena SG o quizás sólo un tratamiento que asegure menores efectos adversos a fin de evitar internaciones.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Takeda y Biosidus por concepto de conferencias y por parte de Abbvie y Janssen por concepto de asesorías en las que ha participado.

References

1. Pawelec G. Age and Immunity: What is “immunosenescence”. *Exp Gerontol* 2018; 105: 4-9.
2. Schmauck-Medina T, Moliere A, Lautrup S et al. Nee hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging* 2022; 14 (16): 6829-6839.
3. Sarkozy C, Salles G, Falandry C. The biology of aging and lymphoma: a complex interplay. *Current Oncology Reports*, 2015. Springer.
4. Falandry C, Sarkozy C, Salles G. The Biologic Interconnections Between Aging and Lymphoma. *Geriatric Oncology*, 2020. Springer.
5. Mancuso S, Carlisi M, Santoro M, et al. Immunosenescence and Lymphomagenesis. *Immun & Ageing*, 2018; 15:22.
6. Cómo envejecer bien en Latinoamérica?. Organización Banco Mundial, 2016.
7. Corujo Rodríguez E, Guzmán Pérez Hernández D. Cambios más relevantes y peculiaridades de las enfermedades en el anciano. En *Tratado de Geriatria para Residentes*. 2006. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología.
8. O’Hanlon S, O’Donovan A, Cree A. Geriatric Oncology: assessing the needs of older people with cancer. *Br J Hosp Med* 2019; 80 (5); 252-257.
9. Jauregui J, Rubin R. Fragilidad en el adulto mayor. *Revi. Hosp Ital.B.Aires*, 2012; 32: 110-115.
10. Balducci L, Carreca I. Supportive care of the older

- cancer patient. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 48: S65-S70.
11. Balducci L. Geriatric Oncology. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 46: 211-220.
 12. Björkholm M, Svedmyr E, Sjöberg J. How we treat elderly patients with Hodgkin lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23 (5): 421-428.
 13. Barrett A, Collins G. Older patients with Hodgkin Lymphoma: Walking the tightrope of efficacy and toxicity. *Frontiers in Oncol* 2023. [https://doi: 10.3389/fonc.2022.1017787](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1017787).
 14. Engert A, Ballova V, Haverkamp H et al. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group. *J of Clin Oncol* 2005; 23 (22). <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.080>.
 15. Alig S, Esfahani S, Garofalo A et al. Distinct Hodgkin lymphoma subtypes identified by noninvasive genomic profiling. *Hematol Oncol* 2023. http://doi.org/10.1002/hon.3163_60.
 16. Rossi C, Boegeholz J, Alig S et al. Distinct circulating genomic features of classical Hodgkin lymphoma of older adults. *Blood* 2023. Poster ASH Meeting.
 17. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Eng J Med* 1998; 339 (21): 1506-1514.
 18. Thyss A, Saada E, Gastaud L, et al. Hodgkin's Lymphoma in Older Patients: an Orphan Disease?. *Meditt J Hematol Infect Dis* 2014; 6 (1): e2014050.
 19. Ligia S, Manfredi Assanto G, Soriano T et al. Geriatric Fitness and Real-Life Outcomes in Elderly Patients with Hodgkin's Lymphoma. Poster 1081. EHA Congress 2024.
 20. Wästerlid T, Oren Gradel K, Eloranta S et al. Clinical Characteristics and outcome among 2347 patient aged 85 years with major lymphoma subtypes: a Nordic Lymphoma Group Study. *Br J Hematol* 2021; 192 (3): 551-559.
 21. Eich H, Diehl V, Görgen H et al. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved. Field Radiotherapy in Patients with Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial. *J Clin Oncol* 2010; 27. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.8018>.
 22. Evens A, Hong F, Gordon L, et al. The efficacy and tolerability of ABVD and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol* 2013; 161: 76.86.
 23. Andersen M, Kamper P, d'Amore A, et al. The incidence of bleomycin induced lung toxicity is increased in Hodgkin lymphoma patients over 45 years exposed to granulocytic-colony stimulating growth factor. *Leukemia & Lymphoma* 2019; 4: 927.933.
 24. Böl B, Goergen H, Behringer K et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD 10 and HD 13 trials. *Blood* 2016; 127: 2189-2192.
 25. Barrett A, Shah N, Collins G, et al. Educational Book, EHA 2024.
 26. Weekes C, Vose J, Lynch J et al. Hodgkin's Disease in the Elderly: Improved Treatment Outcome with a Doxorubicin-Containing Regimen. *J Clin Oncol* 2002; 20 (4). <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.4.1087>.
 27. Wilson M, Haynes E, Parsons K et al. "ACOPP" chemotherapy for older and less fit patients with Hodgkin lymphoma. A multicentre, retrospective study. *Br J Haem* 2023, <https://doi.org/10.1111/bjh.18947>.
 28. Levis A, Anselmo AP, Ambrosetti A, et al. VEPEMB in elderly Hodgkin's lymphoma patients. Results from an Intergruppo Italiano Linfomi (IIL) study. *Ann Oncol* 2004; 15 (1): 123-128.
 29. Proctor S, Wilkinson J, Jones G et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood* 2012; 119 (25): 6005-6015.
 30. Forero Torres A, Holkova B, Goldschmidt J et al. Phase 2 study of frontline brentuximab vedotin monotherapy in Hodgkin lymphoma patients aged 60 years and older. *Blood* 2015; 126 (26): 2798-2804.
 31. Gibb A, Pirrie S, Linton K et al. Results of a UK National Cancer Research Institute Phase II study of brentuximab vedotin using a response-adapted design in the first-line treatment of patients with classical Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or comorbidity (BREVITY). *B Jour Haem* 2020, <https://doi.org/10.1111/bjh.17073>.
 32. Evens A, Advani Rm Henowski I, et al. Multicenter Phase II Study of Sequential Brentuximab Vedotin and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy for Older Patients with Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2018; 36 (30). <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.79.0139>.
 33. Ansell S, Straus D, Connors J et al. Seven-year overall survival analysis from ECHELON-1 study of A-AVD


- vs ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2024; 42 (16). <https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16.suppl.7053>.
34. Evens A, Connors J, Younes A, et al. Older patients (aged 60 years) with previously untreated advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: a detailed analysis from the phase III ECHELON 1 study. *Hematologica* 2022; 107 (5) <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278438>.
 35. Borchmann P, Ferdinanduis J, Schneider G et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guides BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD 21): a randomized, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2024; 404: 341-352.
 36. Yasenck C, Bordoni R, Patel-Donnelly D et al. Brentuximab Vedotin in Frontline Therapy of Hodgkin Lymphoma in Patients with Significant Comorbidities Ineligible for Standard Chemotherapy (SGN35-015 Part E). 2023. Poster 624. 65th ASH Meeting.
 37. Friedberg J, Forero Torres A, Bordoni R et al. Frontline brentuximab vedotin in combination with dacarbazine or bendamustine in patients aged 60 years with HL. *Blood* 2017; 130 (26): 2829-2837.
 38. Herrera A, Le Blanc ML, Castellino S, et al. SWOG S1826, a randomized study of Nivolumab (N)-AVD versus brentuximab vedotin (BV)-AVD in advanced stage (AS) classic Hodgkin lymphoma (HL). *New Eng Jour Med* 2024; 391 (15): 1379-1389.
 39. Rutherford S, Li H, Herrera A et al. Nivolumab-AVD is Better Tolerated and Improves Progression-Free Survival Compared to Bv-AVD in Older Patients (Aged 60 years) with advanced Stage Hodgkin Lymphoma Enrolled on SWOG S 1826. 2023. Oral Presentation ASH Meeting.
 40. Lazarovici J, Amorin S, Bouabdallah K et al. Nivolumab First-Line Therapy for Elderly, Frail Hodgkin Lymphoma Patients: Niviniho, a Lysa Phase II Study. *Blood* 2021; 138 (Sup 1): 232.
 41. Estudio RATiFY, NCT 05627115. Response Adapted Incorporation of Tislelizumab into the Front-line treatment of older patients with Hodgkin Lymphoma.



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 de Hodgkin recaído/refractario

Relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma

M. Silvana Cugliari 

Instituto de Oncología a Ángel H. Roffo-UBA. Buenos Aires; Argentina.

silvanacugliari@gmail.com



**PERSONALIZANDO
EL TRATAMIENTO
DEL LINFOMA
DE HODGKIN**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 42-46
Diciembre 2024

Palabras claves: Linfoma de Hodgkin, recaído/refractario, brentuximab, pembrolizumab, nivolumab, inhibidor de puntos de control, anti PD-1.

Keywords: Hodgkin lymphoma, relapsed/refractory, brentuximab, pembrolizumab, nivolumab, check-point inhibitor, anti PD-1.

El Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) es una entidad que, en general, responde favorablemente a los tratamientos con quimioterapia combinada basados en ABVD. En la era moderna, la mayoría de los pacientes con LHc se curan, sin embargo, hasta el 30% de los pacientes con estadios avanzados y hasta el 5-10% de los pacientes con enfermedad temprana, experimentan recaída.

El riesgo de recaída a 5 años además, es superior para aquellos pacientes con estadios avanzados y score pronóstico internacional (IPS) de alto riesgo (IPS \geq 4) comparado con aquellos de score bajo (IPS \leq 3). Sin embargo, en aquellos pacientes con estadios avanzados que no experimentaron eventos a 2 años del diagnóstico, el riesgo de recaída disminuye considerablemente, asemejándose al de los pacientes con estadio localizado⁽¹⁾.

En este resumen se detallarán las opciones terapéuticas disponibles en los diferentes escenarios en

Linfoma de Hodgkin recaído o refractario (LHRR) luego de la primera línea de tratamiento:

- 1) Paciente elegible para trasplante autólogo de médula ósea.
- 2) Paciente no elegible para trasplante autólogo de médula ósea.

Y por último se mencionará algunas opciones que aún se encuentran en etapas iniciales de investigación pero impresionan favorecer la evolución de los pacientes con LHRR.

1) Paciente elegible para trasplante autólogo de médula ósea (Rescate, Consolidación y recaída post TAMO):

RESCATE: El estándar de tratamiento para pacientes jóvenes y con buen estado clínico es la quimioterapia convencional y en caso de quimiosensibilidad, la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO). Se estima que esta estrategia puede

rescatar y curar casi al 50% de los pacientes elegibles, incluso a aquellos de alto riesgo.

El diagnóstico de recaída debería ser confirmado con nueva biopsia, de acuerdo a algunos autores. Sin embargo, otras publicaciones lo consideran solo en caso de que el diagnóstico inicial sea ambiguo o no concluyente, o cuando la recaída es tardía (3 a 5 años de la terapia inicial) o se sospecha otro diagnóstico. Sin embargo para la mayoría de los casos (progresión radiológica clara bajo tratamiento o recaída precoz en sitios previamente comprometidos), el riesgo de complicaciones o la demora asociados a una nueva biopsia, podrían no estar justificadas.

La elección de la quimioterapia de rescate debería basarse en su eficacia, su toxicidad y su potencial perjuicio en la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. A pesar de que varios artículos han demostrado resultados favorables con esquemas de rescate en LHRR, no hay comparaciones directas de estas estrategias y por ello, no hay consenso acerca de cual es el “patrón de oro” en la segunda línea de quimioterapia⁽²⁾. En la tabla 1, se resumen los resultados en eficacia de los esquemas mas utilizados.

En los últimos años, la incorporación de Brentuximab Vedotin (BV) a las diferentes etapas del tratamiento en pacientes con LHc ha reportado resultados superiores. La adición de BV al tratamiento de rescate de candidatos a TAMO (no aprobada en nuestro medio), fue evaluada en estudios fase 2, es decir, sin comparación directa entre los diferentes tratamientos. En la tabla 2, se detallan los resultados de algunos de esos estudios incorporando BV previo al TAMO.

También la investigación con inhibidores de puntos de control (IPC) en la segunda línea de tratamiento asociado a BV o a quimioterapia (no aprobado en nuestro medio) ha demostrado resultados favorables en estudios preliminares. Se detallan en la tabla 3 los que adicionan Nivolumab (N) o Pembrolizumab (P) previo a TAMO.

Varios estudios recientes también sugieren que los IPC pueden sensibilizar el LHc a la quimioterapia citotóxica subsiguiente, proveyendo así la base racional para la utilización mas temprana de estos agentes previo al TAMO. También es útil conocer las toxicidades potenciales post TAMO cuando estos

Tabla 1. Esquemas de quimioterapia convencional mas utilizados en segunda línea para pacientes con LHRR elegibles para TAMO. Pts: número de pacientes, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, RG: respuestas globales.

Regimen	Pts	RC (%)	RP(%)	RG(%)
ICE	65	26	59	85
DHAP	102	21	68	89
GDP	23	17	52	69
GVD	91	19	51	70
IEV	51	76	-	84
MINE	157	-	-	75
BEGEV	59	73	-	83

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia convencional mas BV en segunda línea para pacientes con LHRR elegibles para TAMO. Pts: número de pacientes, RC: respuesta completa, RG: respuestas globales.

Regimen	Pts	RG (%)	RC por ET(%)	RG(%)
BV+ICE sec	37	89	65	85
BV+ICE aum	45	96	76	89
BV+Benda	55	93	74	69
BV+ESHAP	66	96	70	70
BV+ICE con	16	94	69	84
MINE	157	-	-	75
BEGEV	59	73	-	83

Tabla 3. Esquemas de segunda línea con IPC para pacientes con LHRR elegibles para TAMO. Pts: número de pacientes, RC: respuesta completa, SLP(t): sobrevida libre de progresión para la cohorte total. SLP(T): sobrevida libre de progresión en la subpoblación que prosigue a TAMO, Seg: seguimiento.

Regimen	Fase	Pts	RC(%)	SLP (t)	SLP (T)	Seg
N+BV	1/2	93	67	77% 3a	91% 3a	34m
N+ICE	2	37	91	72% 2a	94% 2a	31m
P+ICE	2	42	87	87% 2a	NR	24m
P+GVD	2	39	95	95% 1a	100% 1a	14m

agentes se utilizan previo al trasplante: estudios recientes de pacientes que fueron trasplantados luego de la utilización de un IPC han identificado un cuadro denominado “síndrome de engraftment” caracterizado por fiebre, rash, colitis, transaminasas elevadas y/o infiltrados pulmonares coincidiendo con el engraftment de neutrófilos. Aunque su incidencia es variable en los diferentes estudios retrospectivos que la han estimado y los factores de riesgo aún no han sido determinados, es importante considerarla y realizar vigilancia de esta potencial toxicidad en pacientes que son trasplantados luego de recibir IPC^(3,8).

Otros datos que avalan el beneficio del uso de IPC previo al TAMO provienen de 2 estudios retrospectivos: en el primero de Stanford, que comparó la evolución de 183 pacientes entre 2011 y 2020, con una mediana de seguimiento de 4 años, la sobrevida libre de progresión (SLP) fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron un IPC comparado con una quimioterapia basada en platino (91% vs. 66%, $p = 0.026$). Similares resultados fueron observados en un estudio multicéntrico de 936 pacientes de EEUU y se demostró una SLP superior con terapias que incluían un IPC versus otras terapias de rescate.

A pesar de la información presentada, donde el tratamiento con BV o IPC presentan resultados prometedores en el escenario de pacientes con LHRR, debemos tener en cuenta que esos datos ameritan ser utilizados como generadores de nuevas hipótesis y ser validados en estudios prospectivos randomizados. Por ello, el estándar actual de tratamiento en LHRR continúa siendo la QT convencional de rescate y TAMO en caso de quimiosensibilidad.

CONSOLIDACIÓN: Incluso aquellos pacientes que son quimiosensibles a la terapia de rescate y posteriormente trasplantados, pueden recaer o progresar luego del TAMO, especialmente aquellos que recayeron tempranamente luego de la primera línea

(primeros 12 meses), aquellos refractarios y aquellos que recayeron con compromiso extranodal pre TAMO. En este grupo de pacientes con alto riesgo de recaída post TAMO, el estudio AETHERA, demostró con un seguimiento a 5 años, que BV durante 16 ciclos, debe ser considerado un estándar de tratamiento (consolidación) ya que los pacientes asignados a este tratamiento reportaron una tasa de SLP a 5 años del 59% vs 41% con placebo (HR, 0.521). Es importante considerar que los pacientes incluidos en este estudio no habían sido expuestos previamente a BV⁽⁴⁾.

Tanto P como N han demostrado eficacia como tratamiento de mantenimiento post TAMO en estudios fase 2 (a 18 meses, SLP 82% y SG 100% con P y a 6 meses SLP 92% y SG 100% para N). También la combinación de BV+N demostró resultados favorables en un estudio fase 2 de Herrera y col., con SLP de 94% a 18 meses.

Sin embargo la toxicidad reportada fue significativa (53% de neuropatía periférica, 29% requirieron corticoides por un evento adverso inmunomediado y un 24% que discontinuó tratamiento luego de una mediana de 4 ciclos). Cabe destacar que en este estudio el 51% de los pacientes habían tenido exposición previa a BV y 42% a un IPC, lo que sugiere que haber recibido previamente estos tratamientos, no atenúa su eficacia en el escenario post trasplante.

RECAÍDA POST TAMO: La recaída post TAMO es un escenario con evolución generalmente desfavorable. En el caso improbable de una recaída localizada, puede considerarse la radioterapia y en el caso de recaídas sistemáticas, se recomienda el uso de BV o IPC si no fueron utilizados previamente o si fueron utilizados y hubo respuesta favorable. En caso de RC o RP, si el paciente es joven, físicamente apto y cuenta con un donante histoiéntico, debería ser considerado para un trasplante alogénico. Una necesidad insatisfecha mayor, es la de los pacientes denominados “triple refractarios” (refractarios a TAMO,

BV e ICP), los cuales idealmente deberían enrolarse en un ensayo clínico, ya que a la fecha las opciones disponibles (gemcitabine, bendamustina, lenalidomida o everolimus) ofrecen resultados limitados.

2) Los pacientes inelegibles para TAMO

No todos los pacientes son candidatos o pueden beneficiarse con el trasplante. Los pacientes adultos mayores sometidos a TAMO tienen mayor mortalidad relacionada al procedimiento y comúnmente, una sobrevida libre de evento inferior cuando se compara con pacientes jóvenes. La edad avanzada, el estado clínico no apto o las comorbilidades pueden determinar la condición de “no elegible para trasplante” de un paciente con LHRR. Además, los pacientes refractarios primarios o que fallaron en obtener respuesta a la quimioterapia de rescate, son considerados “inelegibles” para TAMO en algunos ensayos clínicos, condición que podría ser revertida en caso de respuesta a agentes inmunoterápicos como BV y IPC. La recomendación terapéutica, en este escenario, es incorporar alguno de estos agentes si no han sido recibidos previamente: se cuenta con evidencia fase 2 de BV monoterapia (RC 34%, manteniéndose un 38% de ellos en remisión a 5 años), fase 2 con P monoterapia (estudio Keynote 087 Cohorte 2) y comparativa entre BV y P (Keynote 204) donde P demostró mayores respuestas globales (65.6% vs. 54.2%), una mediana de SLP más larga (13.2 vs. 8.3 meses) y una mejor calidad de vida⁽⁵⁻⁷⁾.

3) Nuevas estrategias

Las células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS) evaden la respuesta inmune a través de varios mecanismos, lo que constituye el sello biológico distintivo del LHc. Algunos de esos mecanismos son:

- La expresión de ligandos PD-1 y otros puntos de control inmunes en las células de HRS y del microambiente tumoral.
- La regulación en menos de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, lo que deteriora la presentación de antígenos a las células T y
- la síntesis de citoquinas y quemoquinas para mantener un microambiente inmunosupresor⁽³⁾.

El conocimiento de esta compleja interacción ha dado lugar al desarrollo de nuevas drogas inmunoterápicos aún en fase preliminar de investigación. Se mencionan algunos ejemplos:

a) Anticuerpos (Ac) anti CTLA4: Además de las

células T PD-1+ en el microambiente tumoral se encuentran células T CTLA4+ muy cercanas a las células tumorales. Las células de HRS son CD86+ (ligando del CTLA4) al igual que algunos macrófagos, lo que sugiere una interacción CD86/CTLA4 en el mecanismo de evasión inmune tumoral. Ipilimumab, un anticuerpo anti CTLA4, está siendo evaluado en combinación con IPC.

- b) Ac anti LAG3 o TIM3: Estos targets se expresan en células exhaustas del microambiente. Favezelimab y AZD7789 están siendo estudiados en pacientes con LHRR a 2 o más líneas.
- c) Ac biespecíficos anti CD30/CD16A: AFM13 se une a los macrófagos y células NK CD16+ activándolos para facilitar la eliminación de las células tumorales CD30+. Presenta resultados modestos en monoterapia y prometedores en combinación con otros agentes.
- d) Ac anti CD25: Camidanlumab tesirine, Ac anti CD 25, tiene 2 mecanismos de acción: citotoxicidad directa de células tumorales CD25+ y depleción de las células T regulatorias (inmunosupresoras) del microambiente tumoral.
- e) Ac anti TIGIT: Los TIGIT son receptores de puntos de seguridad inmunes que regulan negativamente la función de las células T y NK. Se evalúa la sinergia de Ac anti TIGIT en combinación con BV.
- f) Terapias CAR-T autólogas y alogénicas: en LHc la eficacia reportada es más modesta que en linfomas No Hodgkin (Estudio RELY-30: RG 72% y RC 59% pero de corta duración, con SLP a 1 año de 36%). Las alogénicas (preparadas y listas para su uso) cuentan con una modificación de las células T específicas de EBV (CD30.CAR EBVSTs) lo que disminuye el riesgo de enfermedad injerto versus huésped.

En la Tabla 4 se presentan algunos nuevos enfoques inmunoterápicos para LHRR.

Conclusiones: el panorama de tratamiento del LHRR ha evolucionado en la última década con numerosas opciones aprobadas y en estudio, tanto para el rescate de los pacientes elegibles y no elegibles para TAMO, como para aquellos que ameritan una consolidación post TAMO o recaen luego del mismo. A pesar de que se han demostrado resultados superadores con la incorporación de BV y/o IPC en el escenario pretrasplante, el estándar de tratamiento

Tabla 4. Nuevos enfoques inmunoterápicos en LHRR. (Modificada y traducida de Randall, M and Spinner M. *Cancers* 2023, 15, 4509).

	Fase	RG	RC	Cita
Pembro+Favezelimab	1/2	80	33	Lavie, HemOnc. 2023
Pembro+Vorinostat	1	72	34	Mei, Blood 2023
Nivo+Ipilimumab	1	74	23	Armand, Leukemia 2021
Nivo+Ipilimumab+BV	1/2	82	73	Diefenbach, Lancet H 2020
Nivo+Lenalidomida	1/2	70	30	Bond, HemOnc.2023
Nivo+Ibrutinib	2	52	29	Hanel, Cancers2023
Nivo+Ruxolitinib	1/2	42	26	Bachanova, HemOnc2023
Camrelizumab+Decitabine	2	95	71	Nie, JCO 2019
Camidanlumab	1	71	42	Hamadani, Lancet H 2021
Camidanlumab	2	70	33	Carlo-Stella, Hemasphere2022
CD30 CART (RELY)	1/2	72	59	Ramos, JCO2020
CD30 CART (CHARIOT)	2	73	60	Ahmed, Blood2022

(para pacientes elegibles) continúa siendo la quimioterapia convencional de rescate y en caso de quimiosensibilidad, la consolidación con TAMO. Probablemente, en un futuro próximo, se consideren estrategias más efectivas aún en primera línea,

lo que no solo disminuirá el número de pacientes recaídos, sino también modificará su secuenciación terapéutica y requerirá de un mayor conocimiento de los mecanismos de acción y del perfil de toxicidad de los agentes nuevos inmunoterápicos.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Beigene, Janssen, Raffo y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Sanofi por concepto de fondos de investigación en los que ha participado.

References


- Hapgood G. et al, JCO 2016 34:21, 2493-2500.
- Kuruvilla J., Keating A. and Crump M. Blood (2011) 117 (16): 4208–4217.
- Randall, M and Spinner M. *Cancers* 2023, 15, 4509.
- Moskowitz C, et al. Blood (2018) 132 (25): 2639–2642.
- Chen R, et al Blood (2016) 128 (12): 1562-1566.
- Zinzani P, et el, Presented at ASH 2019; abs 624.
- Kuruvilla et al. Lancet Oncol 2021; 22: 512–24.
- Saba R, et al. Presented at Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ASCT and CIBMTR, Salt Lake City, UT, USA, 25 April 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.

Seguimiento a largo plazo de pacientes con Linfoma de Hodgkin

Long-term follow-up of patients with Hodgkin lymphoma

María Orlova 

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina.

maria.orlova@hospitalitaliano.org.ar



**PERSONALIZANDO
EL TRATAMIENTO
DEL LINFOMA
DE HODGKIN**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{ta} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 47-55
Diciembre 2024

Palabras claves: segundas neoplasias, radioterapia, linfoma de Hodgkin.

Keywords: second malignancy, radiotherapy, Hodgkin lymphoma.

Resumen

Este artículo revisa el seguimiento a largo plazo de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH), analizando las complicaciones y comorbilidades que pueden desarrollarse a raíz del tratamiento. El LH es un cáncer frecuente en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 19 años, y su tratamiento ha sido un "éxito" en términos de supervivencia, con una tasa de supervivencia a cinco años superior al 80%. Sin embargo, los tratamientos pueden tener efectos secundarios significativos, como el desarrollo de neoplasias secundarias y enfermedades cardiovasculares a largo plazo. Para 2040, se espera un aumento del 30% en los casos de LH debido al envejecimiento de la población, y posiblemente un incremento mayor si la incidencia anual continúa subiendo. Por ende resulta sumamente

relevante conocer no solo las opciones terapéuticas para estos pacientes, sino también el seguimiento de los mismos. Las guías internacionales los primeros 5 años recomiendan un seguimiento basado en historia clínica, examen físico y criterio médico, limitando el uso de PET/TC solo a sospechas de recaídas debido a la posibilidad de falsos positivos. En cuanto al seguimiento a largo plazo, las recomendaciones de la NCCN y el Children's Oncology Group sugieren controles regulares para detectar neoplasias secundarias y monitoreo cardiovascular, con especial atención a los cánceres de mama, colon, pulmón y piel. Estas recomendaciones subrayan la importancia del control de factores de riesgo convencionales y un estilo de vida saludable para reducir la carga de enfermedades secundarias en estos pacientes.

Summary

This article reviews the long-term follow-up of patients with Hodgkin lymphoma (HL), analyzing the complications and comorbidities that may develop as a result of treatment. HL is a common cancer among adolescents and young adults aged 15 to 19, and its treatment has been a "success" in terms of survival, with a five-year survival rate exceeding 80%. However, treatments can have significant side effects, such as the development of secondary neoplasms and long-term cardiovascular diseases. By 2040, a 30% increase in HL cases is expected due to population aging, with a potentially greater rise if the annual incidence continues to grow. Therefore, it is highly relevant to understand not only the therapeutic options for these patients but also their long-term follow-up. For the first five years, international guidelines recommend a follow-up based on medical history, physical examination, and clinical judgment, limiting the use of PET/CT to suspected relapses due to the possibility of false positives. For long-term follow-up, the NCCN and the Children's Oncology Group guidelines suggest regular screenings to detect secondary neoplasms and cardiovascular monitoring, with particular attention to breast, colon, lung, and skin cancers. These recommendations underscore the importance of controlling conventional risk factors and maintaining a healthy lifestyle to reduce the burden of secondary diseases in these patients.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es el cáncer más común en adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 19 años, lo que expone tempranamente a esta población a tratamientos de quimioterapia^(1,2). Con el advenimiento de nuevas terapias, tratamientos adaptados a respuesta y mejoras en el cuidado post quimioterapia la sobrevida de estos pacientes ha mejorado notablemente. Hoy en día la mediana de sobrevida global a 5 años es más del 80%⁽¹⁾.

El tratamiento de LH es uno de los "éxitos" de la medicina "moderna". ¿Cuánto cuesta ese "éxito"? Para introducirnos en el tema vamos empezar presentando un artículo de Huang J y colaboradores que se titula "Incidence, mortality, risk factors and trends of Hodgkin lymphoma: a global analysis of data"⁽³⁾. En el presente estudio destacan que en 2020 fueron diagnosticados un total de 83.087 casos de LH globalmente con una incidencia global de 0.98

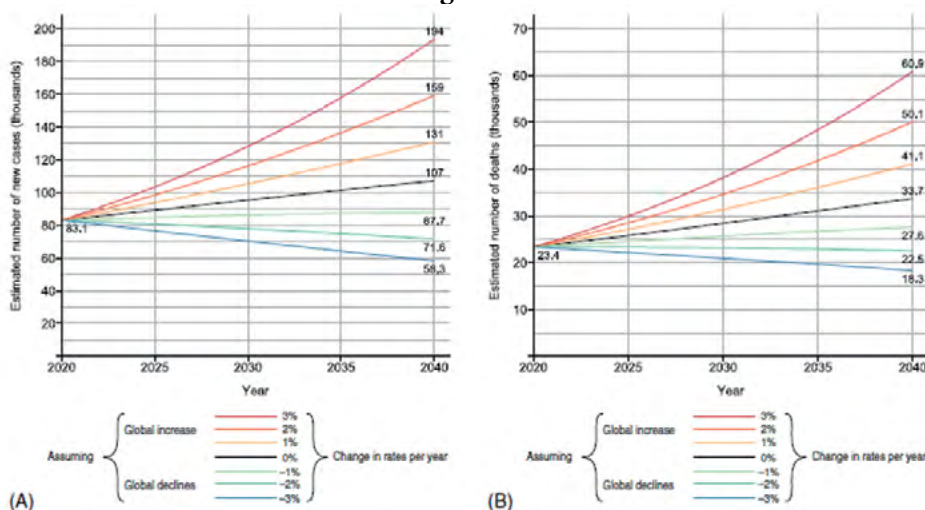
casos por 100.000 personas. La incidencia en países desarrollados fue superior a la incidencia en países en vías de desarrollo, probablemente debido a las técnicas de diagnóstico. Por otro lado, en el mismo año un total de 23.376 muertes fueron reportadas en todo el mundo. La tasa de muerte ajustada por edad fue de 0.26 por 100.000 personas. Se observó una menor diferencia regional en mortalidad que en incidencia. De esta forma evidenciamos que cada año se suma un importante número de pacientes para continuar su seguimiento y eventual tratamiento.

Por otro lado, se predice que el número de casos incidentes de LH aumentará de aproximadamente 83,000 casos a 107,000 casos para 2040 debido a cambios demográficos, asumiendo que las tasas globales en 2020 se mantengan sin cambios, lo que representa un aumento del 30% en la incidencia. Esta proyección se debe exclusivamente al crecimiento y envejecimiento de la población. De lo contrario, si hubiera un aumento anual del 2% en las tasas de incidencia desde 2020 casi duplicaría el total de casos de LH para 2040, mientras que sería necesario un descenso mayor al 1% en la tasa anual entre 2020 y 2040 para mantener el número previsto de casos en 2040 al nivel observado en 2020⁽⁴⁾ (Figura 1). Estos datos ponen en foco lo relevante que es no solo saber tratar bien a estos pacientes con la menor toxicidad posible, sino también conocer bien las pautas de seguimiento tanto a corto como a largo plazo.

Seguimiento los primeros 5 años posterior a la respuesta completa

Según las guías nacionales (Sociedad Argentina de Hematología) e internacionales (NCCN y ESMO) el seguimiento posterior al tratamiento realizado y habiendo logrado la respuesta completa debe basarse principalmente en la triada de una buena anamnesis, examen físico y criterio clínico^(5,6). El PET/TC en el seguimiento deberá realizarse solo ante la sospecha de recaída. Las guías de manera uniforme recomiendan control clínico, examen físico y laboratorio completo (con eritrosedimentación en caso de estar aumentada al diagnóstico): cada 3-6 meses por 1-2 años; luego cada 6 -12 meses los siguientes 3 años y luego anual. El PET/TC no debe ser realizado de forma rutinaria por el riesgo de falsos positivos (20%)⁽⁷⁾. El manejo terapéutico no debe estar influenciado meramente por el PET sino también por los hallazgos clínicos e histológicos.

Figura 1.



Seguimiento a largo plazo de los supervivientes de LH

A pesar de lograr una cura, la expectativa de vida y la calidad de vida de los pacientes con LH es inferior a la población general. La mayoría de los sobrevivientes de LH experimentan uno o más problemas psicosociales y físicos. Distintos órganos son afectados de forma tardía por el tratamiento recibido. Si bien los primeros 10 años la causa más frecuente de muerte entre los pacientes tratados por LH es la propia enfermedad (Figura 2), posterior a ese periodo las segundas neoplasias y enfermedad cardiovascular terminan siendo preponderantes⁽⁸⁾. Por otro lado, la morbilidad en distintas esferas, estudiada y evaluada en menor medida, resulta también muy relevante en la vida de estos pacientes.

Segundas neoplasias:

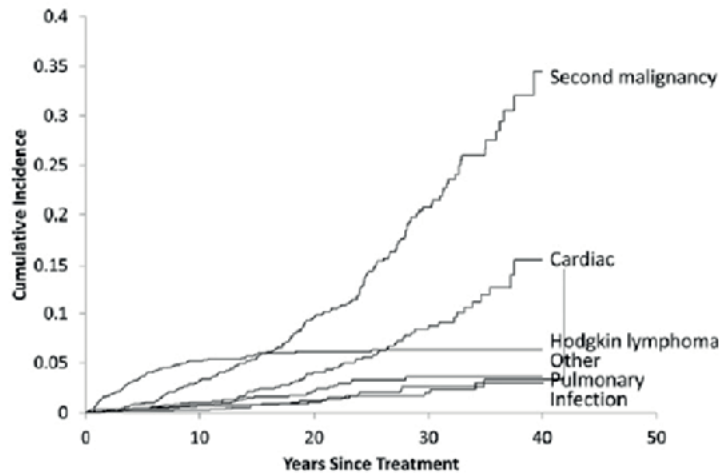
Para comprender el impacto de las segundas neoplasias en los pacientes con LH, en el artículo “Riesgo a largo plazo de segunda malignidad y enfermedad cardiovascular después del tratamiento del linfoma de Hodgkin” de Flora E. van Leeuwen⁽⁹⁾ se utilizó una medida que se llama “exceso de riesgo absoluto” que cuantifica directamente el número adicional de casos de una enfermedad (en este caso, cánceres) que ocurren más allá de la tasa de fondo (la tasa normal en la población general sin LH). Los pacientes con LH presentan por año 85 a 125 cánceres sólidos más que la población control diagnosticados por cada 10.000 personas tratadas por año. Estos son cánceres que no habrían ocurrido en estas personas si no hubieran sido tratadas por LH. De esos cánceres

adicionales, entre 60 y 100 son tumores sólidos. Además el número de cánceres diagnosticados aumenta a medida que van pasando los años a partir del tratamiento. El riesgo relativo estandarizado de tumores sólidos está levemente elevado en el periodo de seguimiento de 1 a 4 años, pero aumenta significativamente entre los 5 y 30 años desde el primer tratamiento. Para varios sitios tumorales (mama, tiroides y esófago) el riesgo en exceso no se hace evidente hasta después de 10 a 15 años de observación⁽¹⁰⁾. Debido al aumento de la incidencia basal de cáncer con la edad, los sobrevivientes a largo plazo experimentan un incremento marcado en las tasas absolutas de riesgo de malignidades sólidas.

Cáncer de mama

La literatura muestra de manera uniforme que las razones de incidencia de varios tumores sólidos aumentan con una menor edad al momento del primer tratamiento. El efecto es más fuerte en el caso del cáncer de mama. Tanto para las neoplasias malignas sólidas de mama como para las no relacionadas con la mama, las tasas de incidencia acumulada de exceso de riesgo aumentan considerablemente con la edad alcanzada, lo que indica una carga creciente de cánceres adicionales con el envejecimiento de los sobrevivientes de LH. Treinta años después del tratamiento, a una edad alcanzada de ≤ 51 años, la incidencia acumulada de cáncer de mama en sobrevivientes tratados antes de los 21 años fue tan alta como 26%, que es similar a la incidencia en portadoras de mutaciones de genes relacionados con el cáncer de mama^(11,12).

Figura 2.
Cumulative Incidence of Cause-Specific Mortality



El riesgo de cáncer de mama está directamente relacionado al uso de la radioterapia en el tratamiento. Para varias neoplasias sólidas (pulmón, mama, estómago y páncreas) se ha demostrado que el riesgo aumenta considerablemente y de forma lineal con dosis más altas de radioterapia. Por ejemplo, en comparación con una dosis de menos de 4 Gy en el sitio afectado de la mama, el riesgo relativo de cáncer de mama aumenta de 4.1 para dosis de 7 a 23 Gy a un incremento de ocho veces para dosis superiores a 40.5 Gy⁽¹³⁾.

El tamaño del campo de radiación es otro factor de riesgo importante para el riesgo de cáncer sólido. En el caso del cáncer de mama, se ha demostrado que volúmenes de radiación más pequeños que el campo en manto se asocian con un riesgo sustancialmente menor, lo cual es relevante considerando los tamaños de campo más reducidos que actualmente se emplean en el tratamiento del LH⁽¹⁴⁾.

Con el advenimiento de mejores técnicas de radioterapia la incidencia de cáncer de mama no disminuyó. No está del todo claro el por qué. En primer lugar, aparentemente los cambios en las políticas de radioterapia no se aplicaron de manera suficientemente amplia como para reducir el riesgo de cáncer de mama. En segundo lugar, la ausencia de una disminución en la incidencia de cáncer de mama podría atribuirse en parte a una detección más temprana del cáncer de mama en mujeres tratadas más recientemente debido a un aumento en el screening. Además, la introducción de quimioterapias menos gonadotóxicas parece haber influido en el riesgo de cáncer de mama. En períodos anteriores,

se utilizaban frecuentemente altas dosis de agentes alquilantes, que a menudo causaban menopausia prematura, lo cual se asocia con un menor riesgo de cáncer de mama relacionado con la radiación⁽¹⁵⁾.

Cáncer de pulmón

Tanto la radioterapia como la quimioterapia con agentes alquilantes contribuyen al riesgo de cáncer de pulmón después del LH. El riesgo de cáncer de pulmón está directamente relacionado con la dosis de radiación, como se mostró en un estudio de casos y controles en el que los pacientes que recibieron una dosis de 30 Gy o más tuvieron un riesgo de cáncer de pulmón 7 a 9 veces mayor en comparación con aquellos que recibieron menos de 5 Gy en la zona del pulmón donde se desarrolló el cáncer ($P < .001$ para la tendencia)⁽¹⁶⁾. De manera similar, se ha demostrado una correlación significativa entre el número de ciclos de quimioterapia con agentes alquilantes para el LH y el riesgo de cáncer de pulmón. El consumo de tabaco contribuye adicionalmente al riesgo de cáncer de pulmón de manera multiplicativa⁽¹⁷⁾. El pronóstico del cáncer de pulmón después del LH es desfavorable, con una supervivencia mediana de menos de un año. Un estudio basado en la población encontró que los casos de cáncer de pulmón después del LH están asociados con una supervivencia global entre un 30% y un 60% menor en comparación con el cáncer de pulmón de novo. No está claro si esto se debe a una biología más agresiva en el cáncer de pulmón relacionado con el tratamiento y/o a opciones de tratamiento más limitadas en sobrevivientes de LH debido a exposiciones previas al tratamiento.

Cánceres gastrointestinales

Pasando a las neoplasias gastrointestinales vemos como de la misma forma hay un patrón aditivo entre la radioterapia y los alquilantes. Las dosis de radiación al estómago de 25 Gy combinadas con la exposición a procarbazona en dosis altas (5600 mg/m²) se asociaron con un aumento de 78 veces en el riesgo de cáncer de estómago⁽¹⁸⁾. El RR de cáncer de páncreas para los pacientes tratados con radiación subdiafragmática (10 Gy en el sitio afectado del páncreas) y más de 6 ciclos de agentes alquilantes, en comparación con los pacientes que no recibieron ninguno de los tratamientos, fue de 17.9⁽¹⁹⁾.

Leucemia

Estudios anteriores mostraron un aumento en el riesgo de leucemia con el uso de quimioterapia MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona), el uso de radioterapia de campo amplio contribuye aún más a este riesgo. El riesgo de leucemia debido a la combinación de quimioterapia con agentes alquilantes y radioterapia se destacó en el ensayo de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) sobre MOPP/ABV (doxorubicina, bleomicina, vinblastina) con o sin radioterapia, en el cual el brazo de terapia de modalidad combinada mostró un resultado de supervivencia significativamente inferior, principalmente debido a muertes por leucemia⁽²⁰⁾.

La quimioterapia moderna con ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) no parece ser leucemogénica. Sin embargo, un mayor riesgo de leucemia es una preocupación con el régimen más agresivo de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, procarbazona y prednisona)⁽²¹⁾.

Un estudio reciente examinó si los pacientes con LH tratados en el período de 1989-2000, cuando se habían introducido tratamientos menos tóxicos, éstos tenían un menor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia maligna en comparación con los pacientes tratados entre 1965 y 1988⁽¹⁵⁾. Aunque la incidencia acumulada de leucemia fue significativamente menor en la era de tratamiento más reciente, no se observó tal disminución en las neoplasias malignas sólidas, aunque se asoció un menor riesgo con volúmenes de RT más pequeños, especialmente en el caso del cáncer de mama. La sorprendente ausencia de una disminución en el riesgo general de neoplasias sólidas se

atribuyó a varios factores, como la implementación más tardía de lo esperado de cambios en la política de RT, el tamizaje de cáncer de mama y las modificaciones en los regímenes de quimioterapia.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la segunda causa de muerte en los sobrevivientes del LH. Los estudios prospectivos de detección demuestran que las anomalías cardiovasculares clínicamente significativas, como la estenosis de las arterias coronarias, la disfunción ventricular, las enfermedades valvulares cardíacas y los defectos de conducción, son muy comunes, incluso en supervivientes asintomáticos^(21,22).

Las ECV inducidas por radiación incluyen enfermedad coronaria, enfermedad valvular cardíaca, disfunción miocárdica, anomalías en la conducción eléctrica y enfermedad pericárdica. La radiación puede dañar el endotelio de los vasos sanguíneos. En las grandes arterias, este daño puede conducir a aterosclerosis acelerada y a un mayor riesgo de estenosis vascular y tromboembolismo⁽²³⁾. Las antraciclinas pueden, dependiendo de la dosis acumulativa, provocar tanto cardiomiopatía aguda como complicaciones cardíacas crónicas (especialmente insuficiencia cardíaca). La cardiotoxicidad causada por las antraciclinas se asocia típicamente con una pérdida de masa miocárdica, lo que conduce a una remodelación cardíaca progresiva y disfunción⁽²⁴⁾.

Los estudios de grandes cohortes de sobrevivientes de LH muestran un aumento de dos a siete veces en el riesgo de muerte cardíaca (principalmente por infarto de miocardio), dependiendo de la edad de los pacientes (un aumento de riesgo mayor para la radioterapia a edades más jóvenes), los regímenes de tratamiento utilizados y el tiempo de seguimiento. Además, se observan tasas de incidencia estandarizadas de tres a seis veces mayores de enfermedad coronaria, enfermedad valvular cardíaca e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados por LH en comparación con la población general, incluso después de un seguimiento a largo plazo. La persistencia de tasas aumentadas durante largos períodos de seguimiento es motivo de preocupación, ya que implica un aumento de incidencia acumulada de exceso de riesgo a lo largo del tiempo debido a la creciente incidencia de ECV con la edad⁽²⁵⁾.

El riesgo de enfermedad coronaria aumenta linealmente con la dosis de radioterapia. Un estudio

de casos y controles sobre cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca después de LH mostró una relación lineal con la dosis media al ventrículo izquierdo (DMVI). En comparación con 0 Gy, las tasas de insuficiencia cardíaca IC después de DMVI de 1-15, 16-20, 21-25 y ≥ 26 Gy fueron de 1.27, 1.65, 3.84 y 4.39, respectivamente ($P < .001$). La quimioterapia con antraciclina aumentó la tasa de IC en un factor de 2.83, sin una interacción significativa con la DMVI. Los riesgos acumulados a 25 años de IC tras DMVI de 0-15 Gy, 16-20 Gy y ≥ 21 Gy fueron de 4.4%, 6.2% y 13.3%, respectivamente, en pacientes tratados sin quimioterapia con antraciclina, y de 11.2%, 15.9% y 32.9%, respectivamente, en pacientes tratados con antraciclina⁽²⁶⁾.

El establecimiento de una clara relación dosis-respuesta para distintas ECV implica riesgos de ECV sustancialmente más bajos para pacientes con LH tratados más recientemente, quienes recibieron radioterapia en sitio o nodo afectado y dosis de radiación más bajas.

Control de factores de riesgo cardiovascular

Recientes estudios muestran riesgos aditivos para la ECV en los pacientes con hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo e hipercolesterolemia.

Dos estudios examinaron los efectos de la falta de actividad física en el riesgo de ECV después de LH. Jones et al. encontraron un menor riesgo de eventos cardíacos relacionados con el tratamiento en sobrevivientes de LH en la infancia que informaron ≥ 9 horas MET hr/semana, lo cual es equivalente a aproximadamente 2 a 2.5 horas de ciclismo o caminata⁽²⁷⁾. Van Nimwegen et al. también mostraron que los pacientes con un alto nivel de actividad física (≥ 4 horas a la semana de caminar, andar en bicicleta o practicar deportes) tenían un riesgo considerablemente menor de desarrollar EC en comparación con los pacientes inactivos (< 1 hora a la semana) ($RR = 0.52$)⁽²⁶⁾.

Estos hallazgos subrayan la importancia del control de los factores de riesgo convencionales de ECV, incluyendo el mantenimiento o la adopción de un estilo de vida saludable después del tratamiento del LH. Los efectos aditivos y supra-aditivos de los factores de riesgo convencionales de ECV y el tratamiento implican que el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los factores de riesgo de ECV pueden reducir sustancialmente el riesgo de enfermedad cardíaca prematura.

Endocrinopatías

Los sobrevivientes de LH pueden desarrollar diversas endocrinopatías después de la terapia. El riesgo de hipotiroidismo es tan alto como un 60% después de la irradiación del cuello. El riesgo parece ser mayor entre los sobrevivientes pediátricos de LH. En un estudio que evaluó la relación entre las dosis de radiación en la glándula tiroidea y el riesgo de hipotiroidismo, se encontró un efecto significativo de dosis-volumen. El riesgo de desarrollar hipotiroidismo fue del 11.5% si el porcentaje de la glándula tiroidea que recibía 30 Gy (V30) era del 62.5% o menor, mientras que el riesgo fue del 70.8% si el V30 de la glándula tiroidea era mayor al 62.5% ($P = .0001$)⁽²⁸⁾. Varios tipos de terapia para el LH pueden resultar en esterilidad, incluida la radioterapia pélvica y la exposición a regímenes de quimioterapia alquilante como MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona), que fue el régimen histórico para el LH. Tanto el BEACOPP escalado como el BEACOPP basal, regímenes desarrollados por el GHSG para pacientes con LH avanzado, están asociados con un riesgo de azoospermia en más del 90% de los pacientes masculinos con LH⁽²⁹⁾. En un estudio, la mitad de las mujeres que recibieron BEACOPP escalado informaron amenorrea continua, y el riesgo se asocia significativamente con enfermedad en estadio avanzado, edad superior a 30 años al tratamiento y falta de uso de anticonceptivos orales durante el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de amenorrea fue menor con el BEACOPP basal. Aunque los regímenes de quimioterapia modernos para el LH, incluidos ABVD y Stanford V, no parecen afectar la fertilidad del paciente^(29,30), en pacientes con enfermedad recaída o refractaria, la terapia de salvataje estará asociada con un riesgo significativo de pérdida de fertilidad. Por lo tanto, se debe discutir la preservación de la fertilidad con todos los pacientes en edad fértil y se deben ofrecer opciones de referencia a endocrinología reproductiva y criopreservación de semen o óvulos a los pacientes según corresponda.

Recomendaciones de seguimiento a largo plazo de los supervivientes de LH

Ya pasando a las recomendaciones del seguimiento, presentamos acá las recomendaciones de la NCCN⁽³¹⁾ y de COG, Children's Oncology Group⁽³²⁾ (dependiente del NCI). Las mayores similitudes se

encuentran en el seguimiento del cáncer de mama y de la función tiroidea. Las diferencias se deben principalmente a que las recomendaciones están basadas en opinión de experto. Si bien sabemos las consecuencias de los tratamientos, la utilidad de los métodos de screening es incierta.

Conclusión

Es fundamental reconocer que muchos de los efectos tardíos observados en los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin se basan en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia y con campos y dosis de radioterapia que actualmente ya no se emplean. Entre los cambios introducidos, se encuentra la sustitución del esquema MOPP por ABVD,

la eliminación de la radioterapia (con ensayos recientes que exploran su omisión según la respuesta temprana en tomografía por emisión de positrones) y la reducción del volumen de radiación, pasando del campo extendido histórico a volúmenes más restringidos.

Las recomendaciones de seguimiento se fundamentan en la opinión de expertos. Aunque existe abundante información sobre los efectos a largo plazo de los tratamientos, la evidencia sobre la rentabilidad de los métodos de detección es limitada. La introducción de regímenes de primera línea que incluyen brentuximab e inhibidores de check point requiere un seguimiento prolongado para evaluar posibles efectos adversos a largo plazo.

	NCCN	COG
Segundas Neoplasias	<p><u>Cáncer de mama:</u> Mamografía anual y RM de mama, comenzando de 8 a 10 años después del tratamiento, o a los 40 años, para mujeres con antecedentes de radioterapia torácica entre los 10 y 30 años de edad.</p> <p><u>Cáncer de pulmón:</u> Considerar TC de tórax con un historial de más de 30 paquetes-año de tabaquismo.</p> <p><u>Cáncer de colon:</u> Colonoscopia cada 10 años para supervivientes de 50 años o más, o a los 40 años para supervivientes con mayor riesgo de cáncer colorrectal debido a antecedentes de tratamiento.</p> <p><u>Cáncer de piel:</u> Consulta con dermatología</p>	<p><u>Cáncer de mama:</u> Mamografía anual y examen de mama comenzando 8 años después de la radioterapia o a los 25 años, lo que ocurra más tarde.</p> <p><u>Cáncer de pulmón:</u> Imágenes y consulta con cirugía y/o oncología, según lo indicado clínicamente.</p> <p><u>Cáncer colorrectal:</u> Colonoscopia cada 5 años, comenzando 10 años después de la radioterapia o a los 35 años, lo que ocurra primero, para pacientes que recibieron radioterapia de ≥30 Gy en la región abdominal y/o pélvica.</p> <p>Nódulo/cáncer de tiroides: Examen de tiroides anual.</p> <p><u>Cáncer de piel:</u> Examen dermatológico anual y autoexamen de la piel mensual en pacientes con antecedentes de exposición a radioterapia.</p>
Enfermedad Cardiovascular	<p><u>Enfermedad cardíaca:</u> Considerar una prueba de esfuerzo y un ecocardiograma a intervalos de 10 años después del tratamiento en pacientes con antecedentes de radioterapia torácica.</p> <p><u>Enfermedad carotídea:</u> Considerar ecodoppler de vasos de cuello a intervalos de 10 años en pacientes con antecedentes de radioterapia en el cuello.</p> <p><u>Factores de riesgo de ECV:</u> Control anual de la presión arterial, lípidos y manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular.</p>	<p><u>Enfermedad cardíaca:</u> Ecocardiograma periódico y ECG con antecedentes de tratamiento con antraciclinas o radioterapia torácica.</p> <p><u>Enfermedad carotídea:</u> Ecodoppler de vasos de cuello en pacientes tratados con radioterapia en el cuello.</p>
Endocrinopatías	<p>Hipotiroidismo: TSH anual para pacientes con antecedentes de irradiación en el cuello.</p> <p>Infertilidad: Consejería reproductiva.</p>	<p>Hipotiroidismo: TSH anual y T4 libre.</p> <p>Infertilidad: Cribado periódico de hormona foliculoestimulante (FSH), LH y estradiol en pacientes con exposición a agentes alquilantes o radioterapia pélvica.</p>

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

References

- Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A y col. Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer*. 2009;115:1680–91.
- Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20:30–44.
- Huang J, Pang WS, Lok V y col. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol*. 2022;15:57.
- Singh D, Vaccarella S, Gini A y col. Global patterns of Hodgkin lymphoma incidence and mortality in 2020 and a prediction of the future burden in 2040. *Int J Cancer*. 2022;150:1941–7.
- Eichenauer DA, Aleman BMP, André M y col. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29–iv29.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF y col. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32:3059–68.
- Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L y col. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014;32:3048–57.
- Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM y col. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:1489–97.
- van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016:323–30.
- Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol*. 2016;53:209–15.
- Ng AK, Kenney LB, Gilbert ES y col. Secondary malignancies across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20:67–78.
- Bhatia S, Yasui Y, Robison LL y col. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21:4386–94.
- Travis LB, Hill DA, Dores GM y col. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA*. 2003;290:465–75.
- Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A y col. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012;30:2745–52.
- Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM y col. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;373:2499–511.
- Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Allerton R y col. Lung cancer after Hodgkin's disease: a nested case-control study of the relation to treatment. *J Clin Oncol*. 2001;19:1610–8.
- Travis LB, Gilbert E. Lung cancer after Hodgkin lymphoma: the roles of chemotherapy, radiotherapy and tobacco use. *Radiat Res*. 2005;163:695–6.
- Morton LM, Dores GM, Curtis RE y col. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:3369–77.
- Dores GM, Curtis RE, van Leeuwen FE y col. Pancreatic cancer risk after treatment of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2014;25:2073–9.
- Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U y col. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003;348:2396–406.
- Engert A, Diehl V, Franklin J y col. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548–54.
- Daniëls LA, Krol SDG, de Graaf MA y col. Impact of cardiovascular counseling and screening in Hodgkin lymphoma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:164–71.
- Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res*.

- 2010;174:865–79.
24. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI y col. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10:697–710.
 25. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P y col. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:206–14.
 26. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ y col. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016;34:235–43.
 27. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT y col. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3643–50.
 28. Cella L, Conson M, Caterino M y col. Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1802–8.
 29. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L y col. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood.* 2008;111:71–6.
 30. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L y col. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol.* 2007;25:11–5.
 31. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed July 1, 2014.
 32. Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Version 4.0. Available at: <http://www.survivorshipguidelines.org>. Accessed April 2016.



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.

Controversias de la enfermedad residual medible (ERM) en leucemia linfoblástica aguda

Measurable residual disease controversies
in acute lymphoblastic leukemia

María Leticia Rapan, MD^{1#}; Alberto D Giménez Conca, MD^{2#};
Alicia Navickas, MD^{3#}; Nicolas Cazap, MD^{4#}

¹ Servicio de hematología, Sanatorio Sagrado Corazón, CABA, Argentina.

² Sección de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires y Hospital Italiano Agustín Roca, Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Hematología, Hospital el Cruce, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Servicio de Hematología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC), Buenos Aires, Argentina.

Subcomisión de Leucemias Agudas, Sociedad Argentina de Hematología.

mleticia.rapan@gmail.com, alberto.gimenez@hospitalitaliano.org.ar,
alicia.navickas@hospitalelcruce.org, nicaz@yahoo.com



**CONTROVERSIAS
DE LA ENFERMEDAD
MÍNIMA RESIDUAL
EN LLA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario

5^{as} Jornadas Latinoamericanas

de la SAH: 56-70

Diciembre 2024

Palabras claves: enfermedad residual medible,
leucemia linfoblástica aguda,
citometría de flujo,
reacción en cadena de la polimerasa.

Keywords: measurable residual disease,
acute lymphoblastic leukaemia,
flow cytometry,
polymerase chain reaction.

Introducción

La mejoría en los resultados de los tratamientos de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de los niños constituye uno de los más grandes logros de la medicina. En las últimas décadas los resultados en los pacientes adultos con esta patología fueron mejorando progresivamente⁽¹⁾. Este progreso en los pacientes adultos se debe fundamentalmente a tres factores: la implementación de protocolos pediátricos en los pacientes adolescentes y adultos jóvenes, el advenimiento de la inmunoterapia en la enfermedad recaída/refractaria con su posterior traslado a la primera línea y el rol fundamental que adquirió la utilización de la enfermedad residual medible.

El término enfermedad residual medible (ERM) hace referencia a la presencia de células leucémicas que

no pueden ser detectadas por los métodos morfológicos convencionales (microscopía), persistiendo en la médula ósea (MO) a pesar de constatar una respuesta completa hematológica (RCH)^(2,3). La ERM se ha constituido en el factor pronóstico independiente más importante en el manejo de la LLA. A su vez, dirige la intensidad del tratamiento en la mayoría de los protocolos actuales y determina la necesidad de realizar un trasplante alogénico de medula ósea en primera remisión completa en una gran proporción de los pacientes. La ERM ha sobrepasado en su valor predictivo a la mayor parte de los factores pronósticos clásicos y mantiene su importancia en diferentes escenarios y contextos: LLA-B o LLA-T, LLA Ph+ o LLA Ph-, post-inducción, post-consolidación o previo a un trasplante alogénico, medida por medio de

citometría de flujo o de qPCR⁽⁴⁾.

En la LLA Philadelphia positiva el seguimiento de la ERM se realiza fundamentalmente a través de la PCR cuantitativa del transcrito BCR::ABL⁽³⁾. Lograr la negatividad molecular en el día 90 se constituyó en el factor pronóstico más determinante en esta entidad, abriendo la posibilidad de que estos pacientes pudieran no requerir un trasplante alogénico en primera remisión completa⁽⁵⁾. Sin embargo, otros elementos influyen en esta decisión como portar otras alteraciones moleculares acompañantes (mutaciones del IKAROS / IKAROS plus). Además, estos pacientes son monitoreados adicionalmente con citometría de flujo y con alguna frecuencia se pueden encontrar resultados discordantes.

La LLA Ph like constituye un subgrupo de LLA de alto riesgo identificado por primera vez hace 14 años⁽⁶⁾. Su importancia radica en su impacto pronóstico negativo y en su elevada frecuencia en los adolescentes y adultos jóvenes⁽⁷⁾. En los últimos años ha mejorado su identificación con creciente acceso a las pruebas necesarias en nuestro país. Tradicionalmente esta entidad tiene indicación de trasplante alogénico en primera remisión completa. Sin embargo, actualmente no hay un consenso en si esta indicación es correcta en la totalidad de estos pacientes o si se pueden utilizar elementos que determinen una categorización de riesgo para identificar pacientes que podrían tener una chance de curación razonable utilizando solo quimioterapia.

En la práctica cotidiana con frecuencia nos encontramos con resultados ambiguos, valores de ERM detectables por debajo del valor de corte, valores positivos de ERM que se negativizan en el siguiente control o resultados discordantes entre diferentes técnicas de ERM. También tenemos que lidiar con la difícil decisión de indicar o no un trasplante alogénico en primera remisión completa en subgrupos de alto riesgo genético pero que logran tempranamente un aclaramiento de la ERM. En la siguiente discusión de casos se tratan estos diferentes tópicos con el objetivo de aportar información útil a la hora de abordar estas situaciones dificultosas.

1. PUNTOS DE CORTE DE LA ERM Y VALOR PRONÓSTICO EN CITOMETRÍA DE FLUJO MULTIPARAMÉTRICA (CFM)

Caso clínico:

Paciente masculino de 21 años de edad es internado

por anemia severa, inversión de la fórmula leucocitaria y plaquetopenia leve. Se realiza punción aspiración de MO (PAMO) diagnóstica observando en el medulograma infiltración del 90% por células de aspecto inmaduro de pequeño a mediano tamaño, con alta relación nucleocitoplasmática, citoplasma basófilo sin gránulos, núcleo con cromatina de aspecto inmaduro con presencia de nucléolos, compatibles con blastos linfoides. Se recibe la CFM de MO que informa células inmaduras 90% de pequeño a gran tamaño y complejidad interna media/baja. Expresan CD45+, Cd19++, CD34++/+, CD13+/-, CD33+/-, CD10+++, CD38++, CD58++, CD123++, CD22+/-, CD9+/-, CD79a++, HLA DR ++, TDT ++ e IgM +/- . Negativos: CD20/CD66/CD73/Cd304/7.2(NG2)/CRLF2/MPO. Diagnóstico: compromiso medular por un 90% de células inmaduras de estirpe linfoide B, compatible con LLA-BI-II pre-B, con expresión aberrante de antígenos mieloides. Cariotipo: 46 XY, t(7;12)(p11.2;p11.2) [23]. FISH: t(9;22). *KMT2A* y t(1;19): negativos. Se descarta compromiso extramedular.

Inicia tratamiento según esquema GATLA grupo AYA con Fase Ia de inducción. Se constata en día +8 buena respuesta a prednisona. En día +15 <5% de blastos en MO (M1) y ERM 0.03 % de precursores B con algunas características inmunofenotípicas similares a las descritas al diagnóstico: CD19++, CD10++, CD58++, CD123+, CD34+, CD19++++, expresan CD20 (no expresado al debut), negativas para CD33. En día+33 se constata M1 y ERM de 0.024% de precursores B CD19++, CD10++, CD33+, CD38++, CD58++, CD123+, CD34+, CD9+++, CD20+. Se repite el cariotipo 46, XY (30). Considerando que el paciente cumple con objetivos planteados en protocolo de tratamiento, continúa Fase Ib de inducción de riesgo estándar (ERM día+33 <0.1%). En la evaluación del día+78 se realiza CFM con ERM negativa. Dado la presencia de serie eritroide nucleada <1%, se considera muestra no representativa y se repite, con nueva CFM que informa serie linfoide B muy escasa con predominio de precursores con características inmunofenotípicas distintas a las descritas al diagnóstico (0.008%). Se interpreta como ERM negativa.

Paciente con RCH y ERM no detectable pos inducción, inicia Fase m de consolidación. Se realiza evaluación posterior con CMF que informa 0.4% de células linfoides B. El 98% de ellas son precursores B

CD10+ de características inmunofenotípicas distintas a las células del diagnóstico: CD10+/CD19++/CD20+/- (27%) y CD81+++; negativas para CD66C/CD123/CD73/CD304/CD33/CD13/CD15, interpretada como ERM no detectable. Si bien dichos precursores son diferentes a los de la enfermedad de base, ante el aumento de los mismos (>0.01%), la posibilidad de variaciones en el fenotipo durante el tratamiento y evolución con tricitemia severa entre Fase II1 y Fase II2 de reinducción, se decide anticipar evaluación medular con el siguiente resultado: 0.08% de precursores B CD10+/CD19++/CD20+/CD81+, coexpresan CD123. Conclusión: ERM positiva. De forma paralela, se reevalúa al paciente integralmente con el fin de descartar recaída hematológica, constatando ausencia de blastos en MO, LCR negativo y TC sin evidencia de adenopatías ni visceromegalias.

Con resultado de ERM positiva en etapa de aplasia en Fase de reinducción, sin evidencia de recaída clínica, se decide repetir estudio luego de la recuperación hematológica pos quimioterapia (QT) para confirmar la reaparición de la ERM. Se constata CFM con serie linfocítica B de 0.2%, con 5% de linfocitos B maduros y 92% de precursores CD10+/CD19++/CD20+/CD81+, 2% (0.004%) coexpresan CD123/CD66C (ERM+ = 0.004%). El paciente mantiene RCH por recuperación de citopenias y medulograma M1.

Si bien el valor de la ERM es informado como positivo, el punto de corte para definir ERM+ según el protocolo de tratamiento es 0.01%. Teniendo en cuenta que este valor se encuentra por debajo al punto de corte referido, al descenso espontáneo respecto a último control sin mediar tratamiento y a la necesidad de valores más altos de ERM para solicitar inmunoterapia como segunda línea (la indicación para el uso del anticuerpo anti CD19 en dicho momento era ERM > 0.1%), se decide continuar con tratamiento según protocolo.

Se inicia Fase II/2 de reinducción con evaluación posterior con CFM que informa: 0.001% de precursores B CD10+/CD66c+/CD123+ (ERM + = 0.001%). Teniendo en cuenta lo antes mencionado, se inicia mantenimiento realizando estricto seguimiento y reevaluación medular temprana. Se realiza control al mes con CFM con 0.06% de precursores B CD10+/CD66C/CD123+. Por ERM positiva (entre 0.1 y 0.01%) se deriva formalmente al paciente a

centro de trasplante para evaluar riesgo/beneficio de consolidación con trasplante alogénico de MO (alo-TCPH) y se plantean estrategias terapéuticas alternativas previas con el objetivo de negativizar la ERM. Durante este período, el paciente continúa la fase de mantenimiento realizando nuevo control medular con CMF con 0.007% de precursores B CD10+/CD66C+/CD123+ (<0.01%). Ante este nuevo resultado se decide avanzar con el alo-TCPH. Previo a dicho procedimiento se realizan dos controles medulares con ERM negativa según los siguientes informes. CFM1: 0.03% de serie linfocítica B CD10+/CD66C neg/CD123 neg; y CFM2: 0.06% de serie linfocítica B CD10+/CD66C neg/CD123 neg, interpretadas ambas como negativas por características inmunofenotípicas distintas a la población patológica.

El paciente fue sometido recientemente a alo-TCPH relacionado haploidéntico en RCH y ERM negativa, evolucionando sin complicaciones de relevancia y con egreso sanatorial en día+15 del procedimiento.

Discusión:

Los linfoblastos leucémicos se diferencian de los precursores linfocíticos fisiológicos a nivel inmunofenotípico por los cambios en el patrón de expresión antigénico de forma cuantitativa como cualitativa⁽⁸⁾. Para identificar estos patrones en la CFM, se debe utilizar un panel de al menos 6 a 8 marcadores asociados en combinaciones estratégicas, incluyendo 2 a 4 marcadores de linaje, que permitan un tamizaje celular similar en todas las muestras, la identificación de marcadores aberrantes y la demostración de la presencia una cierta cantidad de células de similares características ("cluster" celular) con un inmunofenotipo asociado a un patrón leucémico (IAPL). Con este análisis, las células patológicas pueden ser cuantificadas en relación a las otras células de la muestra^(8,9).

Para realizar una identificación adecuada es necesario el uso de un citómetro de 8 colores que permita realizar el diagnóstico diferencial con casos de leucemias agudas mieloides, establecer afiliación y diferenciación de linaje, clasificar el estado de madurez celular, definir fenotipos aberrantes para el monitoreo de la ERM y detectar antígenos diana para el uso de inmunoterapia⁽³⁾.

En este caso clínico, la estratificación del riesgo y la decisión terapéutica consecuente se basó mayormente en los resultados arrojados por esta técnica

de estudio, por lo que procederemos a analizarla en profundidad.

Su mayor beneficio es la posibilidad de aplicarla en más del 90% de los casos (a diferencia de la ERM molecular aplicada aproximadamente en el 40%)⁽³⁾, la rapidez con la que obtenemos los resultados y su alta sensibilidad⁽⁸⁾. Sus desventajas incluyen la necesidad de un rápido análisis del material, el requerimiento de una muestra celular adecuada y representativa para el análisis (limitante en momentos de hipocelularidad medular pos QT), la dificultosa interpretación de resultados en caso de cambios fenotípicos (“*phenotypic shift*”), el componente analítico operador dependiente y un posible nivel de sensibilidad sub óptimo en relación a otras técnicas⁽³⁾. Otro potencial déficit de este método está dado por las eventuales similitudes de los linfoblastos con los precursores linfoides no malignos, sobre todo en las fases de regeneración medular, que podrían llevar a falsos positivos. Los cambios fenotípicos secundarios al tratamiento ocurren de manera frecuente, por lo que los fenotipos iniciales solo sirven de manera orientativa, no siendo suficientes para planificar estrictas estrategias de seguimiento. Es necesaria una amplia experiencia para realizar un monitoreo adecuado, considerando los posibles cambios en los patrones de expresión y la correlación temporal con el tratamiento, para definir la presencia o ausencia de ERM⁽⁸⁾. En los casos donde las células no se pueden enmarcar en un IAPL, la ERM se podría identificar al evidenciar desviación del patrón normal de expresión antigénica de los distintos linajes en estadios específicos de maduración comparado con las células normales y/o en regeneración de la MO⁽⁹⁾.

Se debe considerar que los resultados de la CFM no son completamente comparables ni sustituyen el método por PCR, sobre todo en distintos momentos estratégicos del seguimiento. Sin embargo, resulta una herramienta confiable e independientemente validada para definir grupos de riesgo en pacientes con LLA⁽⁸⁾.

A pesar de que el pronóstico de los pacientes adultos con LLA Phi negativa ha mejorado con los años logrando RCH de hasta 80-90% con QT estándar, aproximadamente en el 30-50% de los pacientes adultos y el 10-20% de los pediátricos en primer RC (RC1) se constata ERM detectable⁽¹⁰⁾. Esto llevó a la modificación de los criterios de respuesta incluyendo el estado de la ERM en casos de RC y RC

incompleta (RCi)⁽³⁾.

La determinación de la ERM al final del tratamiento de inducción y durante la consolidación temprana ha sido establecida como uno de los factores predictores de riesgo de recaída independiente de más relevancia, siendo clave a la hora de definir conductas terapéuticas individualizadas^(2,11,12). Las decisiones basadas en el impacto pronóstico de la cuantificación de la ERM por CFM requieren, en primer lugar, un riguroso cumplimiento de los pre requisitos metodológicos, debiendo ser realizada en un laboratorio de referencia experimentado y con métodos estandarizados a nivel internacional con una sensibilidad de al menos 0.01%, lo que implica la detección de 1 célula leucémica en 1×10^4 células^(3,8). Por otro lado, es necesaria la presencia de un mínimo de 1×10^6 células nucleadas o eventos para que el análisis de la muestra sea representativo⁽⁸⁾. Además, es imprescindible contar con el material del diagnóstico para el correcto monitoreo de la respuesta⁽³⁾.

La utilidad de esta medición está dada por la capacidad de identificar un nivel de ERM capaz de predecir la recaída de la enfermedad, siendo una herramienta valiosa para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo con la intención de ajustar la intensidad de la QT, decidir adicionar terapias “*target*”, para el reconocimiento oportuno de la recaída inminente y para la evaluación temprana de respuesta en los protocolos de tratamiento⁽¹⁰⁾. Lo dificultoso y controvertido, es definir cuál es ese punto.

Las definiciones propuestas de los puntos de corte de la ERM positiva son orientativas con intención de describir de forma universal los resultados analíticos, pero no reemplazan la estratificación de los protocolos de tratamiento basados en su seguimiento. El punto de corte a partir del cual basar nuestras decisiones debe ser definido en forma individual en base al protocolo de tratamiento utilizado, el método de rastreo, la terapia recibida, el pronóstico según dicha estratificación y los objetivos terapéuticos del mismo⁽³⁾.

Según las recomendaciones del año 2024 de la ELN (del inglés “*European LeukemiaNet*”), la ERM (tanto por PCR como por CFM) se considera positiva y un factor de riesgo independiente con resultado ≥ 0.1 o 0.01% luego de la inducción y $\geq 0.01\%$ durante/pos consolidación y en el pre/pos alo-TCPh⁽³⁾.

La respuesta completa de la ERM es definida como la no detección de ERM con una sensibilidad mínima

de 0.01% en los respectivos puntos de evaluación de cada protocolo.

La ERM persistente es definida como ERM cuantificable, usualmente $\geq 0.01\%$, que persiste en al menos dos momentos de evaluación con un tratamiento de relevancia entre dichas mediciones⁽⁸⁾. Algunos grupos consideran cualquier nivel de positividad como relevante a nivel pronóstico. Otros consideran los puntos de corte de 0.1% o 0.01% en diferentes momentos del tratamiento. En los casos con ERM no cuantificable por CFM, el uso de PCR o NGS es una herramienta alternativa a considerar. Para valorar los resultados (positivo, negativo o no evaluable) es imprescindible contar con información sobre la sensibilidad del método y de la fuente (sangre periférica vs MO)⁽³⁾. Se describen dos variables posibles de respuesta: la primera variable considera la respuesta completa de la ERM (no detectable), la falla ($\geq 0.01\%$) y otras posibilidades, como la ERM negativa con insuficiente sensibilidad y la ERM positiva/intermedia con valores $< 0.01\%$ cuantificable o no cuantificable; la segunda variable considera la respuesta completa como la ERM no detectable y la ERM persistente como cualquier nivel cuantificable de enfermedad. Se considera más adecuado el manejo de la primera variable, ya que el nivel exacto de ERM es importante para definir pronóstico, conducta terapéutica y para comparar resultados reportados⁽³⁾.

El consorcio *EuroFlow* define ERM positiva cuantificable a la presencia de un mínimo de 100 eventos celulares neoplásicos y como negativa menos de 20. Se recomienda la confirmación de la positividad con una segunda muestra. Por otro lado, la ERM negativa con un método de sensibilidad menor al sugerido no debe ser considerada como tal⁽⁸⁾.

En cuanto a la reaparición de la ERM o ERM “recaída”, se ha discutido extensamente si cualquier nivel de ERM define la misma. Se ha propuesto que la reaparición de la ERM se define como la conversión de la negatividad a la positividad cuantificable, siendo la confirmación con nueva muestra fuertemente recomendable para tomar decisiones clínicas. Esta reaparición se puede analogar a ERM recaída si el protocolo en uso demuestra asociación invariable con una subsecuente recaída hematológica posterior⁽⁸⁾.

La ERM positiva en un bajo nivel no cuantificable no cabe dentro de ninguna de estas definiciones, considerándose una “zona gris” que debe ser valorada en cada protocolo de forma individualizada. La

medición de ERM de forma aislada no reemplaza la determinación de los puntos de corte y de evaluación temporal indicados en los protocolos clínicos basados en tratamientos dirigidos por la ERM⁽⁸⁾.

Los pacientes con un nivel elevado de ERM luego de la inducción y consolidación (ERM persistente) tienen un riesgo mayor de recaída hematológica (70-100%), mientras que, en los pacientes con RC con ERM no detectable, la posibilidad de recaída es mucho menor (2-8%). La conversión de la ERM negativa a positiva (reaparición) es altamente predictiva de recaída hematológica y el tiempo entre estos eventos, está directamente relacionado con el nivel de ERM⁽¹³⁾.

Se recomienda el alo-TCPH como el tratamiento más intensivo indicado para el manejo de este grupo de pacientes, con mejores resultados respecto a los pacientes que no lo reciben. Sin embargo, no siempre es posible llevar a cabo esta estrategia por razones médicas o por la eventual recaída previa a poder llevar a cabo el mismo (sobre todo en los pacientes con altos niveles de ERM). Además, el hecho de tener ERM detectable pre alo-TCPH, implica mayor posibilidad de recaída pos procedimiento respecto a los pacientes con ERM negativa previa⁽¹³⁾.

En 2018 se publicó un estudio retrospectivo llevado a cabo por el Dr. Xia-Su Zhao y col, analizando el impacto de la ERM por CFM pre alo-TCPH haploidéntico en 543 pacientes con LLA. La sensibilidad del método fue de 0.001 (1×10^{-5}), considerando positivo cualquier nivel de detección con la intención de correlacionar los niveles de positividad con la incidencia de recaída (IR), la mortalidad no relacionada a leucemia (MNR), la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida global (SG). La IR a 3 años fue significativamente mayor en los pacientes con ERM positiva pre alo-TCPH (31% vs 16%, $p < 0.001$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la MNR, la SLE y la SG. En el análisis de subgrupos, se evidenció que en el subgrupo de LLA-T, los pacientes con ERM negativa previa, además de tener menor IR (21% vs 52%, $p = 0.001$), tuvieron mayor SLE (61% vs 33%, $p = 0.007$) y SG (62% vs 38%, $p = 0.008$). En el análisis del impacto de la ERM positiva pre alo-TCPH luego de 6 meses del procedimiento, la misma fue asociada de forma significativa e independiente con mayor IR (HR 1.908; 95% CI, 1.188-3.062; $p = 0.007$), menor SLE (HR, 1.559; 95% CI, 1.025-2.371; $p = 0.038$) y menor SG

(HR, 1.545; 95% CI, 1.001-2.386; $p = 0.049$). En relación al nivel de ERM pre alo-TCPH, se analizaron 5 subgrupos: ERM negativa (0%), ERM >0 y $<0.01\%$, ERM $\geq 0.01\%$ y $<0.1\%$, $\geq 0.1\%$ y $<1\%$ y ERM $\geq 1\%$. La IR fue de 16%, 12%, 25%, 36% y 47% respectivamente, con una SLE de 68%, 88%, 62%, 55% y 42% respectivamente. Las conclusiones de este estudio, en acuerdo con otras publicaciones, indicaron que la ERM positiva ($>0\%$) pre alo-TCPH haploidéntico se correlaciona con un mayor IR, siendo un predictor independiente de menor SLE y SG considerando indistintamente puntos de corte de 0% o de 0.01%. La IR aumentó y la SLE disminuyó con el aumento de los niveles de pre ERM en una escala logarítmica, pero con tasas de recaída comparables en los casos de pre ERM negativa y $<0.01\%$ ⁽⁹⁾. Teniendo en cuenta que en este estudio los pacientes fueron sometidos a un alo-TCPH haploidéntico, se podría interpretar que dicho procedimiento contrarresta el pronóstico de la ERM $<0.01\%$. Existen controversias en distintas publicaciones respecto al punto de corte de 0.1%, siendo considerado en general como de riesgo adverso. Sin embargo, este trabajo mostró resultados similares entre los pacientes con ERM $<0.1\%$ y $<0.01\%$. Este hecho probablemente se encuentre en relación a la heterogeneidad de las pacientes en estudio, no descartando la posibilidad de que por un potencial mayor efecto de injerto contra leucemia, se logre mayor ventaja en los pacientes con niveles superiores de ERM⁽⁹⁾. Diversos estudios, incluyendo también casos de pacientes sometidos a alo-TPCH histoidéntico, también han demostrado el valor pronóstico de la ERM previo a dicho procedimiento de consolidación. Por lo tanto, no se cuestiona la necesidad de adoptar medidas terapéuticas alternativas para lograr el estado de ERM negativa previo al alo-TPCH con el objetivo de mejorar el pronóstico a largo plazo⁽⁹⁾.

Muchos de los estudios que evalúan el impacto pronóstico de los distintos niveles de la ERM han sido mayormente realizados con técnicas de RTq-PCR^(10,13), siendo menor la información sobre técnicas de CFM. Como se mencionó, si bien no hay una clara definición sobre el punto de corte pronóstico, existe un consenso sobre el menor riesgo de recaída en los casos de ERM $< 1 \times 10^{-4}$. El subgrupo entre ERM positiva $< 1 \times 10^{-4}$ y ERM negativa ha sido subdividido en ERM negativa con técnicas de baja sensibilidad, ERM positiva por debajo de un nivel cuantitativo y ERM positiva $< 1 \times 10^{-4}$ ⁽¹³⁾. Estos tres subgrupos

demonstraron un riesgo pronóstico intermedio entre los dos grupos mencionados previamente, tanto en SLE como en SG. Además, hasta el 39% de estos pacientes fueron interpretados como falsos positivos cuando se realizaron técnicas de NGS que resultaron negativas, determinando la mayor especificidad de esta técnica y la mayor precisión para determinar el riesgo en pacientes con ERM baja⁽¹³⁾.

La SLE se acorta con cada aumento logarítmico de la ERM, siendo de 7.6 vs 4.9 meses en pacientes con ERM $> 0.01\%$ vs $> 0.1\%$ respectivamente⁽³⁾. Los pacientes con niveles de ERM entre 0 y $<0.01\%$, podrían considerarse de riesgo intermedio según las recomendaciones actuales de la ELN. Este grupo de pacientes deberían ser candidatos en el futuro a intervenciones dirigidas al tratamiento de la ERM⁽³⁾. Un aumento en la frecuencia del monitoreo seriado podría tener un lugar en los pacientes con baja carga de enfermedad⁽²⁾.

La ERM detectable al final de la inducción establece la necesidad de llevar a cabo un alo-TCPH en los pacientes aptos⁽²⁾. Siempre que sea posible, se recomienda realizar un tratamiento previo con intención de eliminar la ERM. El alo-TCPH tiene un beneficio en la población de pacientes con respuesta pobre respecto a la ERM, pero dos aspectos a considerar ensombrecen este beneficio. El primero es el tiempo que lleva poder concretar el mismo, con alto riesgo de recaída en pacientes con ERM positiva. El segundo, es que los pacientes con niveles elevados de ERM pre alo-TCPH tienen más riesgo de recaída pos procedimiento. Por otro lado, el intervalo de tiempo entre el último control de la ERM y el alo-TCPH, la continuidad del tratamiento durante el mismo, el régimen acondicionante y otros factores relacionados al procedimiento, pueden impactar sobre la evolución y pronóstico⁽³⁾.

Como ya fue mencionado, los factores pronósticos al diagnóstico junto con el nivel de ERM en evaluaciones en momentos críticos del tratamiento son usualmente los dos factores considerados para la estratificación⁽¹⁴⁾. Existe clara evidencia que demuestra que pacientes adultos de riesgo estándar al diagnóstico con ERM $<0.01\%$ al final de la inducción y/o consolidación son muy bien manejados con QT convencional. En cambio, los pacientes con aclaramiento pobre de la ERM deberían ser sometidos a alo-TCPH. Sin embargo, no es claro si el mismo principio puede ser aplicado en los pacientes de

alto riesgo al diagnóstico, clásicamente sometidos a alo-TCPH independientemente de la profundidad de la respuesta⁽¹²⁾. Un estudio prospectivo llevado a cabo en adolescentes y adultos con LLA phi negativa y factores de alto riesgo al diagnóstico publicado por el Dr Ribera y col. en *Blood* en 2021, demostró que los pacientes con ERM <0.1% pos inducción y <0.01% pos consolidación temprana, tienen un pronóstico prometedor con regímenes de QT convencional inspirados en protocolos pediátricos sin consolidación con alo-TCPH, siendo excelente en pacientes con respuestas profundas (<0.01%) sostenidas desde el día+14 del tratamiento. Por otro lado, el alo-TCPH temprano en pacientes con respuesta subóptima pos inducción (ERM ≥0.1%), puede proveer mejor respuesta a largo plazo en este subgrupo. En este análisis, se identificaron 3 factores pronósticos independientes con impacto en la SG: el recuento elevado de glóbulos blancos, el alto riesgo citogenético y la ERM ≥0.01% luego de la inducción. Este hallazgo sugeriría que, en futuros estudios, el punto de corte de 0.1% pos inducción debería ser modificado de forma restrictiva a 0.01%, así como también plantear un punto de corte más exigente al final de la consolidación. Esto podría optimizar la selección de pacientes para definir estrategias de consolidación más intensas logrando menos tasas de recaída y más probabilidad de supervivencia⁽¹²⁾. Es así, que el grupo español PETHEMA (Programa Español de Estudio y Tratamiento de Hemopatías Malignas) está usando puntos de corte de 0.01% y 0.001% respectivamente en los protocolos en curso de tratamiento de LLA, reduciendo así un logaritmo el objetivo de profundización de respuesta. Resta definir los resultados de este protocolo de tratamiento que considera respuesta inmunológica completa a la ERM < 0.001%⁽¹⁴⁾.

En caso de ERM persistente o recaída, se debería modificar el tratamiento, idealmente optando por drogas con diferente mecanismo de acción que la QT convencional (Gökbuget N B. N., Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel, 2024).

A la fecha no existe evidencia sobre la posibilidad de reducir el tratamiento en pacientes con ERM negativa sostenida, a excepción de la omisión del alo-TCPH. Esta conducta en pacientes de grupos de riesgo desfavorable está siendo evaluada⁽³⁾.

Existe mucha información sobre el impacto de la persistencia de la ERM en pacientes con LLA

de reciente diagnóstico, pero no tanta sobre la implicancia de la reaparición de la ERM sin recaída morfológica ni de la ERM en RC2^(11,15). Un trabajo liderado por el Dr. Naveen Pemmaraju publicado en el año 2017, tuvo como objetivo evaluar el impacto pronóstico de la positivización de la ERM en el escenario de pacientes con RCH que habían logrado ERM negativa durante la inducción y consolidación. El punto de corte establecido según la sensibilidad del método fue de 0.01%. En este subgrupo de pacientes (n=55), la SLE mediana desde la recaída de la ERM fue de 3.6 meses (rango, <1-128 meses) y la SG mediana de 13 meses (rango, <1-128 meses). La duración de la RC y la SG a 5 años fue de 10% y 14% respectivamente. El 80% evolucionó a una recaída hematológica. Llamativamente, la conducta tomada en ese periodo de tiempo desde la positivización de la ERM y la recaída morfológica varió de forma significativa entre paciente y paciente, sin estar establecida previamente, con una división de 5 categorías: continuación de mantenimiento (n =16), intensificación de tratamiento (n = 15), alo-TCPH (n = 9), otro tratamiento como blinatumomab, rituximab o nelarabina (n = 9) y no tratamiento (n = 6). No hubo diferencias significativas en la evolución de estos subgrupos de pacientes, debiendo considerar el n pequeño de los mismos para el análisis. Un 20% de los pacientes no recayeron (n = 11), incluyendo 5 que fallecieron en RC (4 de ellos pos alo-TCPH) y 6 que continuaron vivos con RC⁽¹¹⁾.

Un estudio publicado en 2017 por el Dr Jabbour y col, ha demostrado que el impacto de la ERM también es relevante en el escenario de pacientes recaídos/refractarios (n=78). Los pacientes que luego de una segunda línea de tratamiento lograron RCH con ERM negativa, tuvieron mayor expectativa en cuanto a SLE y SG, sobre todo si fueron sometidos posteriormente a un alo-TCPH. La SG a 2 años de este grupo fue de 52% y de 71% en el subgrupo sometido a alo-TCPH. Sin embargo, en casos de RCH lograda luego de una segunda línea de rescate (tercera línea de tratamiento), la ERM negativa no demostró tener impacto pronóstico ya que la evolución de este grupo de pacientes fue desfavorable independientemente del logro de la misma. Este hallazgo nos propone cuestionar por qué es diferente el pronóstico de dos grupos de pacientes que logran la misma profundidad de respuesta, reforzando la necesidad de utilizar métodos más sensibles para la detección de la ERM

y de elegir la mejor estrategia terapéutica disponible en la primera recaída⁽¹⁵⁾.

Las conclusiones más relevantes respecto a este caso son por un lado adherir al protocolo terapéutico elegido, ya sea cumpliendo los tiempos de evaluación indicados en el mismo como confiando en el punto de corte de ERM pre determinado; por otro lado, la relevancia de contar con un centro de citometría de flujo con experiencia que trabaje de forma estandarizada, asegurando una adecuada sensibilidad del método e indicando la cantidad de eventos analizados para evaluar la representatividad de la muestra. Debemos conocer la diferencia entre ER no detectable, ER detectable y ERM positiva (definida por protocolo), saber interpretar estos informes considerando la calidad de la muestra y del análisis, analizando su impacto pronóstico en base al momento de su realización. Si bien se encuentra en evaluación el hecho de profundizar el punto de corte de la ERM a 0.001% (1×10^{-5}), aún no está establecido su uso a nivel internacional, lo que remarca nuevamente la importancia de utilizar protocolos con estrictas pautas de seguimiento y adherir a ellos.

2. DISCREPANCIAS ENTRE CFM Y PCR PARA BCR/ABL EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PHI POSITIVA

Existen varias técnicas para evaluar y cuantificar la enfermedad residual medible (ERM) en LLA Ph+, cada una con ventajas y desventajas particulares. Las que se utilizan con más regularidad en la práctica clínica en nuestro medio son la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) y la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR).

La CFM se basa en su capacidad para reconocer células que difieren estructuralmente de las que se esperarían de células similares de un linaje específico en cada etapa de maduración. Es fundamental desde el diagnóstico de LLA hasta la evaluación de respuesta. Las ventajas y desventajas de la CFM ya han sido previamente desarrolladas.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desempeña un papel central en la ERM dentro de la LLA Ph+, mejorando varios aspectos de la CFM. A diferencia de esta, es una prueba con un target molecular específico. El target más utilizado es el gen de fusión BCR::ABL mediante la PCR de transcriptasa inversa cuantitativa (RT-qPCR). Pero además puede

utilizarse qPCR, que se basa en la comprensión de que los progenitores de células B y T experimentan una recombinación somática aleatoria de segmentos de genes variables (V), de diversidad (D) y de unión (J) de su cadena pesada de inmunoglobulina (células B) y receptores de células T (células T) durante la mitosis en las primeras etapas del desarrollo. Para ello se diseñan y desarrollan oligonucleótidos específicos de alelos (ASO) para cada paciente individual, que se pueden reciclar y utilizar durante todo el tratamiento para rastrear la enfermedad residual mínima, siendo esta técnica útil para LLA Ph+ y Ph-. La PCR es más sensible en comparación con el CFM. La RT-qPCR, si bien está menos estandarizada en términos de procedimientos de laboratorio e interpretación de datos en la enfermedad residual mínima, ha mejorado sustancialmente en los últimos años. Estos beneficios de la PCR se obtienen a expensas de procesos que requieren mucho tiempo, son costosos y requieren mucha mano de obra, en particular con la ASO-PCR.

Caso clínico:

Paciente de 38 años sin antecedentes de relevancia, con diagnóstico de leucemia linfoblástica Ph positiva (p210) el 22 de Julio de 2021, sin compromiso del sistema nervioso central. Presentó citogenético con del(7)(p13p15) y trisomía 22. FISH para MLL y del17p negativos. Inició tratamiento con esquema PETHEMA LAL-Ph08 (26/07/2021). Alcanzó remisión completa con ERM positiva (0,01) por CFM al fin de la inducción. Continúa con el tratamiento de consolidación del citado protocolo, presentando en la evaluación medular posterior discrepancias en el resultado de ERM. Mientras la CFM fue negativa (LOD, de la sigla en inglés "limit of detection": 0.00145% / LOQ, de la sigla en inglés "limit of quantification: 0.0024% - Eventos analizados 2044148), la evaluación molecular por RT-qPCR fue 0.046% (Respuesta molecular mayor). Esta eventualidad, que determinaría según su interpretación conductas diferentes, motiva esta presentación.

Discusión:

Los diferentes resultados de ERM es una duda habitual en la práctica diaria. Para abordar las causas exploraremos distintas explicaciones probables, evaluando los métodos en particular, así como distintas publicaciones comparativas.

Lo primero a tener en cuenta es que la CFM no tiene una estandarización globalmente aceptada. En Estados Unidos no existe estandarización consensuada y cada grupo explora sus propias plataformas, por lo que resulta imposible comparar adecuadamente resultados. Solo el consorcio Europeo EuroFlow logró estandarizar la evaluación de ERM-CFM⁽¹⁶⁾ postulando que si se miden suficientes eventos (en principio >4 millones) el análisis de ERM por CFM puede ser al menos tan sensible como los métodos basados en PCR. Sin embargo, la gran mayoría de los grupos colaborativos que utilizan CFM basan la toma de conducta según resultados centralizados, dado que se requiere una gran experiencia para su interpretación, lo que puede contribuir a una baja confiabilidad inter-laboratorios^(17,18). Como consecuencia de estas dificultades, la sensibilidad de la CFM es menor a la de la PCR. La CFM puede detectar de manera confiable una célula leucémica por cada 10.000 células (10^{-4} o 0,01), mientras que la RT-qPCR tiene un logaritmo más de sensibilidad (10^{-5} o 0,001).

Existen escasos reportes de pacientes evaluados con CFM y PCR en LLA Ph+. La mayor cohorte es la publicada por Zhao y colaboradores⁽¹⁹⁾. Ellos evaluaron la relación entre CFM y RT-qPCR mediante el seguimiento de muestras de 155 pacientes con LLA Ph+ después de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) relacionados, 49 histoidénticos y 106 haploidénticos. El análisis comparativo mostró una fuerte correlación a los 1, 2 y 3 meses posteriores al trasplante. De las 268 muestras clasificadas como ERM negativas por RT-qPCR, 261 (97%) también fueron negativas por MFC. La positividad por ambos métodos (>0,01%) a los 1 y 3 meses se asoció con tasas de recaída más altas. Sin embargo, a los 2 meses, la ERM positiva por RT-qPCR no se asoció a mayor recaída, mientras que la positividad de la CFM se asoció de manera consistente con una mayor tasa de recaídas. En el análisis multivariado realizado por los autores mostró que la positividad de ERM por cualquier método a los 3 meses fue un factor de riesgo independiente para la recaída (HR 6,04 - IC95 2,28 a 15,99; $p < 0,001$), supervivencia libre de enfermedad (HR 3,61 IC95 1,61 a 8,11; $p = 0,002$) y supervivencia global (HR 2,55 - IC95 1,01 a 6,44; $p = 0,048$). En esta publicación no se realizó un análisis de los casos discordantes ni sus causas probables.

Otra forma de evaluar estos dos métodos con mayor cantidad de publicaciones son las que evalúan CFM y ASO-PCR para pacientes con LLA Ph negativa. El mayor estudio multicéntrico con muestras no centralizadas fue publicado por Gaipa y colaboradores (20). Este tuvo como objetivo comparar el desempeño de estas dos metodologías en la detección de ERM en población pediátrica tratada bajo el protocolo AIEOP-BFM ALL 2000. Aplicaron simultáneamente tanto PCR como CFM para evaluaciones prospectivas de ERM en los días 15, 33 y 78 de la inducción en 3565 muestras de 1547 pacientes. La concordancia general en este artículo fue menor, de alrededor del 80%, pero se observaron diferentes resultados según el momento del tratamiento, siendo las muestras más discordantes las del día 33 (tasa de concordancia del 70%). La concordancia para los días 15 y 78 fueron 86% y 87%, respectivamente. La supervivencia libre de eventos (SLEv) a 5 años según la ERM al día 33 concordante con ambos métodos positiva o negativa (valor de corte 0,01%) fue del 91,6 % y 50,9 %, respectivamente. Los casos discordantes mostraron tasas de (SLEv) similares de alrededor del 80 % (CFMneg/PCRpos 77,1% vs CFMpos/PCRneg 81,9%). En este caso sí se analizaron los casos discordantes. Para los autores no fueron atribuibles únicamente a la sensibilidad. Muestras con una gran prevalencia de apoptosis marcada, podrían haber producido una amplificación por ASO-PCR de células muertas con negatividad en CFM. Por otro lado, casos de CFM positivas con molecular negativo se observaron en contexto de una regeneración masiva de la médula ósea, con hematogonias con un inmunofenotipo similar al de los blastos leucémicos. Los autores concluyen que las tasas de concordancia entre CFM y ASO-PCR dependen en gran medida del momento de los análisis, donde los diferentes backgrounds de regeneración, así como las diversas cargas tumorales crean las condiciones para una capacidad diferente de los dos métodos para detectar células leucémicas residuales.

Un grupo colaborativo europeo (21) AIEOP-BFM evaluó comparativamente RT-qPCR y ASO-PCR en 48 pacientes con LLA Ph positiva pediátrica. Al comparar los resultados observaron una muy buena correlación en la mayoría de los pacientes; sin embargo >20% de los pacientes tuvieron niveles significativamente más altos (>1 log) de fusión BCR-ABL1 que reordenamientos Ig/TCR. Las muestras

discordantes se definieron como aquellas para las cuales los niveles de ERM diferían en >1 log. Al realizar selección celular (cell sorting) del material de diagnóstico de los casos discordantes observaron que entre el 12% y el 83% de los linfocitos B normales, células T y/o células mieloides albergaban la fusión BCR-ABL1. La participación multilinaje del clon BCR-ABL1-positivo demostró que estos pacientes tienen hematopoyesis clonal BCR-ABL1-positiva que se asemeja a una enfermedad similar a la leucemia mieloide crónica. Mostraron así que la concordancia/discordancia de la ERM proporciona una herramienta fiable para distinguir entre lo que denominaron LLA típica y la enfermedad similar a la LMC (LMC like). En una publicación posterior⁽²²⁾ se propusieron evaluar el valor pronóstico de la ERM en estos pacientes estudiando 147 pacientes diagnosticados de LLA Ph positiva pediátrica infantil. Aunque el pronóstico general de los pacientes catalogados simil LMC (n = 48) fue similar a los catalogados LLA típica (n = 99) (SLE a 5 años 60% y 49%, respectivamente; SG a 5 años 75% y 73%, respectivamente), la LLA típica presentó más recaídas, mientras que los pacientes similares a la LMC murieron con mayor frecuencia en primera remisión. El papel pronóstico de la ERM fue significativo en la LLA típica (p = 0,0005 en el análisis multivariado para la SLE). Por el contrario, en pacientes similares a LMC, la ERM no fue significativa (valores p $>0,2$) y no fue aplicable para el ajuste de la terapia.

Recientemente se publicó una nueva evaluación comparativa de RT-qPCR para BCR::ABL1 y ASO-PCR después de cada ciclo de tratamiento en 264 pacientes tratados en el ensayo GRAAPH-2014, que utilizó cuatro ciclos de quimioterapia de intensidad reducida con nilotinib, seguido de TPH⁽²³⁾. Encontraron BCR/ABL1 en células no LLA en 98 (43%) de 228 pacientes. A pesar de las respuestas más deficientes de BCR::ABL1, los pacientes definidos como LLA multilinaje Ph+ tuvieron una supervivencia libre de enfermedad similar. Aunque la respuesta de BCR::ABL1 no predijo los resultados, la positividad de IG/TR ($\geq 0,01\%$) se asoció fuertemente con una supervivencia libre de enfermedad más baja. En el análisis multivariable, tanto la positividad de IG/TR después del ciclo 2 como el recuento inicial de leucocitos ≥ 30.000 predijeron una peor SLEv, lo que permitió definir un grupo de alto riesgo. Además, el TPH alogénico mejoró significativamente la

SLEv en el grupo de alto riesgo (HR 0,33 IC95 0,18 a 0,60; p < 0,001), mientras que el grupo de riesgo estándar tuvo resultados favorables independientemente del TPH alogénico. Según los autores, estos resultados desafían la importancia del monitoreo de BCR::ABL1 en la LLA Ph+ en adultos y demuestran el papel pronóstico de la ERM de ASO-PCR para IG/TR.

Continuación del caso clínico:

Por presentar una evaluación molecular de fin de consolidación con respuesta molecular menor se interpreta, según protocolo, como insuficiente. Por dicho motivo se rotó ITK a Dasatinib 140 mg/día para optimizar respuesta molecular previo a trasplante. La paciente presenta recaída de su enfermedad a los 30 días del cambio terapéutico. Se realizó estudio de mutaciones de BCR::ABL e inició tratamiento con HyperCVAD + Ponatinib 45 mg/día. Finalmente fallece en progresión de enfermedad.

Conclusiones e interrogantes:

Sin lugar a dudas el método de elección para la valoración de riesgo y toma de conducta en pacientes con LLA Ph positiva es, todavía, la RT-qPCR para BCR::ABL1. Sin embargo, según lo expuesto existen situaciones en las que puede no ser suficiente para una correcta valoración. Es la opinión de los autores que probablemente las distintas técnicas de valoración de ERM disponibles nos den información complementaria para la correcta interpretación de la situación de cada paciente. Interrogantes aun sin respuesta: ¿Es la sensibilidad de CFM en nuestro medio equiparable a los métodos moleculares? ¿Las causas propuestas de discordancia entre CFM y ASO-PCR para pacientes con LLA Ph negativa son aplicables a los pacientes de LLA Ph positiva? ¿Es posible reconocer una población simil LMC por CFM? ¿Son estos datos suficientes para cambiar el tratamiento en pacientes catalogados como simil LMC?

3. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PH LIKE CON ERM NEGATIVA POR CITOMETRÍA DE FLUJO.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda Ph-like (LLA Ph-like) fue descrita por primera vez en 2009 (24). Fue incorporada como entidad provisional en la edición 2016 de la Clasificación de Neoplasias Mieloides y

Leucemias Agudas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽²⁵⁾ y se incluyó en 2022 como un subtipo de LLA de células B (LLA-B) en la Clasificación de la OMS y en la Clasificación de Consenso Internacional (ICC)^(26,27).

La LLA Ph-like es un subtipo de LLA B, que se asemeja el perfil de expresión génica de la LLA Filadelfia positiva (Ph +) pero carece de la fusión BCR::ABL1. Es una enfermedad heterogénea que incluye distintos subtipos moleculares. El perfil genético predice la respuesta a la terapia y guía el tratamiento post-remisión. En conjunto se asocia con resultados desalentadores con la quimioterapia estándar, lo que convierte el tratamiento de este subtipo de LLA en un desafío⁽²⁸⁾.

En este apartado, a partir de un caso clínico, discutimos la patogénesis, los factores pronósticos, los tratamientos actuales y la indicación de trasplante alogénico de médula ósea (alo-TCPH) en esta población de pacientes.

Caso clínico:

Paciente masculino de 36 años que es evaluado por el Servicio de Hematología por síndrome de repercusión general de un mes de evolución y alteración del hemograma, leucocitosis con 84% de formas inmaduras, anemia y plaquetopenia. Se realiza punción aspiración de MO (PAMO) diagnóstica, observando en el medulograma infiltración del 95% por células de aspecto inmaduro de pequeño a mediano tamaño, con alta relación nucleocitoplasmática, citoplasma sin gránulos, núcleo con cromatina de aspecto inmaduro con presencia de nucléolos, compatibles con blastos linfoides. Se recibe la CFM de MO que informa 96% de células de pequeño a gran tamaño y complejidad interna (por FSC/SSC): CD34-/+ (30%), CD45neg, CD19+, CD58-/+ , CD66c-/+ , CD10+, CD38-/+ débil, CD20neg, cyIgM neg, CD33-/+ , supIgM neg, Tdt-/+ , CD13neg, CD22-/+ , CD24+, CD9-/+ (hete), CD15neg, CD123-/+ , CD81-/+ , CD21neg, kappa neg, lambda neg, CRFL-2+, compatible con blastos linfoides-B. **Cariotipo:** 46 XY [20]. **FISH:** BCR::ABL1 t(9;22)(q34;q11.2), TCF3::PBX1 t(1;19)(q23;p13.3) t(9;22), MLL 11q23: negativos y CRLF2 Xp22.3: positivo. Para la hibridación del CRLF2 Xp22.3 se utilizó una sonda Dual Color Break Apart sobre preparado cromosómico; se analizaron 200 células y se evidenció 95% de núcleos con un patrón

de señales compatible con delección intersticial en Xp22.33 sugerente de formación del reordenamiento P2RY8::CRLF2. MPLA: ausencia de delección de IKZF1 e IKZF1 plus, delección monoalélica del gen EBF1, y de los genes que se encuentran en la región pseudoautosómica 1 (PAR1): CSF2RA, IL3RA y P2RY8; comunmente delecionados en pacientes con CRLF2::P2YR8 positivo. **ARRAY:** se confirma lo hallado en **MLPA** sin alteraciones cromosómicas adicionales. **Biología molecular:** BCR ABL no detectable.

Inicia tratamiento según esquema GATLA grupo AYA con Fase Ia de inducción. Compromiso de SNC, el cual se negativiza tras la 1° terapia intratecal. Se constata en día +8 mala respuesta a prednisona. En día +15, 25% de blastos en MO y en el día +33 la ERM 0.003%. En esta fase intercorre con neutropenia febril y fascitis necrotizante en miembro superior derecho, requiriendo debridamiento y tratamiento antibiótico dirigido.

El paciente continúa con Fase Ib de inducción de alto riesgo. En la evaluación del día+78 se realiza CFM con ERM negativa (0.01%). Inicia los bloques de consolidación. Se realiza evaluación posterior a cada bloque con CMF que informa EMR negativa en todos los casos.

El paciente fue sometido en día +240 a alo-TCPH de donante no relacionado en RCH y ERM negativa, evolucionando sin complicaciones de relevancia.

Discusión:

¿Se puede afirmar que todas las LLA Ph like presentan un pronóstico desfavorable?

Para intentar contestar esta pregunta revisaremos algunos puntos:

- 1- Alteraciones genéticas
- 2- Factores pronósticos

1- Alteraciones genéticas

La LLA Ph-like se puede subdividir en diferentes subgrupos según la presencia de drivers genéticos: (1) reordenamiento de clase ABL (2) JAK-STAT activado y (3) no especificado de otra manera (NOS)⁽²⁷⁾.

(1) Reordenamiento de clase ABL

Los rearrreglos ABL incluyen activaciones de las cinasas de la familia ABL: ABL1, ABL2, PDGFRB (receptor beta de factor de crecimiento derivado de plaquetas), CSF1R (receptor 1 del factor estimulante de colonias)

y LYN (cinasa Lck/Yes). Para cada uno de estos genes se han descrito múltiples reordenamientos.

La prevalencia total de fusiones de clase ABL varía desde el 17% en niños hasta el 9%-10% en adolescentes, adultos jóvenes y mayores, representando aproximadamente el 2%-5% de los casos de LLA.

El gen más frecuentemente reordenado en esta clase es ABL1.

Los pacientes con fusiones ABL2 y PDGFRB tienen mayores niveles de enfermedad residual medible (EMR) y los peores resultados de supervivencia libre de eventos (SLE) cuando son tratados solo con quimioterapia. En cambio, los pacientes con fusiones CSF1R muestran mejor SLE.

Los reordenamientos de clase ABL presentan sensibilidad a los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs), la cual varía según el tipo de cinasa involucrada⁽²⁹⁾.

(2) JAK-STAT activada

Las alteraciones de JAK-STAT incluyen reordenamientos de CRLF2, fusiones quiméricas de JAK2 y reordenamientos del receptor de eritropoyetina (EPOR)⁽²⁹⁾. El gen CRLF2 se encuentra en la región PAR1 de los cromosomas Xp22.23 e Yp11.32 y codifica un receptor de citocinas que se dimeriza con la subunidad alfa del receptor IL-7 para formar el receptor de linfopoyetina (TSLP).

La incidencia de LLA Ph-like con rearrreglo en CRLF2 aumenta con la edad (5-10% en niños, 15% en adolescentes y 20-30% en jóvenes adultos), siendo IGH::CRLF2 la más prevalente en adultos jóvenes en comparación con P2RY8::CRLF2, que se encuentran en niños más pequeños o con LLA asociada al síndrome de Down (DS-ALL). Las mutaciones puntuales en JAK2 (más comunes R683G) co-ocurren con alta frecuencia en LLA con reordenamiento de CRLF2, incluyendo DS-ALL. También es frecuente la codeleción de IKZF1, CDKN2A/B y/o PAX5 en ausencia de delección en EGR1, consistente con el subtipo IKZF1plus.

En pacientes de ascendencia latina o nativa americana la incidencia de LLA Ph-like con rearrreglos en CRLF2 es alta, y es vinculado con polimorfismos germinales en GATA3.

Los reordenamientos en CRLF2, JAK2 y EPOR están asociados con la activación constitutiva de la señalización JAK/STAT. Estudios preclínicos han demostrado actividad de los inhibidores de JAK en estos subtipos^(29,30).

(3) No especificado de otra manera (NOS)

La LLA Ph-like clase NOS presenta fusiones o mutaciones de genes que involucran otras cinasas, siendo la más común (<1%) ETV6::NTRK3, que activa constitutivamente el dominio cinasa NTRK3 y confiere sensibilidad a los inhibidores de la tirosina cinasa del receptor de tropomiosina (TRK)⁽²⁹⁾.

2-Factores pronósticos

La LLA Ph-like presenta una mala respuesta a los tratamientos con quimioterapia convencional. Los resultados del estudio GIMEMA LAL1913 revelaron que los adultos con LLA Ph-like tienen tasas más bajas de remisión completa (RC) (74% frente a 92%) y de ERM negativa a las 4 semanas (22% frente a 59%), 10 semanas (47% frente a 80%) y 16 semanas (58% frente a 86%), en comparación con aquellos con diagnóstico de LLA-B no Ph-like⁽³¹⁾. En un análisis multicéntrico retrospectivo que incluyó casi 800 adultos con LLA-B, la tasa de SLE a 5 años fue del 23% para LLA Ph-like y del 49% para LLA-B no Ph-like.

No obstante, los resultados pronósticos de LLA Ph-like varían entre los diferentes subtipos genéticos y la progresión de la enfermedad está condicionada por las características moleculares específicas. Se han descritos resultados desfavorables para los reordenamientos de CRLF2, siendo que los adultos con este perfil tratado en MDACC tuvieron una tasa de supervivencia global (SG) por debajo del 20%. Además, la LLA Ph-like con fusiones de JAK2 y EPOR::IGH se asocia con peores resultados en comparación con otros subtipos de LLA Ph-like que no presentan reordenamientos en CRLF2. Incluso dentro de los reordenamientos en CRLF2, los pronósticos pueden variar dependiendo del gen asociado. La LLA Ph like con fusiones ABL generalmente tiene un mejor pronóstico que los reordenamientos con CRLF2, JAK2 y EPOR, pero sigue siendo menos favorable que la LLA no Ph-like. Mutaciones como la de JAK2, frecuentemente presentes en pacientes con rearrreglos de CRLF2, confieren mal pronóstico⁽²⁸⁾.

La presencia de alteraciones genéticas adicionales como delecciones de genes supresores tumorales (ej. IKZF1) confieren mal pronóstico.

¿Por qué la LLA Ph-like se considera de mal pronóstico?

En resumen, porque tienen menor probabilidad de

alcanzar EMR negativa, menor SG, mala respuesta a quimioterapia estándar y resultados variables según los subtipos genéticos específicos.

Tratamiento

El tratamiento estándar para adultos recién diagnosticados con LLA B se basa en regímenes de quimioterapia, como el Hyper-CVAD, con tasas de remisión aproximadamente del 60%. Sin embargo, los resultados en pacientes con LLA Ph-like son insatisfactorios, con una SG a 5 años de apenas 20%. Se han implementado protocolos inspirados en pediatría, pero estos han mostrado peores resultados en comparación con otros subtipos de LLA. Los estudios GIMEMA LAL1913 y CALGB 10403 han demostrado tasas más bajas de RC y un mayor riesgo de recaída^(28,31).

Con el objetivo de mejorar los resultados en pacientes con LLA Ph-like, se han utilizado enfoques terapéuticos innovadores respaldados por un creciente conocimiento de la patogénesis molecular de esta enfermedad compleja y heterogénea. Este avance, principalmente en el contexto de ensayos clínicos, ha llevado a la incorporación TKIs y/o inmunoterapia en los protocolos de tratamiento de primera línea.

Los estudios preclínicos han demostrado que la LLA Ph-like con fusiones ABL presenta sensibilidad hacia los inhibidores de ABL, mientras que las alteraciones en los genes CRLF2 y JAK exhiben sensibilidad hacia los inhibidores de JAK2. Los inhibidores de TRK pueden tener un papel terapéutico relevante en las fusiones NTRK3, mientras que las combinaciones que incluyen ponatinib y ruxolitinib parecen ser prometedoras en el contexto de las alteraciones EPOR::IGH. Estos hallazgos subrayan la importancia de un enfoque personalizado en la elección del tratamiento⁽²⁹⁾.

La inmunoterapia, como Blinatumomab, Inotuzumab Ozogamicin y las CAR-T, mostraron eficacia en la enfermedad R/R y se están explorando en primera línea^(29,30).

TCPH

¿Es necesario consolidar con alo-TCPH a todos los adultos con LLA Ph-like en primera remisión completa (CR1), sin importar EMR o el subtipo genético? En la actualidad, el alo-TCPH se ofrece de manera rutinaria a una gran proporción de adultos con LLA Ph-like, incluso en ausencia de un diagnóstico de Ph-like. Esta decisión se basa en respuestas inadecuadas a la terapia, ya sea por fallos en la inducción o por MRD persistente, características que suelen asociarse con la LLA Ph-like^(28,30). Mientras que la persistencia de EMR es una indicación clara para considerar el alo-TCPH, la pregunta más compleja es si el trasplante es realmente necesario en aquellos adultos con LLA Ph-like que logran una EMR negativa temprana.

En un análisis retrospectivo realizado en el City of Hope National Medical Center (COH), se estudiaron 127 adultos con LLA B trasplantados en 1ºRC, y se identificaron retrospectivamente 54 pacientes (44%) con LLA Ph-like. La mayoría de los pacientes (61%) fueron trasplantados en CR1, y las características clínicas fueron comparables entre los grupos Ph-like y no Ph-like. La tasa de SG a 3 años fue del 51% para el grupo Ph-like y del 50% para el grupo no Ph-like. Además, otros estudios han reportado resultados similares para pacientes con LLA Ph-like, como el realizado en Corea, que mostro tasas de SLE y SG a 5 años del 54% y 61%⁽²⁸⁾.

Entonces, ¿Se puede afirmar que todas las LLA Ph like presentan un pronóstico desfavorable?

No, no se puede afirmar.

Es crucial avanzar en la estratificación de esta población heterogénea, utilizando técnicas más sensibles para la evaluación de EMR para obtener datos más completos que puedan correlacionar alteraciones moleculares con resultados clínicos. La introducción de nuevos enfoques terapéuticos tiene el potencial de transformar el paradigma de tratamiento para estos pacientes en un futuro cercano.

Conflictos de interés: Leticia Rapán declara haber recibido honorarios por parte de Amgen por concepto de consultorías / asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Kantarjian H. The cure of leukemia through the optimist's prism. *Cancer*. 2022 Jan 15;128(2):240-259.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 2.2024 - July 19, 2024
3. Gökbüget N. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024 May 9;143(19):1903-1930.
4. Berry D. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017 Jul 13;3(7):e70580.
5. Ghobadi A. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. *Blood*. 2022 Nov 17;140(20):2101-2112.
6. Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, et al. Identification of novel cluster groups in pediatric high-risk B-precursor acute lymphoblastic leukemia with gene expression profiling: correlation with genome-wide DNA copy number alterations, clinical characteristics, and outcome. *Blood*. 2010;116(23):4874-4884
7. Yadav V. Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Jan;21(1):e57-e65.
8. Bruggemann M. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18-20 September 2008. *Leukemia* 2010;24:521-535.
9. Zhao XS, Liu YR, Xu LP, et al. Minimal residual disease status determined by multiparametric flow cytometry pretransplantation predicts the outcome of patients with ALL receiving unmanipulated haploidentical allografts. *Am J Hematol*. 2019;94(5):512-521.
10. Kotrova M, Koopmann J, Trautmann H, et al. Prognostic value of low-level MRD in adult acute lymphoblastic leukemia detected by low- and high-throughput methods. *Blood Adv*. 2022;6(10):3006-3010.
11. Pemmaraju N, Kantarjian H, Jorgensen JL y col. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. *Am J Hematol*. 2017 Mar;92(3):279-285. doi: 10.1002/ajh.24629. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28052371; PMCID: PMC5851443.
12. Ribera JM, Morgades M, Ciudad J, et al. Chemotherapy or allogeneic transplantation in high-risk Philadelphia chromosomenegative adult lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2021;137(14):1879-1894.
13. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2019;24(1):337-348.
14. Protocolo PETHEMA para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica BCR::ABL1 negativa en Adultos. LAL-2019. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04179929. Versión: febrero 2023.
15. Jabbour E, Short NJ, Jorgensen JL, et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory Bcell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2017;123(2):294-302.
16. Theunissen, P. et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. (2017) doi:10.1182/blood-2016-07.
17. Ribera, J. M. et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: Final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *Journal of Clinical Oncology* 32, 1595–1604 (2014).
18. Sancho, J. M. et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 78, 102–110 (2007).
19. Zhao, X. et al. Comparative Analysis of Flow Cytometry and RQ-PCR for the Detection of Minimal Residual Disease in Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 24, 1936–1943 (2018).
20. Gaipa, G. et al. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase

- chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 97, 1586–1593 (2012).
21. Hovorkova, L. et al. Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood* 129, 2771–2781 (2017).
 22. Zuna, J. et al. Minimal residual disease in BCR::ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia: different significance in typical ALL and in CML-like disease. *Leukemia* 36, 2793–2801 (2022).
 23. Kim, R. et al. Significance of Measurable Residual Disease in Adult Philadelphia Chromosome-Positive ALL: A GRAAPH-2014 Study. *Journal of Clinical Oncology* 42, 3140–3150 (2024).
 24. Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX, et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol.* Feb 2009;10(2):125-34.
 25. 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.
 26. Alaggio, R., Amador, C., Anagnostopoulos, I. et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022).
 27. Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 140 (11): 1200–1228.
 28. Aldoss I, Zhaohui Gu, Michelle Afkhami, Sally Mokhtari & Vinod Pullarkat (2023): Ph-like acute lymphoblastic leukemia in adults: understanding pathogenesis, improving outcomes, and future directions for therapy, *Leukemia & Lymphoma*.
 29. Iacobucci I, Papayannidis C. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Approach to BCR::ABL1-Like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2024 Aug 10:S2152-2650(24)00296-9.
 30. Tran TH, Tasian SK. How I Treat Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia in Children, Adolescents, and Young Adults. *Blood.* 2024 Apr 24;blood.2023023153.
 31. Chiaretti S, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913. *Haematologica.* 2021 Jun 1;106(6):1559-1568.



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.

Aplasia medular severa adquirida de reciente diagnóstico sin donante histoiéntico relacionado. ¿Tratamiento inmunosupresor y eltrombopag o Trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos en primera línea?

Recently diagnosed acquired severe aplastic anemia without matched related donor. Is immunosuppressive treatment and eltrombopag or haploidentical hematopoietic progenitor transplantation the first-line option?"

Vera Milovic¹; Blanca Rossi²; Gabriel Casiraghi³; Micaela Quarchioni⁴

¹ Programa de Trasplante de CPH, Hospital Alemán de Buenos Aires. Caba, Argentina.

² Servicio de Hematología y Trasplante de CPH. Hospital Italiano de Córdoba. Argentina

³ Hospital Ramos Mejía, CABA, Argentina. Subcomisión de fallos medulares. SAH.

⁴ Servicio de Hematología, Hemoterapia y Trasplante de Médula Ósea. Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina. Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (GATMO-TC).

vmilovic@hospitalaleman.com ; rossimili@hotmail.com;
drgabrielcasiraghi@gmail.com; mquarchioni@hbritanico.com.ar



CONTROVERSIAS EN
EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE LA
APLASIA MEDULAR

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario

5^{tas} Jornadas Latinoamericanas

de la SAH: 71-79

Diciembre 2024

Palabras claves: aplasia medular severa adquirida,
tratamiento inmunosupresor,
trasplante haploidéntico con ciclofosfamida postrasplante.

Keywords: severe aplastic anemia, immunosuppressive therapy,
HLA-haploidentical,
BMT with PTCy.

- Introducción y coordinación: Vera Milovic
- Presentación de caso clínico: Blanca Rossi
- A favor de tratamiento inmunosupresor: Gabriel Casiraghi
- A favor de trasplante haploidéntico. Micaela Quarchioni

Introducción

La anemia aplásica adquirida es una enfermedad hematológica no oncológica, grave, que presenta alta mortalidad si no recibe el tratamiento adecuado.

Hasta la fecha, las guías internacionales establecen que el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas constituye el tratamiento de primera línea en los pacientes menores de 40 años que presenten un cuadro de aplasia severa o muy severa, y que cuenten con donante familiar histoiéntico. En pacientes mayores de 40 años o aquellos que no cuentan con donante familiar histoiéntico, el tratamiento de primera línea debería ser la inmunosupresión⁽²⁾ históricamente basada en timoglobulina y ciclosporina (TIS).

En los últimos años, el agregado de eltrombopag al tratamiento con timoglobulina (ATG) y ciclosporina (CSA), ha demostrado reducir el tiempo de respuesta, así como mejorar la calidad de la misma, en un número mayor de pacientes⁽²¹⁾.

El desarrollo del trasplante haploidéntico ha expandido el número de donantes potenciales para los pacientes, permitiendo el acceso a esta opción terapéutica.

Se presenta un caso clínico con el objetivo de actualizar los resultados obtenidos con el IST y compararlos con los resultados obtenidos con el HSTC de donante haploidéntico en este tipo de pacientes.

Caso clínico

Paciente masculino de 50 años, sin antecedentes clínicos de relevancia, en el que, en contexto de epistaxis y síndrome anémico, se detecta pancitopenia: hemoglobina de 3 g/dl, recuento leucocitario de 850/mm³ y plaquetas 11500/mm³. Se realizan exámenes complementarios y se arriba al diagnóstico de Aplasia Medular Adquirida muy severa, HPN negativo y cariotipo normal. Inicia tratamiento con eltrombopag 150 mg día, Eritropoyetina 40000 ui semanal, filgrastim y ácido tranexámico. Se realiza estudio de histocompatibilidad constatándose un hermano haploidéntico. Se solicita tratamiento inmunosupresor, pero se demora y finalmente se logra la aprobación para el trasplante de células madre progenitoras, 3 meses después del diagnóstico. El paciente recibe condicionamiento con Ciclofosfamida, Timoglobulina, Fludarabina y TBI 400cGy, y como fuente del injerto, células progenitoras de la sangre periférica. La profilaxis para enfermedad de injerto versus

huésped se basó en Ciclofosfamida postrasplante, tacrolimus y micofenolato. Presentó como complicación síndrome febril sin foco ni rescates bacteriológicos. La recuperación hematopoyética de plaquetas y neutrófilos ocurrió en día +16. El quimerismo del día +30 fue 100% del donante.

Al día +280 postrasplante se encuentra asintomático, sin evidencia de Enfermedad de injerto versus huésped (Eich) y continúa medicado con Tacrolimus.

A favor de tratamiento inmunosupresor (TIS)

El tratamiento de la Anemia Aplásica en la primera línea, según las recomendaciones provenientes de guías internacionales de diversos grupos, consiste en la terapia inmunosupresora basada en suero antitímocítico, ciclosporina y eltrombopag, ó el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de un donante histoiéntico relacionado en pacientes menores de 40 años en pacientes con aplasia severa o muy severa^(1,2).

Los factores que permiten definir la conducta terapéutica en la primera línea, esencialmente son la disponibilidad del donante y la edad del paciente.

El paciente reportado presenta 50 años de edad, sin mayores comorbilidades.

En relación al TIS, los mejores resultados son observados con el uso de ATG de caballo vs conejo en la bibliografía como en la experiencia en nuestro medio^(2,3).

La adición de Eltrombopag (EPAG) al TIS, según estudios internacionales, logra mejores resultados. En un meta-análisis, sobre 6 estudios publicados en 2021 y 2022 que involucran 699 pacientes, los pacientes tratados con EPAG + TIS presentaron a los 6 meses, mayor respuesta global (OR = 2.25; 95% CI, 1.60–3.16; p < 0.00001), mayor respuesta completa (OR = 2.61; 95% CI, 1.82–3.74; p < 0.00001), y menor refractariedad. Cabe destacar que esta superioridad aún no está establecida en pacientes menores de 18 años⁽⁴⁾.

Uno de los factores a tener en cuenta para la toma de decisión sobre una conducta terapéutica, es la seguridad clínica del tratamiento. Existen algunos interrogantes sobre la seguridad y tolerabilidad con el uso de TIS, principalmente en pacientes adultos. En un estudio retrospectivo, sobre pacientes que recibieron TIS frente al diagnóstico de AA en el marco de dos estudios prospectivos, se comparó dichas variables entre pacientes de 18 a 59 años, y

mayores o iguales a 60 años de edad. Fueron incluidos pacientes que recibieron ATG de caballo y de conejo. Como es de esperar, se observaron mayor número de comorbilidades en pacientes de mayor edad. En relación a los efectos adversos, la frecuencia de los mismos fue similar en ambos grupos, pero se observó un mayor número de complicaciones cardiovasculares relacionados a TIS, sin ser causa de fallecimiento. Los pacientes mayores de 60 años presentaron peor sobrevida global (87% vs. 79%, $p=0.008$). También presentaron mayor tasa de recaída, obteniéndose una tasa de 71% (95% CI [48, 83]) en mayores de 60 años vs. 34% (95% CI [24, 42]) en una mediana de seguimiento de 1103 días, y con una mediana de tiempo a la recaída 657 vs. 979 días. En relación a la evolución clonal, fue mayor en el grupo de pacientes que superan los 60 años (28% vs. 16%) y mayormente asociadas a alteraciones de alto riesgo (13% vs. 9%).

En relación a las respuestas obtenidas, ambos grupos presentaron tasas similares (OR73% vs. 72%). Pero es destacable que aquellos que presentaron respuesta al TIS, si bien continúan presentando una peor sobrevida global, ésta se acerca a la que presentan los pacientes menores de 60 años que también presentaron respuesta al TIS (96% (95% CI [88, 100]) vs. 96% (95% CI [92, 100])).

Por ello, se puede concluir que la falta de respuesta al tratamiento en primera línea es uno de los principales determinantes de mortalidad en ésta enfermedad, y son raras las muertes secundarias al TIS⁽⁵⁾. En relación a la adición de EPAG, además de la hepatotoxicidad ya descrita en otros trabajos⁽⁴⁾, se observa una aparición más temprana de evolución

clonal. La misma se observa en pacientes de mayor edad (33% vs. 13%) y mayormente asociadas a alteraciones de alto riesgo (17% vs. 5%, $p=0.04$). Los determinantes de este tipo de evolución se asumen como la hematopoyesis clonal asociada a la edad y la selección de ésta población en la AA (ventaja de crecimiento de poblaciones con mutaciones somáticas)⁽⁵⁾.

Uno de los factores predictores de respuesta a la terapia en primera línea (y por lo tanto, a la sobrevida global) más reportados en estudios recientes, es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio de tratamiento. Hay evidencia suficiente para establecer que, independientemente de la estrategia terapéutica adoptada, mientras menor sea el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento, los resultados son mejores⁽⁶⁾.

En el caso presentado, frente a la ausencia de respuesta rápida por parte de la cobertura de salud del paciente, la autorización para la realización del trasplante fue un determinante para llevarlo a cabo en la primera línea.

Una estrategia planteada por un grupo de expertos es iniciar ciclosporina (CSA) y EPAG en las primeras consultas frente al diagnóstico de AA. Proponen el inicio de EPAG a 150 mg día y CSA con dosis ajustadas a 2 mg/kg, hasta obtener los resultados de los estudios genéticos (como longitud telomérica y DEB) para indicar el tratamiento completo con ATG/CSA/EPAG. Dicha conducta es planteada como una oportunidad de mejorar los valores hematemétricos y disminuir las complicaciones clínicas, mientras se define la estrategia terapéutica a largo plazo (sea continuar con TIS ó inclinarse por HSCT)⁽⁷⁾.

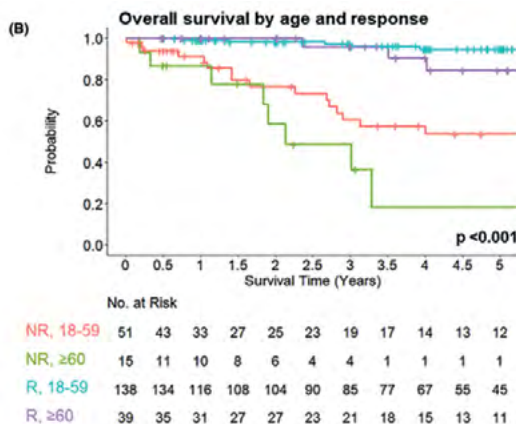


FIGURE 3 Overall Survival and Survival stratified by age and response. (A) KM curve of survival by age group, ≥ 60 (red), 18-59 (blue). (B) KM curve of survival by age group and 6-month response. Non-response (NR) 18-59 (orange), NR ≥ 60 (green), Response (R) ≥ 60 (purple), (R) 18-59 (blue). [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Algo similar fue la conducta tomada en el caso clínico reportado.

En un estudio publicado este año, sobre 54 pacientes (edad mediana 55 años) se alcanzó respuesta global a los 6 meses de 46%. Los efectos adversos más reportados fueron la elevación de bilirrubina (30%), elevación de transaminasas (22%) y diarrea (22%). Sin reportar muertes relacionadas a tratamiento, la combinación de estas dos drogas es una opción en el caso de pacientes mayores, donde la ATG puede no ser tolerada o frente a la falta de disponibilidad⁽⁸⁾. En el Registro continuo de pacientes con AA, que se lleva a cabo en la Subcomisión de Fallos Medulares de la Sociedad Argentina de Hematología, se registran resultados similares a los reportes internacionales. Actualmente se encuentran reportados 34 pacientes tratados con ATG/CSA/EPAG, con 16 centros de salud participantes de 5 provincias distintas. Sin evidencia estadísticamente significativa aún, con tratamiento con ATG/CSA / EPAG, se observa:

- Respuestas desde el 1º mes de tratamiento;
- Prolongar el uso de EPAG/CSA más allá de los 6 meses parecería implicar una mejora en las respuestas alcanzadas hacia los 12 meses;
- Un perfil de seguridad de las drogas utilizadas aceptable;
- Problemas de acceso a medicación en >15% de los pacientes;
- La mortalidad anual (todas de causas infectológicas) en pacientes sin respuesta es de 15%

En el futuro, la identificación de los factores clínicos y moleculares predictores de respuesta al TIS y sobrevida global, sobrevida libre de eventos y evolución clonal permitirá seleccionar con más seguridad qué pacientes se beneficiarán con este tratamiento sin requerir un trasplante. Es esencial aumentar el número de pacientes reportados para poder lograr una significancia estadística que permita conocer la realidad de esta patología y su tratamiento en nuestro país.

Bibliografía

1. Brodsky AL, Carnelutto N, Casiraghi G y col. Síndromes de fallo medular, Sociedad Argentina de Hematología Guías de diagnóstico y tratamiento; 2023;727-734.
2. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I y col. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline; Br J Haematol. 2024;204:784-804.
3. Gelo O, Pagani M, Fernandez M y col. Anemia Aplásica Adquirida, nuestra experiencia; Hematología; 2019;23:48
4. Zhang S, Wang Q, Cui K, Cheng B, Fan J, Hu S. Efficacy of Eltrombopag with Immunosuppressive Therapy Versus Immunosuppressive Therapy Alone on Severe Aplastic Anaemia: A Systematic Review and Meta-analysis; Clinical Drug Investigation; 2023; 43:315-324.
5. Prabahan A, Durrani J, Coelho-Da Silva J y col. Safety and efficacy of immunosuppressive therapy for elderly patients with severe aplastic anaemia Br J Haematol. 2024;205:1170-1179.
6. Shena Y, Li Y, Liub Q y col. Comparison of anti-thymocyte globulin-based immunosuppressive therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with transfusion-dependent non-severe aplastic anaemia: a retrospective study from a single centre; Annals of Medicine; 2023, VOL. 55, NO. 2, 2271475
7. Patel B, Groarke E, Shahloub R. Early Initiation of Oral Therapy with Cyclosporine and Eltrombopag for Treatment Naïve Severe Aplastic Anemia: Interim Results of a Phase II Trial; Blood 142 (2023) 2711-2712.
8. Scheinberg P, Finelli C, Montaña-Figueroa E y col. Activity and safety of eltrombopag in combination with cyclosporin A as first-line treatment of adults with severe aplastic anaemia (SOAR): a phase 2, single-arm study. Lancet Haematol 2024;11: e206-15

A favor de trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos con ciclofosfamida post-trasplante, en primera línea.

Abordaje tradicional en AAS

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) se considera el único tratamiento con potencial curativo, ya que permite reconstituir la hematopoyesis normal y eliminar el riesgo de evolución clonal (EC) hacia neoplasias mieloides de mal pronóstico, así como también hacia hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)^(1,2,3).

Las guías británicas publicadas en 2024 consideran al aloTPH en primera línea en AAS y muy severa (AAMS) para:

- Adultos menores de 40 años con buen desempeño clínico y donante relacionado histoidéntico (DR), aunque contempla un límite un poco superior en la edad para aquellos pacientes aptos para el procedimiento.
- Menores de 20 años que carecen de un DR y cuentan con un donante no relacionado (DNR) HLA 8/8, siempre que ese donante esté disponible antes de las 8 semanas desde el diagnóstico.
- Los donantes alternativos (DNR, DNR con discrepancias en el HLA (DNRMM), haploidéntico (HID) y cordón umbilical (CU) generalmente son considerados como segunda línea ante el fallo al tratamiento inmunosupresor (TIS) o EC, especialmente en mayores de 20 años⁽⁴⁾.

Estas estrategias se basan en publicaciones previas en donde con aloTPH las tasas de supervivencia global (SG) reportadas fueron cercanas al 90% en pacientes menores de 20 años y alrededor del 75% para pacientes mayores de 20 años⁽⁵⁾.

Históricamente en los pacientes mayores de 40 años, los resultados con aloTPH, fueron menos alentadores. Las causas probablemente fueron múltiples, con mayor foco en altas tasas de falla de injerto (FI) y enfermedad de injerto contra huésped (EICH)⁽⁶⁾.

A pesar de las recomendaciones actuales, la probabilidad de que un paciente cuente con un donante hermano HLA idéntico es de 25 al 30%. La probabilidad de obtener un donante NR se estima en 75% para los pacientes con ascendencia caucásica europea y del 16% para las minorías étnicas⁽⁷⁾. Éste punto es de suma importancia ya que los tiempos de búsqueda de DNR varían entre 3 y 6 meses según los diferentes registros, siendo el tiempo prolongado

al trasplante un factor que impacta negativamente en los resultados como ya fue publicado hace casi una década por el Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT)⁽⁸⁾.

Trasplante haploidéntico (HaploTPH) con ciclofosfamida post trasplante (CYPT) en AAS como estrategia de primera línea.

El advenimiento de protocolos de HaploTPH con CYPT en AAS adquirida surge de los resultados alentadores observados en otras patologías no malignas como HPN y anemia de células falciformes donde no se requiere efecto injerto contra tumor^(9,10). Éste enfoque tendría como objetivo que un mayor número de pacientes accedieran a un tratamiento potencialmente curativo sin demora en la obtención del donante y con la posibilidad de un injerto rápido que rescate al paciente de las citopenias severas.

Se desarrollaron 2 plataformas diferentes de HaploTPH, una en Beijing basada principalmente en ATG como profilaxis de EICH y otra en Baltimore, basada principalmente en CYPT⁽¹¹⁾.

En esta revisión sólo se incluye la plataforma Baltimore debido a que es la mayormente utilizada en Estados Unidos, Europa y Argentina.

Protocolo Baltimore en AAS a lo largo del tiempo

Este protocolo incluye un régimen de acondicionamiento que consiste en Fludarabina (FLU) 30 mg/m²/día EV los días - 6, - 5, - 4, - 3, - 2; ciclofosfamida (CY) a dosis de 14.5 mg/kg/día EV los días - 6, - 5; Timoglobulina de conejo (ATG-r) a dosis de 0.5 mg/kg/día EV el día - 9 y a dosis de 2 mg/kg los días - 8, - 7 (dosis total 4,5mg/Kg) e irradiación corporal total (TBI) a dosis de 200 o 400 Gy el día -1. La profilaxis para EICH consiste en CYPT a dosis de 50 mg/kg/día los días + 3 y + 4, tacrolimus (FK) desde el día + 5, inicialmente hasta el día + 365, micofenolato mofetilo (MMF) desde el día + 5 hasta el día + 35. Al igual que otras plataformas de HaploTPH, el filgrastim se inicia el día + 5 a dosis de 5 mcg/kg/día SC. La fuente de "stem cell"(SC) es médula ósea (MO) no manipulada y se infunde el día 0.

En 2017, el Centro John Hopkins, liderado por DeZern, publica los resultados de 16 pacientes con AAS recaídos/refractarios (R/R) al TIS que recibieron un aloTPH; 13 HID y 3 NR entre 2011 y 2016. La mediana de edad fue de 30 (rango 11-69) años.

La fuente de SC fue MO y la dosis utilizada de TBI 200 cGy. La mediana de tiempo a la recuperación de neutrófilos mayor o igual a $1 \times 10^9/L$ por 3 días consecutivos fue de 19 (rango 16-27) días y la mediana de recuperación de plaquetas sostenidas mayores a $50 \times 10^9/L$ de 27,5 (rango 22-108) días. Con una mediana de seguimiento de 21 (rango 3-64) meses, todos los pacientes se encontraban vivos e independientes de transfusiones. No hubo falla de injerto primario o secundario, 2/16 pacientes desarrollaron EICH aguda grado I-II cutáneo, 2/16 presentaron EICH crónico moderado en cavidad oral y cutáneo, 2/16 tuvieron reactivaciones virales (1 CMV y 1 VEB). Ninguno presentó EC⁽¹²⁾.

La segunda publicación fundamental fue realizada en 2020 por el mismo grupo de trabajo, en la que reporta los resultados de HaploTPH en 37 pacientes con AAS, 20 R/R y 17 en primera línea (1L). La mediana de edad fue de 25 (4-69) años. La mediana de seguimiento fue de 32 meses. El tiempo medio hasta la recuperación de los neutrófilos fue de 17 (rango 15-88) días. Llamativamente 4/37 pacientes (11%) tuvieron FI. Se produjo 1 FI primario en el grupo R/R y 3 en el grupo de 1L (1 FI primario, 2 FI secundarios). Todos estos pacientes habían recibido TBI 200 cGy. De los 4 pacientes con FI, dos fallecieron como consecuencia de citopenias severas y 2 fueron rescatados con un segundo HaploTPH. Esto llevó a incrementar la dosis de TBI del régimen de acondicionamiento a 400 cGy sin evidencia de mayor toxicidad temprana. No se produjeron FI en los 10 pacientes restantes que se incluyeron en el protocolo con estas dosis superiores de TBI. A 1 y 2 años la SG fue del 94 % (IC del 90 %, 88-100). Al día 100 la incidencia acumulada de EICH aguda grado II-IV fue de 11% y la incidencia acumulada de EICH crónica a 2 años fue de 8%⁽¹³⁾.

En 2020, el EBMTSAAWP "European Bone Marrow Transplant Severe Aplastic Anemia Working Party" publica los resultados de un estudio retrospectivo, multicéntrico que incluyó a 33 pacientes con AAS que recibieron un HaploTPH (11 en 1L y 22 R/R, de ellos 5 con aloTPH previo). La mediana de edad fue de 20 (rango 2,5-45) años. El protocolo más utilizado fue Baltimore. Con una mediana de seguimiento de 35,9 meses, a 2 años, la SG fue de 76% para toda la cohorte, sin embargo en aquellos pacientes que recibieron protocolo Baltimore la SG a 2 años fue significativamente mayor 93% (81-100) vs 64% (41-

87) para los protocolos no Baltimore ($p=0,03$). En el análisis univariado, la edad, la fuente de SC o el uso de ATG no impactaron en la SG⁽¹⁴⁾.

Alentados por los resultados previos, el equipo del John Hopkins diseña un estudio prospectivo fase II, de centro único, para HaploTPH en primera línea en AAS cuyos resultados se publicaron en 2023. Se incluyeron a 27 pacientes con una mediana de seguimiento de 40.9 meses (95%[CI], 29.4-55.7). La mediana de edad de los pacientes fue de 25 (rango 3-63) años (11 pacientes mayores de 40 años y 9 pacientes mayores de 50 años). La mediana de edad de los donantes fue de 30 (13-56) años. Los pacientes tuvieron una mediana de recuperación de neutrófilos de 17 (rango 14-88) días y la de plaquetas de 25 días, con 90% de independencia transfusional al día 100. Siete pacientes recibieron TBI 200 cGy presentando 3 FI. A causa de esto los 20 pacientes restantes recibieron 400 cGy y no presentaron FI. A 1, 2 y 3 años, la SG fue de 92% (95% CI, 83-100). Once pacientes reactivaron CMV, 6/11 (55%) requirieron tratamiento, 1 paciente desarrolló enfermedad linfoproliferativa post trasplante asociada a VEB luego de FI secundario y falleció por ello. En los pacientes que recibieron TBI 400 cGy, a 3 años la SG y la supervivencia libre de falla y de eventos (sin FI, sin EICH agudo o crónico, sin recaída y EC) fue de 100%. Al día 100, la incidencia acumulada de EICH aguda fue de 7% (95%IC 0-17) y a 2 años la incidencia acumulada de EICHc fue de 4% (95%IC 0-11). Un punto importante a destacar de este trabajo es que a los 6 y a los 12 meses 10 y 17 pacientes respectivamente habían suspendido el tacrolimus⁽¹⁵⁾. Recientemente el SAAWP EBMT, publicó un estudio retrospectivo, multicéntrico que incluyó a 1652 pacientes con AAS que recibieron su primer aloTPH (DNR, DNRMM y donantes HID). De los HaploTPH todos recibieron CYPT. A 3 años la supervivencia libre de eventos fue de 73%, 63% y 55% para DNR, DNRMM Y HID respectivamente ($p < 0.001$). Los pacientes que recibieron un aloTCPh con DNR tuvieron menores tasas de EICH agudo comparado con DNRMM y HID (Grado II-IV: 13%, 22 y 19%, respectivamente, $P < .001$ y grado III-IV: 5%, 9% y 7%, respectivamente $P = .028$)⁽¹⁶⁾. Cabe destacar que más allá de ser un estudio retrospectivo y muy heterogéneo, en el grupo HID la edad del receptor y del donante eran mayores, se utilizó menos ATG o se-roterapia y hubo un mayor uso de sangre periférica como fuente de SC.

¿Estamos transitando un cambio de paradigma en el abordaje de los pacientes con AAS?

Ante la ausencia de un DR, cuando indicamos un TIS en primera línea debemos tener en cuenta que a 10 años menos del 40% de los pacientes estará libre de recaída o de EC⁽¹⁷⁾. El agregado de EPAG al TIS sólo acortó el tiempo a la recuperación hematológica sin impacto en la SG y sobrevida libre de fallo-eventos clonales. Por otra parte, debido a que la recuperación hematopoyética puede tardar de 3 a 9 meses con el TIS^(18,19), los pacientes se ven expuestos a largos períodos de citopenias profundas con riesgo de sangrados graves e infecciones a repetición, especialmente infecciones fúngicas invasivas. Además, la alta carga transfusional generará sobrecarga de hierro y alosensibilización. Estas complicaciones del TIS impactarán negativamente a la hora de decidir un aloTPH en segunda línea, ya sea porque el paciente desarrolló anticuerpos específicos contra donante que no permitirán seleccionar donantes con discrepancias en el HLA (HID, DNRMM), refractariedad plaquetaria o dificultad para seleccionar unidades compatibles de hematíes⁽¹³⁾.

Por otra parte, los resultados post aloTPH en pacientes con EC mielóide post TIS son muy desalentadores, especialmente aquellas entidades con monosomías de cromosoma 7⁽¹⁷⁾.

En septiembre 2024 se publicaron las guías americanas para el manejo de AAS que consideran al

HaploTPH en primera línea dentro de las alternativas para aquellos pacientes que requieren recuperar rápidamente la hematopoyesis por citopenias severas con riesgo de vida inminente que no cuentan con donante DR (figura 1)⁽²⁰⁾.

Comentarios finales

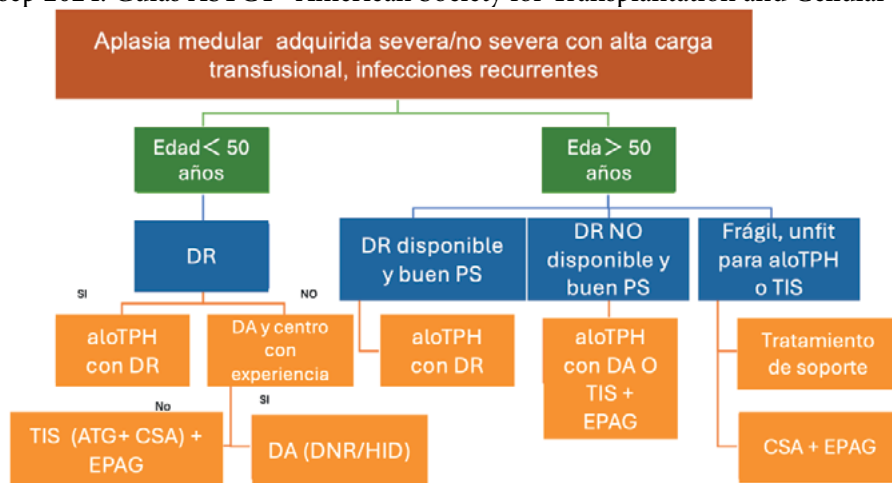
Si bien a la fecha no contamos con resultados de estudios prospectivos randomizados que comparen en primera línea DNR vs DNRMM vs DHI o estos donantes vs TIS+ EPAG en primera línea, la evidencia actual con HaploTPH es muy alentadora.

Se deben interpretar con cuidado los resultados de diferentes estudios ya que no todas las plataformas de HaploTPH contienen CYPT. Esto puede llevar a confusión en las interpretaciones de los metaanálisis y estudios multicéntricos retrospectivos.

El poder recuperar de manera precoz la hematopoyesis con un donante familiar disponible de inmediato con poca toxicidad temprana y baja incidencia de injerto contra huésped e inclusive disponer del mismo donante familiar u otro HID en caso de fallo FI es una estrategia posible en la actualidad en centros de alta complejidad con experiencia en manejo de fallos medulares y donantes alternativos.

El Grupo Argentino de Trasplante De Médula Ósea y Terapia Celular (GATMO-TC) se encuentra analizando datos retrospectivos de HaploTPH en AAS en primera y segunda línea con plataforma Baltimore.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento recomendado para de pacientes con AAS y aplasia medular no severa (NSAA) con alta carga transfusional e infecciones recurrentes. Modificado de Iftikhar R y col, Transplant Cell Ther, sep 2024. Guías ASTCT "American Society for Transplantation and Cellular Therapy".



DR: donante relacionado histoidéntico; DA: donante alternativo; aloTPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; TIS: tratamiento inmunosupresor; ATG: timoglobulina; CSA: ciclosporina; EPAG: eltrombopag; DNR: donante no relacionado; HID: donante haploidéntico, PS: performance status.

En breve contaremos con datos propios publicados.

Las mejoras en el soporte brindado a los pacientes llevados a aloTPH en patologías malignas lleva a plantearnos si estamos frente a un cambio de paradigma en el abordaje de AAS ¿La edad del receptor y el tipo de donante deben influir en las decisiones en primera línea?

Se aguardan estudios prospectivos para responder estos interrogantes.

Conclusiones de la sesión:

Sobre el caso descrito, en un paciente de 50 años, el TIS es considerado la terapia en primera línea recomendada según las guías de tratamiento, con una alta tasa de respuesta y alta sobrevida a largo plazo,

que representa un tratamiento finito si se logra respuesta y con efectos adversos graves escasos.

Sin embargo, el TIS no parecería evitar la posible evolución clonal de la enfermedad, y a mayor edad, muestra peor respuesta, mayor tasa de recaída y mayor tasa de evolución clonal, todo lo cual tiene relación directa con una menor sobrevida global. Los resultados que se consiguen con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (HSTC), nos obligan a considerar en la primera línea de tratamiento de la AA el trasplante de CPH con donantes alternativos, especialmente en pacientes con anemia aplásica muy severa y alto requerimiento transfusional, y la posibilidad de aumentar el límite de edad para afrontar el trasplante⁽²²⁾.

Conflictos de interés: Vera Milovic declara haber recibido honorarios por parte de Astra Zeneca por concepto de conferencias en las que ha participado. Blanca Rossi declara haber recibido honorarios por parte de Astra Zeneca, Pint Pharma y Novartis por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Barone A y col. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP). *Blood Cells Mol Dis.* 2015;55(1):40-47.
2. Dufour C y col. Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *British Journal Haematol.* 2015;169(4):565-573;
3. Darrigo Jr y col. Allogeneic Bone Marrow Transplants for Pediatric Severe Aplastic Anemia: Real-world Data comparing Matched Related and Unrelated Donors in a Developing Country. Retrospective study on behalf of the Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Working Group of the Brazilian Bone Marrow Transplantation Society (SBTMO) and the Brazil-Seattle Consortium (Gedeco). *Pediatr Transplant* 2019;23(7):e13552.
4. Kulasekararaj A y col. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024 Mar;204(3):784-804.
5. Pasquini M y col. 2013 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl.* 2013;187-197.
6. Piekarska A y col. The state of the art in the treatment of severe aplastic anemia: immunotherapy and hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Front Immunol* 2024 Apr 5;15:1378432.
7. Besse K y col. Transplantation M. On modeling human leukocyte antigen identical sibling match probability for allogeneic hematopoietic cell transplantation: estimating the need for an unrelated donor source. 2016;22(3):410-7.
8. Bacigalupo A y col. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica* 2015 May;100(5):696-702.
9. Tisdale JF, Eapen M, Saccardi R. HCT for non-malignant disorders. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1suppl):S6-S9.
10. Bolanos-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L y col. HLA-haploidentical bone Marrow transplantation

- with post transplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012; 120:4285-4291.
11. Bacigalupo A and Benintende G. Best Practice & Research Clinical Haematology, <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101284>.
 12. DeZern EA y col. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia Marrow Transplant 2017 Mar;23(3):498-504.
 13. DeZern AE y col. Haploidentical BMT for severe aplastic anemia with intensive GVHD prophylaxis including posttransplant cyclophosphamide. *Blood Adv* 2020 Apr 28;4(8):1770-1779.
 14. Prata PH y col. Haploidentical transplantation and posttransplant cyclophosphamide for treating aplastic anemia patients: a report from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party Bone Marrow Transplant 2020 Jun;55(6):1050-1058.
 15. DeZern AE y col. *Blood* 2023 Jun 22;141(25):3031-3038. Alternative donor BMT with posttransplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia.
 16. Montoro J y col. Alternative donor transplantation for severe aplastic anemia: a comparative study of the SAAWP EBMT. *Blood* (2024) 144 (3): 323–333.
 17. Negoro E, Nagata Y, Clemente MJ, et al: Origins of myelodysplastic syndromes after aplastic anemia. *Blood* 130:1953-1957, 2017
 18. Peffault de Latour R y col. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 2022 Jan 6;386(1):11-23.
 19. Patel BA y col. Long-term outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. *Blood* (2022) 139 (1): 34-4.
 20. Iftikhar R y col. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Severe Aplastic Anemia: Evidence-Based Guidelines From the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2024 Sep 20:S2666-6367(24)00682-1.
 21. R. Peffault de Latour, et al. Eltrombopag added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *New Eng J. of Medicine* 2022, vol386:11-23
 22. D. Baboushok, A De Zern et al. Modified Delphi panel consensus recommendations for management of severe aplastic anemia. *Blood Adv.* 2024 vol 8:3946- 3960



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.

¿Aplasia medular o mielodisplasia hipoplásica? ¿Como diferenciarlas?

Aplastic anemia or hypoplastic myelodysplastic syndromes.
How to differentiate them?

Marcelo Iastrebner¹; Bruno Wannesson²;
Flavia Patiño³; Andrés Brodsky⁴

¹ Sanatorio Sagrado Corazón (SSC). CABA; Bs. As; Argentina

² Fundaleu. CABA; Bs. As; Argentina

³ Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA; Bs. As; Argentina

⁴ Hospital de Clínicas de Buenos Aires. CABA; Bs. As; Argentina

miaastrebner@gmail.com; bwannesson@fundaleu.org.ar;
ana.patino@hospitalitaliano.org.ar; albrodsky01@yahoo.com.ar



CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA APLASIA MEDULAR

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario

5^{tas} Jornadas Latinoamericanas

de la SAH: 80-85

Diciembre 2024

Palabras claves: Aplasia medular;
mielodisplasia hipoplásica;
trasplante alogénico de médula ósea.

Keywords: aplastic anemia;
hypoplastic myelodysplasia;
allogenic bone marrow transplantation.

Contenido:

- I. Presentación de caso clínico - Marcelo Iastrebner
- II. Defensa de la postura Anemia Aplásica - Bruno Wannesson
- III. Defensa de la postura de SMD-h - Flavia Patiño
- IV. Tratamiento, evolución del caso clínico y discusión - Marcelo Iastrebner / Andrés Brodsky

I. Caso Clínico

Varón de 26 años. Deportista. Trabajo de Oficina

Motivo de Consulta: Fiebre y Pancitopenia. Neumonía

Antecedentes Familiares: Linfoma Hodgkin (abuelo), Hipotiroidismo (madre)

Antecedentes Personales: Macrocitosis (sin anemia), Leucopenia: Neutrófilos

1.248/ μ L y trombocitopenia 120.000/ μ L desde hacía 4 años. Había sido vacunado para covid-19 dos meses antes.

Examen Físico: palidez marcada. No adenopatías ni visceromegalia

Lab: Hb 7 g/dL, VCM 95 μ 3, Reticulocitos: 0,5%, Neutrófilos: 500/ μ L, Plaquetas:

45.000/ μ L. LDH 221 UI/L (límite superior normal (LSN): 200UI/L). PCD negativa. Haptoglobina: 179 mg/dL (LSN: 197 mg/dL). Eritropoyetina: 750 mU/mL (LSN: 29 mU/mL) B12 y Ac Fólico: normales. Serologías Virales (-)

PBMO: Dry-Tap. Cilindro 1 cm. Celularidad 10%. Tejido Adiposo 90%.

Dishematopoyesis mieloide, eritroide y megacariocítica. CD34 y CD117(-)

Citometría de Flujo: Hipocelularidad de Serie eritroide, Linfocitos B ausentes.

↑Linfocitos T Gamma/Delta policlonales. Clon HPN Negativo en Sangre Periférica (con FLAER)

Citogenético: No desarrollaron metafases

Test del Diepoxibutano: Negativo

NGS: EZH2; NM_004456; Exón 6; Variante

(proteína): p.(Gin180*); NONSENSE;
 VAF 17.5%; Clasificación: posiblemente patogénica.
Evolución: Recuperación de la neumonía; Requerimiento transfusional de plaquetas y glóbulos rojos. Dolores óseos (tratados con Fentanilo, Dexametasona, Clonixinato de lisina)
PET/TC: Médula Ósea con captación aumentada de fluorodeoxiglucosa (SUV 4.3)

Se analizaron los diagnósticos de Aplasia Medular vs Síndrome Mielodisplásico hipoplásico... y se realizó un Tratamiento...

II. A favor de Aplasia Medular

Definición: al menos dos de las siguientes citopenias presentes en sangre periférica (SP): hemoglobina <10 g/dL, plaquetas <50.000/mm³, neutrófilos <1.500/mm³. E hipocelularidad en ausencia de blastos/fibrosis. A expensas de daño celular (directo o por citokinas) y/o humoral (inmunocomplejos). Origen: inmunológico⁽⁴⁾.

Incidencia: 2/1.000.000/año (en Occidente.)

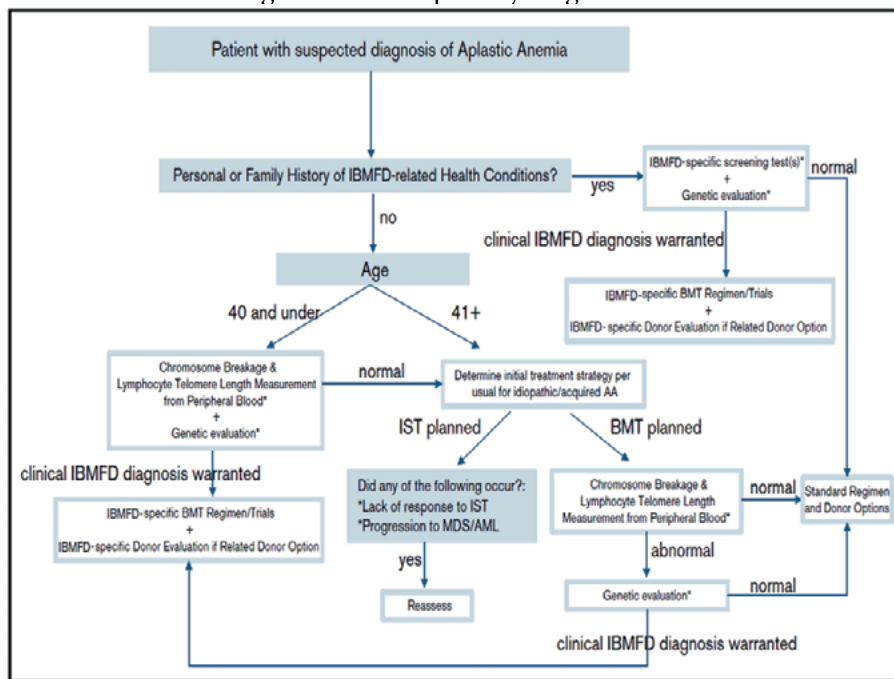
4-6/1.000.000/año (en Asia) pico en extremos de la vida; curva “bimodal”. Más frecuente en varones.

Fisiopatología del daño medular: Nicho Hematopoyético constituido por estroma (células mesenquimales) y Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH); Interacción de las CPH con linfocitos T y macrófagos normalmente estimula su supervivencia y proliferación. En la aplasia medular ocurre: expansión de linfocitos T CD8+ autorreactivos con destrucción directa de CPHs; expansión policlonal de linfocitos T CD4+ autorreactivos con inducción de apoptosis de CPHs. Los Linfocitos T reguladores (Tregs), encargados de la supresión de la auto-reactividad, están cuali-cuantitativamente disminuidos. Los linfocitos B generan autoanticuerpos anti-CPHs por disfunción de los Tregs. Los adipocitos están aumentados (y suprimen la hemopoyesis). Los pericitos están disminuidos lo que genera disminución del factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF) con disfunción hemopoyética.

Resultado: hipocelularidad medular con reemplazo de la hemopoyesis por tejido adiposo.

Caracterización Molecular: genera mayor certeza.

Algoritmo de sospecha y diagnóstico



Amy De Zern et al. 2021 ⁽¹⁾.

Features	AA	hMDS	NH-MDS
Laboratory			
Bone marrow cellularity	Decreased	Decreased	Normal/increased
Dysplasia	Erythroid only	Bilineage or trilineage	Single or multilineage
Macrocytosis	With PNH ++	Prevalent ++	+ +
Blasts	Absent	Normal/increased	Often increased

Votavova et al 2021 ⁽²⁾. Faltizzo et al. 2021 ⁽³⁾

Constituye una herramienta **relevante** para su correcta caracterización y diferenciación y confiere valor pronóstico a cada entidad.

- Síndromes de fallo medular congénito:
 - o Anemia de Fanconi: Mutaciones en genes responsables de la reparación del ADN;
 - o Disqueratosis Congénita: Mutaciones en genes que controlan la longitud de los telómeros, como

TERC, TERT, DKC1, y TINF2.

- o Deficiencia de GATA2: Mutaciones en el gen GATA2 que afectan la producción de linfocitos, monocitos y células dendríticas.
- Diferencias en expresión y frecuencia de una variante alélica (VAF) que permite la orientación diagnóstica entre aplasia medular y síndromes mielodisplásicos.

Features	AA	hMDS	NH-MDS
Genetic			
Abnormal cytogenetics	4-11%	50%	30-70%
Frequent chromosomal aberrations	UPD in 6p, -7/del (7q), +6, +8, +15, del (13q)	-5/del (5q), -7/del (7q), +8, 17pLOH, del (20q), UPDs in 4q, 11q, 13q, 14q	-5/del(5q), -7/del (7q), +8, 17pLOH, del (20q), UPDs in 4q, 11q, 13q, 14q
Mutations	5-20%	~35%	>60%
Commonly mutated genes	<i>PIGA, BCOR/BCORL1, ASXL1, DNMT3A</i>	<i>TET2, DNMT3A, RUNX1, NPM1, AXLL1, PIGA, STAG2</i>	<i>SF3B1, TET2, ASXL1, RUNX1, DNMT3A, IDH1/2, STAG2, TP53</i>
Variant allele frequency	<10%	~35%	>45%
Telomere shortening	++	+	+/++
PNH clone	Up to 60%	Up to 40%	Up to 20%

Resumen de características distintivas

Características	Aplasia Medular Adquirida	Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico
Displasia	Puede estar presente en serie eritroide	Displasia presente en una o más líneas celulares
Presencia de Blastos	Ausentes	Incremento en porcentaje variable
Cariotipo Anormal	4-11% con anomalías citogenéticas	Hasta 50% con anomalías citogenéticas
Células CD34+	Normales o disminuidas, sin agregados	Aumento y tendencia a formar agregados
Tendencia a Clonalidad	Menos mutaciones somáticas, baja clonalidad	Más mutaciones y patrón maligno clonal
Pronóstico	Bueno, con buena respuesta a tratamientos	Pobre, mayor riesgo de progresión a LMA
Respuesta a Terapia Inmunosupresora	60-70% de respuesta	Menor respuesta que AM
Transformación a LMA	Riesgo de 10% de progresión	Mayor riesgo de transformación (>20%)

A favor de Aplasia medular, nuestro paciente presentaba (Resumen)

Características	Anemia Aplásica Adquirida
Edad al diagnóstico: 26 años	<input checked="" type="checkbox"/>
Sexo masculino: SI	<input checked="" type="checkbox"/>
Celularidad MO: 10%	<input checked="" type="checkbox"/>
Blastos: AUSENTES	<input checked="" type="checkbox"/>
Replazo por tejido adiposo: Abundante	<input checked="" type="checkbox"/>
NGS: EZH2: No concluyente	

III. A favor de Síndrome Mielodisplásico hipoplásico

Sospecha diagnóstica Alrededor del 10% de los casos genuinos de SMD presentan hipocelularidad para la edad (definida como una celularidad <20% en individuos de ≥70 años y <30% en individuos menores de 70 años). La hipocelularidad en el SMD se evalúa con mayor precisión en la biopsia de médula ósea. Un diagnóstico diferencial importante es con la aplasia medular idiopática, lo que puede ser complicado debido a la escasez de células para evaluar la displasia en muestras de una médula hipocelular. El cribado exhaustivo de mutaciones somáticas ha demostrado ser útil en este diagnóstico diferencial: en pacientes adultos con celularidad reducida de la médula ósea, los patrones de mutaciones somáticas facilitan el diagnóstico de SMD hipocelular y otras neoplasias mieloides frente a la insuficiencia de médula ósea no maligna.

Características

En los SMD-h, los pacientes suelen ser más jóvenes → forma más común de SMD en pacientes pediátricos.

IPSS-R →BAJO RIESGO.

Citopenias moderadas.

Macrocitosis: en 1/3 (33,8%) de los pacientes con SMD →Marcador de displasia cuando se descartaron otras causas.

Predictor independiente de supervivencia global más prolongada.

Presencia de clon HPN pequeño: prevalencia de hasta el 40% (mayor que en SMD-no hipoplásicos). Se caracterizan por un aumento de Linfocitos Grandes Granulares (LGG) poli y oligoclonales (tanto LGG-T como LGG-NK).

Cito-Morfología

Características de la displasia:

Dismegacariopoyesis y disgranulopoyesis altamente específicas de SMD. Neutrófilos hipogranulares o pseudo-Pelger.

Diseritropoyesis moderada/grave. Sideroblastos en anillos.

Presencia de blastos → imposibilidad de recuento en caso de dry-tap (aspirado seco)

Herramientas

Celularidad medular ajustada a la edad: <25% o

<100-edad en % en mayores de 75 años → Nueva entidad en la clasificación de tumores hemolinfoides de la WHO (5ª Edición): SMD-h

Criterios Definitorios: Identificar displasia en los megacariocitos (MK) o disposición anormal de las progenies (ALIP)

Cooperan con el diagnóstico diferencial:

- Grado de fibrosis con técnica de reticulina
- Recuento de blastos si la MO no está hemodiluida o el aspirado es seco.
- Inmunohistoquímica (IHQ): CD34 y CD 117 (blastos), CD61 (MK), serie eritroide (glicoforina A), CD14, CD163, CD68 (monocitos)

Score Integrado SMD-h vs AA⁽⁷⁾

Score integrado cito-histológico (SMD h vs AA)	
Blastos en Médula ósea CD34 ≥ 5%	2
Blastos en Médula ósea CD34 2-4%	1
Fibrosis grado 2-3	1
Dismegacariopoyesis	1
Sideroblastos en anillo ≥15%	2
Sideroblastos en anillo 5-14%	1
Disgranulopoyesis severa	1
Anormalidad citogenética presuntiva ^a	2
Mutación específica ^b	1

Score ≥ 2 → sensibilidad 63%; Especificidad 97% para SMD-h

A favor de SMD-h:

Los SMD-h son reconocidos como entidades específicas dentro de SMD en la clasificación de la WHO de 2022. La médula ósea cuando es hipocelular tiene mayor tasa de respuesta a terapia inmunosupresora y un pronóstico favorable. Es fundamental la evaluación de la displasia por el hematólogo en el medulograma. La Incorporación de NGS adquiere cada vez mayor relevancia. Es importante descartar clonalidad en médulas óseas hipoplásicas que no puedan ser evaluadas por otros métodos. No hay mutaciones específicas que separen claramente a SMD-h de AM. La identificación de pacientes con riesgo de progresión conduce a una Intervención temprana y a un seguimiento apropiado

IV. Resumen y Cierre

Tratamiento: Alotrasplante de CPH con donante HLA idéntico (match 12/12). Régimen Mieloablato (Busulfán/Fludarabina por 4 días). Profilaxis de enfermedad injerto contra huésped (EICH): globulina antitimocítica (ATG) a dosis de 2 mg/kg/día -1. Ci-

los cortos de metotrexate + ciclosporina. Obtuvo un excelente engraftment sin complicaciones post tras-

plante, sin EICH, quimera del 100%. Obtiene Remisión Completa Continua y Negativización de la NGS

Cuadro Comparativo del paciente tratado

Presentación	Aplasia Medular	SMD-h
Pancitopenia	+++	+++
Displasia SP/MO	+/-	+++
Citogenético	No MTF	No MTF
NGS	-	EZH2 (VAF 17%)

Diagnóstico: SMD HIPOPLÁSICO

Tratamiento: Alo-TCPH con donante HLA Idéntico

Discusión

¿Puede una aplasia medular presentarse con fibrosis?

Características	AA	SMD post-AA	SMD-h	SMD
celularidad	↓	↓... ↑	↓	No ↑
Neutrófilos anormales	-	- / +	+	++
Megacariocitos anormales	-	↑	+	+++
Blastos	-	↓... ↑	- / +	+
FIBROSIS	-	-	ocasional	ocasional
Progresión	- 10%	+	> 25%	> 25%
Respuesta a IS	++	-	+	-
HPN	- 30%	posible	raro	raro
Activación LT	+	+	+	- / +
LGL	-	-	+	+



Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome

Jibran Durani and Jaroslaw P. Maciejewski

(4)

¿Cuál podría ser la explicación del PET/TC (+) en Médula Ósea?

Causas de Captación de FDG Aumentada en Médula Ósea (SUV 4.5)

Categoría	Ejemplos de Diagnósticos
Neoplasias Hematológicas	Linfoma, leucemia, síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos/MF
Reacción a Estímulos Hematopoyéticos	Anemia, post-quimioterapia, uso de G-CSF
Infecciones y Procesos Inflamatorios	Inf. sistémicas, osteomielitis, sepsis
Trastornos Autoinmunes/Inflamatorios	Artritis reumatoide, lupus, sarcoidosis
Metástasis de Tumores Sólidos	Ca de mama, pulmón, próstata, neuroblastoma
Enfermedades Benignas de la Médula Ósea	Hiperplasia reactiva, hiperplasia eritroide
Trastornos Metabólicos	Enf. de Gaucher, enf. de Niemann-Pick
Medicamentos que Estimulan la Médula	G-CSF, GM-CSF

(5)

¿Teniendo en cuenta el EZH2 Mut, qué Diagnósticos Diferenciales caben?

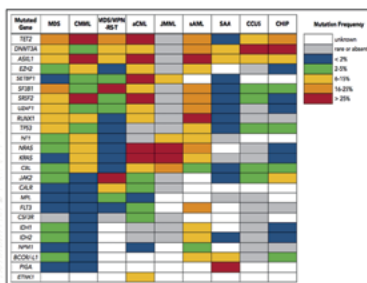


Figure 3. Differences in gene mutation frequency across different MDS/MPN overlap conditions and disorders at the diagnostic boundary with MDS.

EZH2	Frecuencia
CCUS, CHIP, ARSA-T, AA (desconocido), LMMJ (0%)	< 2%
SMD	2 – 5%
LMMC, LMCA, LMAs	6 - 15%

Tanaka, Bejar, Blood 2019

(6)

¿Si no hubiese tenido un donante histoiéntico, qué tratamiento le indicaría?

SCORE BONO (Leukemia Dec 2018)

Variabes	Puntos
Blastos MO o CD \geq 5%	2
Blastos MO o CD 2 - 4%	1
FM 2/3	1
Dis-Megacariopoyesis	1
SA \geq 15%	2
SA 5 - 14%	1
Dis-Granulopoyesis	1
Alteraciones Citogenéticas (WHO 2017)	2
Alt NGS	1

Tratamiento:
Hipometilante
(no FIT o sin Donante)

(7)

Conflictos de interés: Marcelo Iastrebner declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, BMS y Pint Pharma por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. Bruno Wannesson declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Pint Pharma, Terumo BCT, Therakos, Nolter, AstraZeneca, Alexion, Medicamenta, Amgen por concepto de disertaciones y por parte de Pint Pharma, AstraZeneca honorarios por AdBoard. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- DeZern, A. E., & Churpek, J. E. (2021). Approach to the diagnosis of aplastic anemia. *Blood Advances*; 5(12): 2660-2670.
- Votavova, H., & Belickova, M. Hypoplastic myelodysplastic syndrome and acquired aplastic anemia: Immune-mediated bone marrow failure syndromes *Int J Oncol*. 2021 Dec 23;60(1):7.
- Fattizzo, B., Serpenti, F., Barcellini, W., & Caprioli, C. (2021). Hypoplastic myelodysplastic syndromes: Just an overlap syndrome? *Cancers*, 13,132:1-21.
- Durrani, Jibrán; Maciejewski, Jaroslaw P. Idiopathic aplastic anemia vs hypocellular myelodysplastic syndrome. *Hematology* 2019 p. 97-104.
- Meilan Chen et al. Value of systemic PET/CT in the diagnosis and differential diagnosis of aplastic anemia. *Oncol Lett* 2018 Jun 28; 16(3):3215–3222.
- Tanaka, TN.; Bejar, R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood* 2019 Mar 7; 133(10):1086-1095.
- Bono, Elisa, et al. Clinical, histopathological and molecular characterization of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Leukemia*, 2019;33 (10): 2495-2505.
- Hasserjian, RP; Germing, U; Malcovati, L. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndromes. *Blood* 2023 Dec 28;142(26):2247-2257.
- Khoury, Joseph D., et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of hematolymphoid tumors: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1703-1719.
- Nucifora, Elsa; Basack, N. Macrocytosis: causas, diagnóstico diferencial y tratamiento en pediatría y adultos. *Hematología* 2015,19:222-38.



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 el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes FIT

Advances in the treatment of AML in FIT patients

Roxana Ramírez¹; María Leticia Rapan²

¹ Clínica Conciencia – Neuquén; Argentina

² Sanatorio Sagrado Corazón - CABA

roxanica02@hotmail.com; mleticia.rapan@gmail.com



AVANCES EN EL
TRATAMIENTO
DE LMA
EN PACIENTES FIT

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 86-99
Diciembre 2024

Palabras claves: leucemia mieloide aguda, tratamiento, alternativas

Keywords: acute myeloid leukemia, treatment, alternatives.

Introducción

En 1973 W. Yates y J. Wallas publican los resultados de la combinación de citarabina y daunorrubicina (esquema 7 + 3) en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) *de novo* y recaídos (serie de 8 pacientes entre 17 y 78 años), obteniendo respuesta completa (RC) en el 63%, con una media de internación de 35 días, algo histórico hasta ese momento⁽¹⁾. En febrero del 2013 se publica el cuarenta aniversario de dicho esquema, como única alternativa hasta esa fecha⁽²⁾. Desde ese entonces a la actualidad el tratamiento de la LMA ha evolucionado ampliamente, desde algunas modificaciones del esquema clásico 7+3, como la optimización de las dosis de daunorrubicina, el uso de otros antracíclicos, la adición de análogos de nucleósidos de adenosa, el agregado de anticuerpos (Ac) monoclonales anti-CD33, el uso de terapias dirigidas como los inhibidores de FLT3, IDH, BCL-2 y de agentes hipometilantes (AHM)^(3,4).

Estas modificaciones fueron teniendo impacto en la sobrevida global (SG) de la población "FIT", probablemente porque fuimos entendiendo que la LMA es una enfermedad clonal, heterogénea y compleja^(4,5).

Una adecuada evaluación inicial de la enfermedad nos permite la correcta categorización de acuerdo con la clasificación de riesgo de la ELN (del inglés: "Europan Leukemia Net") 2022 la cual va a tener un gran impacto en el pronóstico y en las conductas terapéuticas⁽⁶⁾. Para ello, es muy importante realizar un buen aspirado de médula ósea (MO) o estudiar sangre periférica (SP) en caso de contar con un alto recuento de blastos circulantes para la citometría de flujo multiparamétrica (CFM), citogenético (CTG), estudios moleculares por FISH (del inglés "fluorescence in situ hybridization") e idealmente NGS (del inglés "next generation sequencing")^(6,7), sin olvidarnos de recabar un buen historial médico sobre antecedentes patológicos personales y familiares.

¿El tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento afecta el pronóstico de los pacientes con LMA?

Un estudio con datos del mundo real del registro *German Study Alliance Leukemia-Acute Myeloid Leukemia* (SAL-AML) publicado el 2020 demostró que el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento no tuvo un impacto significativo en el pronóstico⁽⁸⁾. En pacientes con enfermedad hipoproliferativa o aquellos que pueden ser tratados de forma segura con citorreducción con hidroxiurea (HU), puede ser posible esperar los resultados citogenéticos⁽⁹⁾.

En resumen, los factores que influyen en la elección del tratamiento son: la edad, el PS (del inglés "performance status"), el subtipo de LMA (incluyendo la LMA secundaria o post terapia citotóxica), el estado mutacional del FLT3, traslocaciones CBF, IDH1, IDH2, NMP1, tener conocimiento de las opciones de trasplante y la enfermedad residual medible (ERM) post inducción.

Con toda esa información, podremos tomar una mejor decisión en cuanto a la elección del tratamiento tanto en primera línea como en las subsecuentes.

ALTERNATIVAS EN PRIMERA LÍNEA

Gemtuzumab Ozogamicin (GO):

Es un Ac monoclonal IgG con actividad anti CD33 unido a un derivado de la calicheamicina (un antibiótico con actividad citotóxica) formando un conjugado Ac-fármaco (GO).

El GO se une a los antígenos (Ags) CD33 situados en la superficie de los blastos leucémicos formando el complejo GO/CD33 el cual es internalizado por endocitosis mediada por el receptor en los lisosomas. La calicheamicina es liberada y actúa como un potente citotóxico ya que provoca rupturas en la cadena del ADN, causando daño celular induciendo apoptosis^(11, 16).

El ALFA 0701 es un estudio de fase III, aleatorizado que comparó la seguridad y eficacia del esquema 7/3 convencional con 7/3 + GO⁽¹¹⁾. Se incluyeron 280 pacientes entre 50 y 70 años con reciente diagnóstico de LMA, aptos para tratamiento intensivo. Una rama con el esquema 7/3 y la otra 7/3 + GO. La adición de GO a la inducción y consolidación logró una mejora significativa en la supervivencia libre de recaída (SLR) y la SG (SG a los 2 años 53.2% frente a 41.9% p=0.037). Sin embargo, el beneficio asociado

con GO no fue evidente en pacientes con citogenética desfavorable (HR 0.59 (0.32 - 1.09) p=0.31). Entre los eventos adversos (EA) de mayor interés se encuentran las infecciones, donde no hubo diferencia entre ambos grupos. Los sangrados en todos los grados fueron más frecuentes en el grupo GO, probablemente por la mayor trombocitopenia presente en este grupo. La enfermedad venooclusiva hepática (EVO) estuvo presente básicamente solo en el grupo GO en casi el 5%, pero en grado 4 -5 en menos del 1% y 1.5% respectivamente^(11,13). Otro punto importante en este estudio es la evidencia de mayor beneficio del GO en el grupo de pacientes de riesgo favorable e intermedio^(11,12,13,17). La adición del GO condujo a una mejor reducción en los niveles de transcripción del NMP1 mutado y redujo significativamente la incidencia acumulada de recaída (IAR) (tasa de IAR a 4 años 31.6% vs 43.9% p=0.015)^(14,15). En resumen, el GO añadido a la quimioterapia intensiva (QI) aumenta significativamente la SLR y SG en pacientes con LMA de riesgo citogenético favorable o intermedio (ALFA-0701). La ventaja de GO en la SLR se mantiene en pacientes con riesgo favorable e intermedio, pero no en adverso^(15,16). El tratamiento con GO para los pacientes con LMA tiene una relación riesgo/beneficio favorable, con un perfil de toxicidad aceptable⁽¹¹⁾.

Inhibidores del FLT3:

Las mutaciones del FLT3 en la LMA tienen una incidencia de ITD del 20-25% y TKD del 5-10%. Su actividad afecta la proliferación y supervivencia celular, cumpliendo un papel en la inhibición y diferenciación celular⁽²²⁾.

Su presencia tiene impacto negativo en la respuesta de los tratamientos de primera línea por lo que su rápida identificación y el agregado de un inhibidor de FLT3 en el tratamiento suponen un cambio en el pronóstico^(18,19).

Midostaurina

Es un inhibidor del FLT3 tipo 1 de primera generación con actividad multikinasa, para ITD, TKD y además contra VEG-FR-2-PKC, c-KIT, PDGFRb. Aprobado por la FDA en el 2017 y por la ANMAT en abril del 2018 para pacientes con LMA de reciente diagnóstico (LMA-RD) FLT3-ITD y TKD asociada a QI de inducción y consolidación.

Esto gracias a los resultados publicados por Stone y

col en NEJM de junio 2017 del estudio RATIFY trial, un estudio clínico fase III que reclutó 717 pacientes, randomizados a recibir QI estándar (inducción con citarabina + daunorrubicina y consolidación con altas dosis de citarabina) asociada a midostaurina (50 mg 2 veces al día por 14 días del día 8 al 22 en cada ciclo) o placebo; la mediana de SG fue de 74,7 meses con midostaurina vs 25,6 meses con QI sola (HR, 0.77; 95% CI, 0.63-0.95; p=.016). A 5 años, la tasa de SG fue de 50.09% para midostaurina y 43.9% para el grupo placebo. La mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) con midostaurina fue 8.2 meses vs 3.0 meses con placebo (HR, 0.78; 95% CI, 0.66-0.93; p=.004). La SLR con midostaurina fue 27.5% vs 19.3% con placebo⁽²⁰⁾.

Con este estudio se demostró que el agregado de midostaurina a la QI estándar prolongó significativamente la SG y la SLE entre los pacientes FLT3 mutados incluso en pacientes con la mutación TKD.

Gilteritinib

Inhibidor tipo 1 de segunda generación, aprobado en Argentina desde noviembre 2023 para el tratamiento de la LMA FLT3 refractaria / recaída (R/R). Se realizó un estudio clínico fase 1 con Gilteritinib + QI estándar (7/3) en pacientes con LMA-RD independientemente del estado de mutación de FLT3. Un total de 38 pacientes con mutación de FLT3 que recibieron gilteritinib y lograron una tasa de RC compuesta (RCc) (RC, RC incompleta/RCi, RC parcial/RCp) del 81,6 %, con un 70 % de eliminación de la mutación FLT3-ITD. La mediana de SG para toda la cohorte del estudio fue de 35,8 meses y no se informó de ninguna ventaja de SG para el grupo de Gilteritinib en general⁽²²⁾.

Quizartinib

Otro inhibidor del FLT3 tipo 2 de segunda generación. La aprobación por la FDA en julio 2023 en primera línea se basó en los resultados del QuANTUM-First, un estudio de fase III, aleatorizado 1:1, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 539 pacientes con LMA FLT3-ITD (+) para recibir quizartinib vs. placebo en combinación con QI de inducción/consolidación y como monoterapia de mantenimiento de acuerdo con la asignación inicial. El estado de FLT3-ITD fue determinado prospectivamente mediante un estudio clínico y verificado retrospectivamente con el también aprobado estudio de diagnóstico LeukoStrat

CDx FLT3 Mutation Assay.

El objetivo primario fue la SG desde la fecha de aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. La mediana de SG fue de 31.9 meses con quizartinib vs. 15.1 meses con placebo, mejorando significativamente en el grupo de quizartinib [HR=0.776; IC del 95%, 0.615-0.979; p de dos colas=0.0324].

La tasa de RC para el grupo de quizartinib fue del 55% (IC del 95%: 48.7, 60.9) con una mediana de duración de 38.6 meses (IC del 95%: 21.9, NE), mientras que la RC en el grupo placebo fue del 55% (IC del 95%: 49.2, 61.4) con una mediana de duración de 12.4 meses (IC del 95%: 8.8, 22.7).

Los EA grado ≥ 3 fueron similares entre ambos grupos de estudio, siendo la neutropenia febril (NPF), neutropenia (NP), hipocalcemia y neumonía los más comunes⁽²³⁾.

En conclusión el QuANTUM-First mostró que la rama de quizartinib proporciona mayor beneficio clínico en comparación que la rama QI + placebo en pacientes <60 años, como lo demuestra una mayor duración de RC, IAR más baja y SLR más larga en pacientes que lograron RC durante la inducción. En pacientes >60 años, el beneficio proporcionado por quizartinib basado en la duración de la respuesta, SLR y supervivencia libre de evento (SLEv) fue menos pronunciado que en pacientes <60 años.

La negativización de ERM detectable de FLT3-ITD se asocia con una SG más prolongada. El tratamiento con quizartinib se asocia con respuestas más profundas y elimina con mayor frecuencia la ERM detectable que el placebo después de la inducción, de 2 ciclos de QI y de la consolidación.

Los datos sugieren que algunos de los beneficios de supervivencia a largo plazo conferidos por quizartinib derivan de una reducción temprana, profunda y sostenida de la carga de leucemia FLT3-ITD⁽²²⁾.

Crenolalib

Inhibidor de FLT3 de segunda generación con actividad contra la LMA con mutaciones en FLT3-ITD y TKD, aún sin aprobación por la FDA, presenta resultados alentadores en estudios clínicos de Fase II, de seguridad y eficacia para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de LMA con mutación FLT3.

Los resultados del estudio muestran una tasa de respuesta global (TRG) del 96 %, que incluyó una tasa de RC del 88 %. Además, la tasa de SG fue superior

al 80% en un período de seguimiento medio de 6,2 meses. Estos resultados significan que el crenolanib tiene el potencial de convertirse en una opción de tratamiento prometedora para los pacientes con LMA con mutación FLT3⁽²⁴⁾.

CPX-351:

Se trata de una formulación liposomal con una combinación fija de daunorubicina y citarabina en una relación molar de 1,5, lo que ha demostrado maximizar la actividad antitumoral sinérgica in vitro e in vivo en la LMA⁽²⁷⁾.

El primer estudio de Fase I fue publicado en el 2011 en el que la dosis máxima tolerada fue de 100 unidades/m² y los EA fueron consistentes con los de la citarabina y la daunorubicina individualmente.

Luego se publica otro de Fase II, aleatorizado de 126 pacientes adultos con LMA no tratada en una proporción de 2:1 para recibir CPX-351 vs “7+3”, documentando tasas de respuesta más altas en el grupo de CPX-351 (66,7 % frente a 51,2 %; p = 0,07). Un análisis de subgrupos de casos con LMA secundaria demostró tasas de respuesta notablemente mejoradas (57,6 % frente a 31,6 %, P = 0,06), SLE (cociente de riesgos [HR] = 0,59; P = 0,08) y SG (HR = 0,46; P = 0,01) con CPX-351.

Finalmente, un estudio clínico de Fase III que compara CPX-351 con el régimen “7+3” demuestra que la SG mejoró con la formulación liposomal (HR = 0,69; p = 0,005) con una tasa de RC mejorada del 38 % en comparación con el 26 % (p = 0,035). En el grupo de CPX-351, 56% de los pacientes recibieron trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas (alo-TCPH) vs 46% de los pacientes que recibieron “7+3”, con una mediana de seguimiento de 60 meses^(25,26,27).

Aprobado por la FDA para el tratamiento de LMA-RD pos terapia citotóxica (LMA-posTC) y LMA relacionada a mielodisplasia (LMA-RM).

ALTERNATIVAS EN SEGUNDA LÍNEA

Previo a navegar sobre las posibles terapias alternativas en segunda línea en la LMA, es necesario definir cuándo vamos a considerar su uso, siendo el grupo de pacientes refractarios o recaídos la población candidata a estos tratamientos.

La refractariedad se define como un estado de leucemia persistente en pacientes que no alcanzan respuesta (RC o RCi) en un momento establecido del

tratamiento, siendo considerado en los pacientes FIT luego de dos ciclos de QI de inducción. Entre 10-40% de los pacientes con LMA son refractarios primarios, lo que implica un impacto pronóstico adverso. La recaída es el aumento de blastos en MO \geq 5%, la presencia de blastos circulantes en \geq 2 muestras de SP separadas \geq 1 semana y/o la evidencia de enfermedad extramedular⁽⁶⁾. Se da en aproximadamente un 30-40% de los pacientes que habían logrado previamente RC⁽²⁸⁾. El punto de corte temporal para definir recaída temprana o tardía es de 6 meses, siendo las recaídas tempranas más resistentes al tratamiento de rescate con una menor SG respecto a las tardías. Se recomienda realizar siempre en estos casos una reevaluación molecular y citogenética para poder definir de manera criteriosa el mejor tratamiento a seguir^(6,29,30). Los factores asociados a menor SG en el escenario de la recaída incluyen una SLR corta (<6-12 meses), pronóstico genético no favorable al diagnóstico, mayor edad (>45-55 años) y/o consolidación previa con alo-TCPH⁽⁶⁾.

El tratamiento de la LMA R/R es desafiante y el pronóstico de este grupo de pacientes suele ser pobre, con tasas de RC bajo tratamiento convencional de 30-40% y SLR/SG de 6-12 meses⁽³¹⁾. En un lapso de seguimiento de 5 años sólo aproximadamente el 10% de los pacientes están vivos⁽³²⁾. Estos datos reflejan la importancia de contar con un mayor número de recursos terapéuticos para mejorar su evolución y pronóstico.

Tratamiento Clásico:

Los posibles tratamientos de rescate en el escenario de la LMA R/R son múltiples y sus respectivas tasas de respuesta dependen del contexto, debiendo considerar el tipo de LMA, las terapias previas incluyendo el alo-TCPH, la duración de la RC1 o la eventual refractariedad. Pacientes con recaídas \geq 24 meses presentan RC en 30-50% de los casos. En contraste, los pacientes refractarios a una primera línea con FLAG-Ida + venetoclax (VEN) o CLIA + VEN o con RC1 <6-12 meses pos “7+3” presentan tasas de RC <20%⁽³³⁾.

Debe considerarse, siempre que sea posible, enrolar al paciente en un ensayo clínico (EC) terapéutico. Cualquiera sea el tratamiento indicado, el fin último será consolidar el mismo con un alo-TCPH, siendo considerado la única estrategia potencialmente curativa asociándose a menores tasas de recaída^(6,29,30).

Los regímenes de QI históricamente utilizados logran altas tasas de RC2, pero estas respuestas en general no son duraderas⁽²⁹⁾. En el grupo de pacientes candidatos o "FIT" para recibir tratamiento intensivo, los esquemas clásicos de QI, que en general incluyen un análogo de purina (fludarabina, cladribina, clofarabina), han demostrado obtener tasas de RC de 30% a 45%⁽²⁸⁾. Debemos incluir drogas que no hayan sido utilizadas previamente, excepto en casos de recaídas tardías donde podrían ser consideradas (sobre todo en casos de RC1 prolongada ≥ 12 meses). No se recomienda repetir la exposición en caso de terapias diana por la alta probabilidad de desarrollo de resistencia, excepto en situaciones de uso interrumpido por causas no relacionadas a la progresión de enfermedad⁽²⁹⁾. Los esquemas mencionados incluyen FLAG-Ida, CLAG-Ida, clofarabina + ADARAC +/- idarrubicina, MEC, cladribina + ADARAC + mitoxantrona o idarrubicina, clofarabina +/- idarrubicina o ADARAC +/- idarrubicina o daunorrubicina o mitoxantrona^(29,30). Pocos pacientes obtienen tasas de RC prolongadas en el tiempo con la QI de rescate⁽²⁸⁾. No se profundizará sobre los protocolos de QI clásicos mencionados ya que no es el objetivo de esta revisión.

Cabe mencionar que existen datos recientemente publicados en EC Fase III que ponen en debate la necesidad de realizar un tratamiento de inducción a la remisión previo al alo-TCPH, cuestionando su impacto pronóstico⁽³⁴⁾. Por ahora, en pacientes candidatos, la QI sigue siendo el estándar de tratamiento a pesar de tasas de respuestas poco satisfactorias y potenciales EA secundarios a su toxicidad⁽³²⁾. Sin embargo, se debe considerar que existe experiencia en el tratamiento de rescate con alo-TCPH con enfermedad activa cuando la infiltración medular por blastos es $< 20\%$, con tasas de RC de 10-20%. Esta opción es en general rechazada por la asociación existente entre enfermedad activa o ERM positiva con bajas tasas de curación, pero existe evidencia bibliográfica que indica que podría ser una estrategia a llevar a cabo en casos donde no se logra RC y/o ERM negativa con los tratamientos disponibles⁽³³⁾. Un EC alemán fase III publicado este año, comparó en 213 pacientes con LMA R/R la evolución de quienes recibían alo-TPCH en RC pos terapia de rescate (n=141) con pacientes que recibieron alo-TCPH sin QI de reinducción previa (n=140) logrando tasas de SG comparables. Es necesario mencionar que el es-

quema de acondicionamiento en el segundo grupo de pacientes fue modificado con la intención de indicar un protocolo mieloablato secuencial de doble intensidad. Si bien no se pudo demostrar la no inferioridad de dicho procedimiento, tampoco se demostró superioridad estadísticamente significativa ni beneficios en realizar reinducción previa⁽³⁴⁾. Es necesario realizar estudios prospectivos randomizados para definir este punto en pacientes con LMA R/R, considerando que en otras neoplasias mieloides como el síndrome mielodisplásico (SMD) o las neoplasias mieloproliferativas crónicas, el alo-TCPH es una práctica común con enfermedad activa. Esta información es de especial importancia teniendo en cuenta las nuevas clasificaciones del año 2022 de ELN, sobre todo el grupo de SMD/LMA (10-20% de blastos) y el de LMA con anomalías genéticas definidas con $< 20\%$ de blastos⁽³⁴⁾. A raíz de este EC, está actualmente en investigación en el *MD Anderson Cancer Center* la posibilidad de llevar a cabo un régimen condicionante secuencial en pacientes con enfermedad activa comparando los resultados con la población que recibe consolidación con alo-TCPH una vez lograda la RC⁽³³⁾. Esta pauta resulta contradictoria teniendo en cuenta los estudios retrospectivos que demuestran el mal pronóstico asociado con la detección de ERM previo al alo-TCPH. Sin embargo, hay que considerar que la mayoría de los pacientes con ERM persistente presentan una biología de enfermedad agresiva, estadios avanzados con recaída o refractariedad luego del uso de múltiples drogas. Estos estudios nos hacen cuestionar si esta ERM persistente es relevante por la carga tumoral o persistencia de enfermedad pre alo-TCPH o si simplemente nos informa sobre la resistencia y biología agresiva de la enfermedad, ya que existe cada vez más evidencia de que la carga tumoral en sí no está directamente relacionada a peor pronóstico si se usa un régimen condicionante intensivo. En un estudio del *Dana Farber Cancer Institute* publicado en 2022 se demostró que la ERM positiva pre alo-TCPH en RC1 en pacientes ≥ 60 años tenía un impacto negativo pronóstico en el análisis univariado. En el modelo de regresión multivariado, la ERM perdió su valor pronóstico ajustándolo a la biología y características genéticas de la enfermedad^(34, 35).

Terapias diana:

Gracias al mayor entendimiento de la fisiopatología

de la LMA y a las nuevas herramientas diagnósticas, se han ido desarrollando diferentes estrategias terapéuticas relacionadas a la inhibición de mecanismos tumorales clave, surgiendo así numerosas drogas con acción directa sobre Aqs celulares o mutaciones “drivers”. El sub grupo de las terapias dirigidas o diana incluye a los inhibidores de FLT3, los inhibidores de IDH y el Ac monoclonal anti CD33. Es esencial repetir el estudio genómico en los pacientes R/R, ya que la selección clonal en casos resistentes a tratamiento es común pudiendo surgir nuevos clones no presentes al diagnóstico (ej: BCR::ABL1, FLT3, IDH, etc)⁽³³⁾.

• Inhibidores de FLT3

Las guías de NCCN proveen una lista de opciones de inhibidores de FLT3, incluyendo el gilteritinib (recomendación categoría 1, aprobado por FDA en 2018 para LMA FLT3 mutada R/R), quizartinib (categoría 2B, aprobada por FDA en 2023 para LMA-RD FLT3-ITD mutada en combinación con QI de inducción estándar y como mantenimiento en monoterapia) o sorafenib combinado con AHM (no aprobado por FDA)⁽²⁹⁾. Cabe aclarar que el único aprobado por ANMAT es el primero de ellos, para pacientes R/R.

Gilteritinib: Es un potente inhibidor oral tipo 1, altamente selectivo del FLT3/AXL con actividad contra FLT3-ITD y contra la mutación FLT3-D835 (generadora de rápida resistencia a los inhibidores de FLT3)⁽³⁴⁾. Fue aprobado como monoterapia por FDA en 2018 en pacientes con LMA R/R FLT3 mutada. Recientemente fue aprobada por ANMAT para su uso en Argentina. En un estudio Fase I/II se definió su seguridad y tolerabilidad en un grupo de 252 pacientes con LMA R/R, 58 *wild type* (wt) y 194 FLT3 mutado (ITD=162; D385=16; ITD+D835=13; otros=3). Los EA Gr 3/4 más frecuentes fueron NPF (39%), anemia (24%), trombocitopenia (13%), sepsis (11%) y neumonía (11%). La tasa de RG fue de 40% en la población en estudio, aumentando a 52% en pacientes FLT3 mutados que recibieron dosis ≥ 80 mg/día VO. En los pacientes con FLT3-ITD la presencia de la mutación D835 no modificó la tasa de respuesta, siendo menor en los casos D835 mutado sin la mutación FLT3-ITD⁽³⁶⁾. En un EC Fase III se comparó la eficacia del Gilteritinib en dosis de 120 mg/día vs tratamiento convencional, tanto de alta como de baja intensidad, en pacientes con LMA R/R

FLT3 mutado en una relación 2:1 (n= 247 vs 124)⁽³⁷⁾. La tasa de RC (RC/RCp) fue de 34% vs 15.3% (95% CI, 9.8-27.4) y la SG de 9.3 vs 5.6 meses respectivamente (HR, 0.64; 95% CI, 0.49–0.83; p < 0.001). La SLE (falla o muerte) fue de 2.8 meses vs 0.7 meses (HR 0.79; 95% CI, 0.58–1.09). La rama en estudio logró consolidar el tratamiento con alo-TCPH en el 25.5% vs 15.3%. Los EA Gr ≥ 3 ocurrieron menos frecuentemente en la rama en estudio. En este grupo los EA más frecuentes fueron NPF (45.9%), anemia (40.7%) y trombocitopenia (22.8%)⁽³⁷⁾. En base a estos resultados, gilteritinib fue aprobado en el año 2018 para el tratamiento de pacientes con LMA R/R FLT3 mutados. En el estudio de seguimiento, se evidenció una incidencia de recaída a 2 años de 75.7%, con pocas recaídas luego de los 18 meses⁽³⁸⁾. Luego de 2 años, 26/247 tratados con gilteritinib se encontraban vivos sin enfermedad y 18 fueron sometidos a alo-TCPH^(29,38). La SG mediana fue de 9.3 meses vs 5.6 meses respectivamente (HR 0.665; 95% CI 0.518-0.853; p= 0.0013). La SG a 2 años fue de 20.6% (95% CI, 15.8-26) y 14.2% (95% CI, 8.3-21.6). El EA más frecuente fue el aumento de las transaminasas. El papel del mantenimiento pos alo-TCPH no está definido aún^(6,37). Actualmente, hay EC en curso asociando Gilteritinib con AHM + VEN^(29,33).

Quizartinib: Esta droga se estudió en un EC Fase III en pacientes con LMA R/R FLT3-ITD mutado vs tratamiento estándar (n=335). La SG mediana fue de 6.2 meses vs 4.7 meses respectivamente, en una mediana de seguimiento de 23.5 meses (p=0.02). Las tasas de EA fueron similares, con un 4% de pacientes de la rama en estudio con prolongación del intervalo QT como EA Gr3⁽²⁹⁾. Al momento, esta droga está aprobada únicamente en primera línea⁽³³⁾.

Sorafenib: En un estudio Fase II, se analizó la combinación de azacitidina con sorafenib en pacientes con LMA R/R (n=43), con tasas de RG de 46%, RC 16%, RC/RCi 27% y respuesta parcial (RP) de 3%. Esta droga no está aprobada para el tratamiento de la LMA^(29,33).

• Inhibidores de IDH:

Este grupo de drogas han demostrado en los pacientes con LMA R/R IDH1/IDH2 mutadas tasas de RC del 20% y RG de 40% aproximadamente. La mediana de tiempo para lograr RC es de 3-4 meses con hasta un 80% de respuestas acumuladas luego de completar 6 ciclos de tratamiento⁽⁶⁾. Han mostrado

utilidad en primera línea, pero sólo está aprobado el ivosidenib en este escenario. El tratamiento con este grupo puede inducir de forma característica síndrome de diferenciación (SD) e hiperleucocitosis, que pueden ser manejados con corticoides e HU⁽²⁹⁾. Existen EC en curso que estudian la combinación de inhibidores de IDH con QI y con AHM+/-VEN, tanto en primera línea como en terapia de rescate, con resultados preliminares muy prometedores⁽³³⁾.

Enasidenib: droga aprobada como monoterapia por FDA en 2017 para LMA R/R IDH2 mutada^(29,33). Estas se dan en el 12% de las LMA. En un estudio Fase I/II se evaluó Enasidenib a dosis de 100 mg/día VO en pacientes con LMA IDH2 mutada incluyendo pacientes R/R, logrando en este grupo una tasa de RC del 19%, con una SG mediana de 9.3 meses. En el subgrupo de pacientes con RC, la SG mediana fue de 19.7 meses. La RG en este grupo fue de 40.3% (95% CI, 33.0%-48.0%) con una mediana al tiempo de respuesta de 1.9 meses (rango, 0,5-9.4 meses) y mediana de duración de respuesta (DOR) de 5.8 meses. De los pacientes que lograron RC, el 20.6% lo lograron al ciclo 3, el 67.6% al ciclo 5 y el 82.4% al ciclo 7. Las respuestas fueron asociadas con diferenciación y maduración celular sin evidencia de aplasia. El 10% de los pacientes lograron consolidar el tratamiento con un alo-TCPH. Los EA Gr 3-4 incluyeron hiperbilirrubinemia (12%) y SD (7%)⁽³⁹⁾. En el grupo de pacientes que lograron respuestas con aclaramiento molecular, no se demostró un aumento de SG comparado con terapias convencionales en pacientes ≥ 60 años refractarios a 2 a 3 líneas previas⁽⁶⁾. Estudios randomizados Fase III están en curso para evaluar su eficacia comparada con regímenes convencionales, así como estudios Fase I/II en uso combinados en pacientes con LMA-RD⁽⁴⁰⁾.

Ivosidenib: esta droga fue aprobada en 2018 por la FDA para LMA R/R IDH-1 mutada (6-10% de los casos de LMA)^(29,33,41). En el año 2018 la Dra DiNardo y col. publicaron un EC Fase I que estudió 258 pacientes, siendo 179 los pacientes con LMA R/R que recibieron dosis de ivosidenib de 500 mg/día VO. Se evaluó eficacia en 125 pacientes, con tasas de RC/RCp de 30.4% (95% CI, 22.5-39.3), RC de 21.6% (95% CI, 14.7-29.8) y RG de 41.6% (95% CI, 32.9-50.8). Las DOR medianas fueron de 8.2 meses (95% CI, 5.5-12), 9.3 meses (95% CI, 5.6-18.3) y 6.5 meses (95% CI, 4.6-9.3) respectivamente. La SG mediana fue de 8.8 meses (95% IC, 6.7-10.2) y la SG 18 meses

en pacientes con RC/RCi fue de 50.1%. El 21% de los pacientes con RC/RCp negativizaron la IDH1 por PCR, asociándose a mayor SLR y mayor SG. Ninguna comutación predijo respuesta o refractariedad al tratamiento. Los EA ≥ 3 fueron poco frecuentes, siendo mayormente prolongación del intervalo QT (7.8%), SD (3.9%), anemia (2.2%), trombocitopenia (3.4%) y leucocitosis (1.7%)⁽⁴¹⁾. Esta droga es la única en este grupo que posteriormente, en el año 2019, fue aprobada en primera línea para pacientes con LMA IDH1 mutado ≥ 75 años o no candidatos a recibir tratamiento intensivo⁽³³⁾. Además, fue recientemente aprobada por ANMAT para ambos usos: LMA-RD IDH1 mutada en pacientes ≥ 75 años o no candidatos a tratamiento intensivo como monoterapia o asociado con azacitidina y en la LMA R/R IDH1 mutada.

Olutasidenib: este inhibidor de IDH1 fue aprobado por FDA en el año 2022 para pacientes con LMA R/R IDH1 mutada a partir de un EC que demostró RC+RCp de 35% y RG fue de 48%, sin diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes que previamente recibieron VEN y los que no. La SG mediana fue de 11.6 meses. Los EA Gr 3-4 fueron NPF (20%), anemia (20%), trombocitopenia (16%) y NP (13%). El SD se presentó en el 14% de los casos y 9% fueron \geq grado 3 con 1 caso fatal reportado^(29,42).

• Anticuerpos anti CD33:

Gemtuzumab ozogamicina: es un Ac monoclonal humanizado anti CD33 conjugado con caliqueamicina aprobado por FDA en 2017 para el tratamiento de adultos con LMA-RD CD33+ y pacientes ≥ 2 años de edad con LMA R/R. Esta droga fue aprobada inicialmente por FDA en el año 2000 en pacientes UNFIT R/R⁽³³⁾. Debido a la alta tasa de toxicidad grave hematológica y hepática, su uso fue suspendido en el año 2010. Considerando las altas tasas de EVO con las dosis inicialmente utilizadas, en 2007 Taksin y col. publican un estudio en pacientes con LMA en primera recaída (n=57) que recibieron dosis menores fraccionadas de GO de 3 mg/m² en D1, 4 y 7, reportando que el 26% de los mismos lograron RC y 7% RCp. La SLR fue similar en estos dos grupos (11 meses). No hubo casos de EVO en los pacientes tratados con GO, incluso en los que posteriormente fueron trasplantados (n=7). De todas maneras, los autores recomiendan esperar 90 días para proceder con dicha consolidación⁽⁴³⁾. Finalmente,

en el año 2017 fue nuevamente incorporado como herramienta terapéutica, pero con una reorganización en el esquema de administración (dosis menores y fragmentadas).

Esquemas basados en venetoclax:

El VEN es un potente inhibidor del BCL2, miembro de la familia-Bcl-2 de las proteínas reguladoras de la apoptosis. Su uso combinado con AHM o con bajas dosis de citarabina (BDARAC) está aprobado en primera línea para pacientes con LMA no candidatos a tratamiento intensivo. Sin embargo, la elección de esta droga ha ido aumentando en un marco *off-label* en pacientes con LMA R/R, no solo por su alta efectividad sino por la posibilidad de reducir la toxicidad relacionada al tratamiento aumentando las posibilidades de que los pacientes puedan llegar al alo-TCPH con un PS adecuado. Actualmente, contamos sustento bibliográfico creciente para justificar su uso. En el subgrupo de pacientes FIT los estudios comparativos entre estrategias a base de VEN vs QI convencional como “puente” al alo-TCPH siguen siendo limitados. En una publicación reciente de la revista *Blood* liderada por la Dra. Unglaub y col, se analizó de forma retrospectiva la evolución de 37 pacientes con LMA R/R que recibieron terapia de rescate basada en VEN como puente al alo-TCPH vs 90 pacientes del registro de LMA del *German Study Alliance Leukemia* tratados con terapia convencional (sin VEN) en base a elección del médico tratante, incluyendo tanto tratamientos intensivos como no intensivos. De los 37 pacientes que recibieron VEN, 36 lo hicieron junto con AHM a dosis de 400 mg por 28 días sumado a 7 días de 75 mg/m² de azacitidina subcutánea (SC) y 1 junto con 40 mg de citarabina SC por 10 días con dosis de 600 mg de VEN por 28 días. En ambos grupos se realizó “*ramp-up*” inicial y se ajustaron las dosis de VEN en base al uso de azólicos, tolerancia y citopenias. La tasa de RG (RC+RCi) en el grupo con VEN fue mayor (62% vs 42%; p=0.049), siendo de 59% vs 42% cuando se excluyeron pacientes con recaída o persistencia molecular (p=0.106). Excluyendo 16 pacientes del grupo de tratamiento convencional que recibieron alo-TCPH sin rescate previo, la SG de este grupo sin VEN fue de 29%, francamente menor a la del grupo con VEN (p=0.005). El 73% de los casos del grupo con VEN fueron exitosamente llevados a un alo-TCPH vs 63% en el grupo sin VEN

(p=0.41), siendo este porcentaje indicador no solo de respuesta sino de toxicidad. En este último grupo, el 18% de los pacientes fueron llevados a alo-TCPH sin un tratamiento previo. Con la exclusión de este grupo, la proporción de pacientes que llegaron al alo-TCPH fue de 73% vs 55% (p=0.098). El 85% de los pacientes con VEN lograron blastos no detectables o al menos RP pre alo-TCPH vs 66% (p=0.095). La mediana de seguimiento para el total de los pacientes fue de 27.3 meses (95% IC, 21.8-37.6), siendo de 34.3 meses y 21 meses para ambos grupos. La SG mediana fue de 15.8 meses (95% IC, 10.6-NE) y 10.5 meses respectivamente (95% IC, 6.8-19.6) (p=0.15). Este estudio mostró una tendencia de mayor SG en el grupo con VEN (HR 0.70; 9% IC, 0.41-1.22; p=0.20), con una SG a 2 años de 43% (95% IC, 30-62.5%) vs 29% (95% IC, 19-43%) respectivamente. La SLE fue significativamente mayor en el grupo con VEN, siendo de 8 meses vs 3.7 meses en el grupo sin VEN (p=0.006). Considerando la heterogeneidad del grupo de terapia convencional, se sub-analizó la SG en relación al grupo con QI vs AHM vs alo-TCPH (sin rescate previo). La SLE mediana fue significativamente mayor en el grupo con VEN vs AHM (2.3 meses; p=0.002), con una tendencia de mayor SLE con el grupo de QI (4.3 meses; p=0.05) y sin diferencia significativa en el grupo que recibió alo-TCPH (9.5 meses; p=0.34). Respecto a la SG mediana fue también significativamente mayor que en el subgrupo de AHM (2.3 meses; p=0.005). No hubo diferencias significativas en relación al subgrupo de QI y el alo-TCPH. La información publicada en este trabajo sugiere que la terapia de rescate basada en VEN es segura y efectiva como “puente” al alo-TCPH, siendo al menos comparable a la QI convencional en pacientes FIT con LMA R/R⁽³²⁾. Al momento, un solo estudio llevado a cabo por el Dr. Park publicado en 2022 se realizó analizando esta población con el mismo objetivo arrojando resultados similares con RG y SG comparables. Un porcentaje similar de pacientes fueron sometidos a alo-TCPH pero con respuestas más profundas en el grupo con VEN. Cabe mencionar que este grupo mostro menor mortalidad relacionada a tratamiento (MRT) de forma no estadísticamente significativa⁽⁴⁴⁾. El VEN también ha sido asociado a la QI convencional de forma exitosa. La combinación de Flag-IDA + VEN es un esquema terapéutico que ha aumentado su uso de forma exponencial desde los primeros

datos publicados en 2021, dada su efectividad y su asociación a mayores tasas de respuesta. El esquema Flag-IDA es usualmente utilizado como terapia de rescate con tasas de RCc (RC+RCi+RCp) de 21%, SG mediana de 3.5 meses y mortalidad a 30 días >10%. En una cohorte de pacientes con LMA R/R tratados con Flag-IDA + VEN, el 69% de ellos han logrado RCc sin aumento significativo en la toxicidad hematológica respecto a la cohorte de pacientes expuestos a Flag-IDA sin VEN, demostrando aumento en la eficacia sin aumentar la toxicidad relacionada al tratamiento⁽²⁸⁾. La Dra. DiNardo y col. publicaron en el año 2021 un estudio prospectivo Fase Ib/II evaluando la eficacia y seguridad del esquema Flag-IDA combinado con VEN en pacientes con LMA-RD y LMA R/R. En la Fase Ib se enrolaron 16 pacientes con LMA R/R para evaluar seguridad y en la Fase II se subdividieron poblaciones en dos ramas, la IIA con 29 pacientes con LMA-RD y la IIB con 23 pacientes con LMA R/r (n total=68). La tasa de RG (RC+RCi+RCp+EMLL+RP) fue de 75% (95% IC, 48-93), 97% (95% IC, 85-99) y 70% (95% IC, 47-83) respectivamente, logrando tasas de RCc de 75% (48-93), 90% (73-98) y 61% (39-80). No hubo diferencias significativas entre las tasas de RG entre pacientes refractarios vs recaídos (56% vs 70%; p=0.53). De los pacientes con RCc, 83% (95% IC, 70-92) lograron ERM negativa, incluyendo 96% con LMA-RD y 69% con LMA R/R. Los EA grado 3 y 4 ocurrieron en ≥10% de los pacientes, incluyendo NPF (50%), bacteremia (35%), neumonía (28%) y sepsis (12%). La mortalidad a los 30 y 60 días fue de 0% y 4.4%, respectivamente. Luego de un seguimiento de 12 meses, la SG mediana para los grupos IIA y IIB no fue alcanzada y la SG a 12 meses fue de 94% (95% IC, 84-100) y 68% (95% IC, 49-94) respectivamente. La SG mediana en pacientes con LMA R/R fue de 13 meses (95% IC, 7-NA). En el grupo IIB la SLE mediana fue de 11 meses (95% IC, 2-NE). Un 56% de los pacientes fueron sometidos luego a un alo-TCPH (LMA-RD 69% y LMA-R/R 46%). En el grupo R/R la consolidación con alo-TCPH significó un aumento significativo en la SG (SG mediana NA; SG 12 meses 87%). La SG 12 meses pos alo-TCPH fue de 94% y 78% respectivamente. La mortalidad a los 30 y 60 días pos alo-TCPH fue de 3%. Se concluyó que este esquema combinado es un tratamiento intensivo efectivo, logrando altas tasas respuestas profundas con la posibilidad de consolidar la

respuesta al tratamiento con un alo-TPCH de forma exitosa⁽²⁸⁾. En el año 2022, Wolach y col. publican resultados de un estudio retrospectivo en 25 pacientes con LMA R/R con tasas de RCc de 72%, SLR y SG a los 12 meses de 67% y 50% respectivamente, sin comparar estos resultados con los regímenes de tratamiento convencional⁽⁴⁵⁾. El corriente año, Shashwar y col. publicaron un estudio retrospectivo en pacientes con LMA R/R tratados con “FLAVIDA” (n=37) vs FLAG-Ida (n=81). LA RG fue significativamente mayor en el primer grupo (78% vs 47%; p=0.001) sin diferencias en la profundidad de respuesta (ERM negativa), SLE y SG⁽⁴⁶⁾. Una publicación reciente en el *European Journal of Haematology* liderada por el Dr Kai Wille y col, analiza de forma retrospectiva una población de 53 pacientes de un único centro con LMA R/R, comparando tratamiento de rescate estándar (Flag-IDA o AHM, n=35) vs Flag-IDA + VEN (n=18). Se demostró significativamente mayor SLE a 6 meses (51% vs 82%; p=0.04) y una tendencia a favor de mayor tasa de RG (78% vs 51%) sin diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias en cuanto a EA (NPF Gr 3/4 y toxicidad hematológica)⁽³¹⁾.

Nuevas estrategias en investigación:

Existen en curso de investigación nuevas drogas para el tratamiento de esta enfermedad, así como la combinación de tripletes de drogas ya utilizadas. Hasta ahora, el uso de monoterapia ha llevado a la aprobación de múltiples drogas *target* innovadoras en el escenario de R/R como los anti FLT3, IDH1, IDH2 (ya mencionados en este texto) y al estudio de nuevos Ac monoclonales, inmunoterapia y drogas inhibitoras de menina en pacientes con rearreglos del KMT2A t(11q32), mutaciones en NPM1 o LMA con “*up regulation*” de HOX-A9/MEIS⁽⁶⁻³³⁾.

• Ac monoclonales

Los Ac monoclonales dirigidos contra una molécula de superficie celular son otro grupo de drogas tanto aprobadas como en investigación. Los Ac monoclonales conjugados con inmunotoxinas han demostrado eficacia, como el GO previamente mencionado (aprobado por FDA y ANMAT) y los Ac en investigación como el tagraxofusp (SL401) y el pivekumab sunirine (IMGN632), ambos Ac anti CD123 aprobados para el tratamiento de la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas⁽³³⁾. El Ac monoclonal

humanizado anti CD47 (magrolimab) ha demostrado actividad limitada como monoterapia, pero cierta actividad preliminar en combinaciones con azacitidina en pacientes con SMD y LMA, aún con TP53 mutado⁽²⁹⁾. Por otro lado, otros estudios evalúan el uso de radioisótopos con Ac anti Ags de superficie. El más avanzado es el Ac anti CD45 y, dado su potencial nivel de mieloablación por la alta expresión de este Ag en las CH, su uso se plantea como parte del acondicionamiento pre alo-TCPH. Los Ac BiTE (del inglés “*bispecific T-cell engaging*”) reclutan linfocitos T CD3 efectores o células NK con células leucémicas (CD33, CD123 o CD70+). Los EC AMG330, AMG673, AMG427, XmAb14045, AMV564, SAR443579 y otros investigando estos Ac están en curso. Al momento las tasas de RG son modestas (20-30%) con EA de gravedad asociados, sobre todo relacionados al síndrome de liberación de citoquinas. Este grupo podría llegar a demostrar beneficio en pacientes con RC y ERM+, lo cual aún resta por definir⁽³³⁾.

• Inmunoterapia

A diferencia del éxito de la inmunoterapia en otras hematopatías, no ha sido al momento demostrado en la LMA. Los inhibidores del *checkpoint* no demostraron eficacia y fueron asociados a toxicidad severa. Por otro lado, hay EC *on going* de células CART anti CD33, CD123 y CLL1, así como terapias con células NK, sin resultados contundentes al momento⁽³³⁾. Estas drogas podrían tener un papel potencial en el escenario de ERM detectable, en primera línea o combinadas con otras drogas en pacientes R/R⁽²⁹⁾. Varios EC en fases tempranas se encuentran estudiando los inhibidores del *checkpoint* macrofágico CD4-SIRP-*alpha*⁽⁶⁾.

• Inhibidores de la menina

La menina es una proteína codificada por el gen MEN1 que tiene función supresora tumoral en las glándulas endócrinas. Mutaciones germinales en este gen son causa del síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo 1, una condición hereditaria asociada a tumores en glándulas endócrinas. Por otro lado, esta proteína también es crítica en el proceso de leucemogénesis en ciertos sub sets de leucemias⁽⁴⁷⁾. Las traslocaciones que involucran el gen MLL en el cr 11q23 (actualmente KMT2A), resultan en la fusión con ≥ 10 genes actuando de *drivers* en las leucemias con rearrreglos en MLL que las

convierten característicamente en resistentes a la QI. Estos genes de fusión dan lugar a proteínas quiméricas que forman parte de complejos proteicos que generan *up regulation* de la transcripción de los genes HOX y MEIS1 involucrados en la leucemogénesis. La menina es clave en este complejo y tiene como función ubicarlo en la cromatina uniéndose a ella. Por otro lado, en las LMA NPM1 mutado, la interacción entre el gen MLL wt y la menina, lleva a la activación del programa leucemogénico mediado por HOX y MEIS1. En estos dos grupos de LMA (con rearrreglos de MLL y NPM1 mutada), se describió en modelos pre clínicos que la inhibición de la interacción entre MLL y la menina genera *down regulation* de la transcripción de genes gatillada por HOX y MEIS1 llevando a la reversión del proceso leucemogénico. La característica de ambos grupos es que uno es de pronóstico adverso con habitual resistencia al tratamiento y otro corresponde a la mutación más frecuente en la LMA del adulto. SNDX-5613 (5613) es un potente inhibidor de la interacción de la menina evaluado en un EC Fase I/II (AUGMENT -101) en pacientes con LMA R/R con rearrreglo de MLL y NPM1 mutada politratados, incluyendo el VEN y el aloTPCH previo. En este grupo la RCc (RC+RCh+RCp+RCi+EMLL) fue de 44%, siendo de 49% en el primer grupo y 30% en el segundo. El 70% de los pacientes con RCc lograron ERM negativa. La RC/RCp fue de 22% en ambos grupos, con una DOR mediana de 5.2 meses. El único EA Gr3 fue la prolongación del intervalo QT (8%), siendo siempre asintomático, sin episodios de arritmia ventricular y sin ninguna discontinuación. Otros EA frecuentes fueron náuseas (22%), vómitos (17%), SD (15%) y diarrea (11%). Acorde al mecanismo de acción propuesto, los pacientes con MLL y NPM1 wt no respondieron al tratamiento⁽⁴⁸⁾. El modelo de dependencia a la menina en la LMA está ligado a la sobreexpresión de los genes HOXA y/o HOXB y su cofactor MEIS1 y este perfil de expresión génica (o “firma génica”) puede usarse de biomarcador para determinar la respuesta a la inhibición de la menina. Actualmente se encuentra en investigación el hecho de que no sólo los dos tipos de LMA mencionados podrían ser sensibles a esta droga, sino otros tipos de LMA que compartan este perfil de expresión génica, como por ejemplo la LMA NUP98 mutado, y otras múltiples mutaciones que podrían tener esta “firma menina-like”. En relación

a los mecanismos de resistencia adquiridos al VEN, se revela la activación de la “firma *KMT2A-like*” con el *up regulation* de HOXA9 y MEIS1 en la recaída. Por lo tanto, este tratamiento podría convertirse en una estrategia prometedora en pacientes resistentes o recaídos pos VEN, escenario donde las herramientas terapéuticas suelen ser muy escasas⁽⁴⁷⁾.

Esquemas combinados:

Combinaciones con QI convencional y AHM +/- VEN se encuentran en estudio para el tratamiento de la LMA. El uso de drogas conocidas combinadas en “tripletes” son foco de la investigación actual, tanto en primera línea como en líneas posteriores. Esto incluye la combinación de drogas *target* y/o inmunoterapia con QI estándar o AHM+VEN^(29,33). Las recomendaciones del *MD Anderson Cancer Center* publicadas en septiembre del 2024 para el manejo de los pacientes con LMA R/R sugieren usar en casos de recaídas ≥ 12 meses regímenes basados en altas dosis de citarabina adicionando VEN (FLAG-Ida + VEN); o un triplete con AHM + VEN adicionando un inhibidor de FLT3, IDH1/IDH2 o de menina (en caso de identificar un “*target*” terapéutico). En casos de recaídas < 12 meses sugieren el uso de tripletes con AHM + VEN + terapia “*target*”. Siempre se debe reevaluar el estado mutacional por NGS, particularmente las mutaciones con impacto terapéutico (FLT3, IDH1/IDH2, KMT2A, NPM1, NUP98 y otras mutaciones sensibles a la menina que activan MEIS1/HOXA9). Cabe aclarar que múltiples combinaciones terapéuticas, tanto de baja como de alta intensidad, están actualmente en investigación. Estas recomendaciones especifican que todos los pacientes que logren RC, incluso con ERM persistente (blastos $< 20\%$), deberían recibir alo-TCPH de forma inmediata, considerando siempre el pronóstico y la MRT de forma individualizada⁽³³⁾.

Una opción en pacientes refractarios a azacitidina + VEN, cuando no existe una droga *target* a indicar en dicho caso, es el uso de cladribina en combinación con BDARAC alternado con cladribina + decitabina. Este esquema ha demostrado tasas de RC/RCi de 68% y SG de 13,8 meses, lo cual sería una alternativa pausable de ser utilizada en nuestro medio en pacientes refractarios azacitidina + VEN. En estos pacientes, la presencia de mutaciones en FLT3, RAS y P53 bialélico se asoció como mecanismo de resistencia al VEN. Este esquema no cuenta con

aprobación al momento⁽³³⁾.

Pacientes recaídos pos alo-TCPH:

El pronóstico de los pacientes con recaída hematológica en los primeros 12 meses pos alo-TCPH es muy pobre, dándose el 90% de las recaídas en los primeros dos años. Sin embargo, algunos pacientes con recaída molecular pueden ser rescatados con un rápido descenso de la inmunosupresión o infusión de linfocitos del donante (ILD). Se repite la importancia en este grupo de repetir los estudios mutacionales para evaluar la posibilidad del uso de drogas “*target*”. La azacitidina con o sin ILD y los regímenes basados en VEN pueden lograr RC en una baja proporción de pacientes con menor toxicidad. Un estudio publicado del año 2016 liderada por el Dr. Chaddock, investigó el efecto de la azacitidina en 181 pacientes recaídos pos alo-TCPH, con diagnóstico de SMD y LMA. La tasa de RG fue de 25% y de RC 15%. En este último grupo la SG a 2 años fue de 48% vs 12%. La ILD no impactó sobre las tasas de RG ni de SG en este grupo de pacientes⁽⁴⁹⁾. En casos de 2RC se podría evaluar con intención curativa la posibilidad de llevar a cabo una ILD o un segundo alo-TCPH con SG a 2 años reportada de 25% y 26% respectivamente ($p=0.86$), siendo los factores pronósticos que predicen su beneficio el tiempo a la recaída pos alo-TCPH (> 6 meses) y la ausencia de enfermedad previo al procedimiento^(6,50).

CONCLUSIONES

En la última década, el tratamiento de la LMA ha sido revolucionado por el surgimiento de numerosas drogas tanto en primera como en segunda línea, generando que consideremos tratamientos alternativos a la QI clásica en el grupo de pacientes FIT. Múltiples opciones están disponibles en la actualidad, tanto aprobadas como en investigación, en monoterapia como de forma combinada. La clave de la elección consiste en conocer en profundidad al paciente que estamos tratando, sus preferencias, su estado clínico basal, así como la biología de la enfermedad que padece. Por este motivo es fundamental el uso optimizado de estrategias diagnósticas que nos permitan conocer la fisiopatogenia de la LMA con intención de dirigir el tratamiento con la menor toxicidad posible, aumentando las tasas de eficacia y seguridad. Tan compleja y heterogénea es esta entidad, que debemos manejarnos de

manera abarcativa, con el uso del NGS en el escenario diagnóstico y/o de recaída, como con el manejo adecuado de la combinación de las opciones terapéuticas. Si bien muchas de estas combinaciones aún no han sido aprobadas, no cabe duda que el futuro

del tratamiento de esta enfermedad se basa en poder combatirla mediante distintos frentes de acción, de manera sinérgica y dirigida, con la intención de optimizar los recursos disponibles y de aumentar la SG de nuestros pacientes.

Conflictos de interés: Leticia Rapán declara haber recibido honorarios por parte de Servier por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Roxana Ramírez declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. J W Yates, H J Wallace Jr, R R Ellison. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia; *Cancer Chemother Rep*: 1973 Nov-Dec;57(4):485-8.
2. Marshall A Lichtman; A historical perspective on the development of the cytarabine (7days) and daunorubicin (3days) treatment regimen for acute myelogenous leukemia: 2013 the 40th anniversary of 7+3. *Blood Cells Mol Dis*. 2013 Feb;50(2):119-30.
3. Firas El Chaer, Christopher S. Hourigan, Amer M. Zeidan. How I treat AML incorporating the updated classifications and guidelines. *Blood*, Volume 141, Issue 23, 8 June 2023, Pages 2813-2823
4. Hagop Kantarjian, Tapan Kadia, Courtney DiNardo. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J*. 2021 Feb 22;11(2):41
5. short NJ. et al. *AM J hematol* 2019; 94: 257-265
6. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C 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. doi: 10.1182/blood.2022016867. PMID: 35797463.
7. I De Kouchkovsky, M Abdul-Hay. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J*. 2016 Jul 1;6(7): e441
8. Christoph Röllig, Michael Kramer, Christoph Schlie-mann. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia?. *Blood* (2020) 136 (7): 823-830.
9. M. Heuser, Y. Ofran, N. Boissel. Guía ESMO LMA 2020
10. Courtney D. DiNardo, Andrew H. Wei. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *HOW I TREAT* | January 9, 2020
11. Juliette Lambert, Cécile Pautas, Christine Terré, y col. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial". *Haematologica* 2018. Volume 104(1):113-119
12. Sylvie Castaigne, Cécile Pautas, Christine Terré. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16
13. Robert K Hills, Sylvie Castaigne, Frederick R Appelbaum. 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 Aug;15(9):986-96
14. Gautam Borthakur, IFarhad Ravandi, Keyur Patel. Retrospective comparison of survival and responses to Fludarabine, Cytarabine, GCSF (FLAG) in combination with gemtuzumab ozogamicin (GO) or Idarubicin (IDA) in patients with newly diagnosed core binding factor (CBF) acute myelogenous leukemia: MD Anderson experience in 174 patients. *AJH*. Volumen 97, Issue11. November 2022. Pages 1427-1434
15. Juliette Lambert, Jérôme Lambert, Olivier Nibourel y col. MRD assessed by WT1 and NPM1 transcript levels identifies distinct outcomes in AML patients and is influenced by gemtuzumab ozogamicin". *Oncotarget*, 2014 Aug 15;5(15):6280-8
16. Appelbaum FR, Bernstein I.D. Gemtuzumab ozogamicin for acute myeloid leukemia». *Blood* 2017. Volume 130 (22): 2373-2376
17. Elise Fournier, Nicolas Duployez, Benoît Ducourneau y col. Mutational profile and benefit of gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia patients treated in the ALFA0701 trial », *Blood* (2020) 135 (8):

- 542-546.
18. Mark R. Litzow. More flitting about FLT3. *Blood*, vol. 106, 15 november 2005, pages 3331-3332.
 19. Fröhling S., Richard F. Schlenk y col. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4372-80.
 20. Richard M. Stone, Sumithra J. Mandrekar y col. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. Published August 3, 2017. *N Engl J Med* 2017;377:454-464
 21. Sung-Gi Chi, Yosuke Minami. Emerging Targeted Therapy for Specific Genomic Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 21;23(4):2362
 22. Jae-Sook Ahn, Hyeoung-Joon Kim. FLT3 mutations in acute myeloid leukemia: a review focusing on clinically applicable drugs. *Blood Res*. 2022 Apr 30;57(Suppl 1):32-36
 23. Harry P Erba, Pau Montesinos, Kim Hee Je. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. Volume 401, Issue 10388P1571-1583 May 13, 2023
 24. Eunice S Wang, Aaron D Goldberg, Martin Tallman. Crenolanib and Intensive Chemotherapy in Adults With Newly Diagnosed FLT3-Mutated AML. *J Clin Oncol*. 2024 May 20;42(15):1776-1787.
 25. Pierre Peterlin, Pascal Turlure, Patrice Caballero. CPX 351 As First Line Treatment in Higher Risk MDS. a Phase II Trial By the GFM. *Blood* (2021) 138 (Supplement 1): 243.
 26. Priyanka Mehta, Victoria Campbell, Jamie Maddox. CREST-UK: Real-world effectiveness, safety and outpatient delivery of CPX-351 for first-line treatment of newly diagnosed therapy-related AML and AML with myelodysplasia-related changes in the UK. *BJ* 08 July 2024
 27. Akriti G Jain, Bola de Somdeb, David A. Sallman. Outcomes of Patients Treated with CPX-351 As First Line Therapy for AML Based on Their Antecedent History of Myeloid Malignancy. *Blood*. Volume 138, Supplement 1, 23 November 2021, Page 1251
 28. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K y col. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2021 Sep 1;39(25):2768-2778. doi: 10.1200/JCO.20.03736. Epub 2021 May 27. PMID: 34043428; PMCID: PMC8407653.
 29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 3.2024 — May 17, 2024.
 30. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Sección Leucemias Agudas. Edición 2023
 31. Wille K, Dumke M, Wilsdorf N y col. Venetoclax Combined With FLAG-IDA in Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Eur J Haematol*. 2024 Sep 9. doi: 10.1111/ejh.14302. Epub ahead of print. PMID: 39252514.
 32. Unglaub JM, Schlenk RF, Middeke JM y col. Venetoclax-based salvage therapy as bridge-to-transplant is feasible and effective in patients with relapsed/refractory AML. *Blood Adv*. 2024 Sep 18:bloodadvances.2024013086. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013086. Epub ahead of print. PMID: 39293081.
 33. Kantarjian H, Borthakur G, Daver N y col. Current status and research directions in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J*. 2024 Sep 19;14(1):163. doi: 10.1038/s41408-024-01143-2. PMID: 39300079; PMCID: PMC11413327.
 34. Stelljes M, Middeke JM, Bug G y col. Remission induction versus immediate allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed or poor responsive acute myeloid leukaemia (ASAP): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2024 May;11(5):e324-e335. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00065-6. Epub 2024 Apr 4. PMID: 38583455.
 35. Murdock HM, Kim HT, Denlinger N y col. Impact of diagnostic genetics on remission MRD and transplantation outcomes in older patients with AML. *Blood*. 2022 Jun 16;139(24):3546-3557. doi: 10.1182/blood.2021014520. PMID: 35286378; PMCID: PMC9203701.
 36. Perl AE, Altman JK, Cortes J y col. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Aug;18(8):1061-1075. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30416-3. Epub 2017 Jun 20. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Dec;18(12):e711. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30862-8. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Jul;19(7):e335. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30431-5. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019

- Jun;20(6):e293. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30297-9. PMID: 28645776; PMCID: PMC5572576.
37. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE y col. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. Erratum in: *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1868. doi: 10.1056/NEJMcx220003. PMID: 31665578.
38. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA y col. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022 Jun 9;139(23):3366-3375. doi: 10.1182/blood.2021011583. PMID: 35081255; PMCID: PMC9197557.
39. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA y col. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130(6):722-731. doi: 10.1182/blood-2017-04-779405. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28588020; PMCID: PMC5572791.
40. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT y col. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib. *Blood*. 2019 Feb 14;133(7):676-687. doi: 10.1182/blood-2018-08-869008. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30510081; PMCID: PMC6384189.
41. 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;378:2386-2398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29860938>.
42. de Botton S, Fenaux P, Yee K y col. Olutasidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed or refractory IDH1-mutated AML. *Blood Adv*. 2023 Jul 11;7(13):3117-3127. doi: 10.1182/bloodadvances.2022009411. PMID: 36724515; PMCID: PMC10362540.
43. Taksin AL, Legrand O, Raffoux E y col. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):66-71. doi: 10.1038/sj.leu.2404434. Epub 2006 Oct 19. PMID: 17051246.
44. Park S, Kwag D, Kim TY y col. A retrospective comparison of salvage intensive chemotherapy versus venetoclax-combined regimen in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). *Ther Adv Hematol*. 2022 Mar 23;13:20406207221081637. doi: 10.1177/20406207221081637. PMID: 35340720; PMCID: PMC8949776.
45. Wolach O, Frisch A, Shargian L y col. Venetoclax in combination with FLAG-IDA-based protocol for patients with acute myeloid leukemia: a real-world analysis. *Ann Hematol*. 2022 Aug;101(8):1719-1726. doi: 10.1007/s00277-022-04883-y. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35732976.
46. Shahswar R, Beutel G, Gabdoulline R y col. Fludarabine, cytarabine, and idarubicin with or without venetoclax in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2024 Jan 1;109(1):72-83. doi: 10.3324/haematol.2023.282912. PMID: 37470150; PMCID: PMC10772520.
47. Issa GC, Ravandi F, DiNardo CD, Jabbour E, Kantarjian HM, Andreeff M. Therapeutic implications of menin inhibition in acute leukemias. *Leukemia*. 2021 Sep;35(9):2482-2495. doi: 10.1038/s41375-021-01309-y. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34131281.
48. Stein EM, AIdoss I, DiPersio JF, et al. Safety and efficacy of menin inhibition in patients with MLL-rearranged and NPM1 mutant acute leukemia: a phase 1, first-in-human study of SNDX-5613. *Blood*. 2021;138:699(Suppl).
49. Craddock C, Labopin M, Robin M, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):879-83. doi: 10.3324/haematol.2015.140996. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27081178; PMCID: PMC5004468.
50. Kharfan-Dabaja MA, Labopin M, Polge E, et al. Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol*. 2018 Sep 1;4(9):1245-1253. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2091. PMID: 30003233; PMCID: PMC6143013.



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.

Una mirada clínica a la biología de la leucemia linfática crónica.

A Clinical Look at Chronic Lymphocytic Leukemia Biology

Augusto M. Miroli 

Complejo médico Churruca-Visca. CABA; Argentina.

augustomiroli@hotmail.com



**LEUCEMIA
LINFÁTICA
CRÓNICA**

HEMATOLOGÍA

*Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{as} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 100-108
Diciembre 2024*

Palabras claves: Leucemia linfática crónica,
Pronóstico,
Genética.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia,
Prognosis,
Genetic.

Resumen

La LLC es una enfermedad con un curso clínico variable, que depende de una serie de factores pronósticos, como por ejemplo el estatus de IGHV, alteraciones genéticas por FISH, mutaciones en el gen *TP53*, mutaciones en otros genes, complejidad cariotípica, epigenética y hallazgos transcriptómicos, entre otros. El peso de los mismos depende del tratamiento propuesto: quimioterapia o tratamientos dirigidos. Desde la publicación de las guías del iWCLL del 2018 se publicaron estudios posteriores en esta área, por lo que es necesaria una actualización.

El objetivo de este artículo fue revisar los factores biológicos con implicancia pronóstica en la LLC, su repercusión respecto al tratamiento (si se conoce) y brindar una propuesta de actualización sobre los estudios a realizar en nuestros pacientes.

Abstract

CLL is a disease with a variable clinical course, which depends on a series of prognostic factors, such as IGHV status, genetic alterations due to FISH, mutations in the *TP53* gene, mutations in other genes, karyotypic complexity, epigenetics and transcriptomic findings, among others. The weight of these depends on the proposed treatment: chemotherapy or targeted treatments. Since the publication of the 2018 iWCLL guidelines, subsequent studies have been published in this area, so an update is needed. The objective of this article was to review the biological factors with prognostic implication in CLL, their repercussions with respect to treatment (if known) and to provide a proposal for updating the studies to be performed in our patients.

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo más frecuente de leucemia en adultos⁽¹⁾. Esta patología se caracteriza por un marcado grado de heterogeneidad tanto a nivel clínico como biológico⁽²⁾.

Los primeros avances relevantes en el intento de estratificar a los pacientes y de encontrar factores pronósticos fueron la introducción de la clasificación de RAI y BINET⁽³⁻⁴⁾, y posteriormente la distinción de los pacientes de acuerdo al estatus de mutación de la porción variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV) del receptor B (BCR) del linfocito patológico entre “mutados” y “no mutados”⁽⁵⁻⁶⁾. Es de notar que este descubrimiento fue publicado por 2 grupos independientes en la misma edición de la revista *Blood* de 1999 y en páginas sucesivas.

En el año 2000 se publica el artículo de Döhner y col, donde se describen las alteraciones genéticas encontradas por técnica de FISH (fluorescence in situ hybridization) en sangre periférica, presentes en el 82% de las muestras, con implicancia pronóstica. Las mismas, ya ampliamente conocidas, son la deleción 13q (55%), deleción 11q (18%), trisomía 12q (16%), deleción 17p (7%), y deleción 6q (6%)⁽⁷⁾.

Con los años, se han identificado diferentes biomarcadores clínicos y moleculares que podrían clasificarse en pronósticos y predictivos. Los primeros reflejan la biología subyacente de la LLC en ausencia de tratamiento. A diferencia de ellos, los biomarcadores predictivos son herramientas que proporcionan información sobre el probable beneficio de un tratamiento específico⁽⁸⁾.

La última guía del “International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia” (iwCLL) publicada en el año 2018, ha sido ampliamente aceptada por médicos e investigadores. En la misma se hacen recomendaciones de los estudios necesarios a realizar en pacientes, tanto en la práctica clínica como en ensayos clínicos.

Enfocados en los primeros, estas recomendaciones sugieren:

- 1) Estudio por FISH de las alteraciones genéticas con valor pronóstico, previamente mencionas.
- 2) Secuenciación del gen *TP53*.
- 3) Estatus mutacional de *IGHV*.

Por otro lado, la evaluación de la complejidad cariotípica de los linfocitos no estaría “generalmente indicada” en la práctica clínica, pero sería deseable disponerla en el contexto de ensayos⁽⁹⁾. A la fecha

actual han pasado 6 años desde esta publicación y en el transcurso del tiempo hubo avances significativos en la biología de la enfermedad.

A los fines didácticos, la biología de la enfermedad podría dividirse en el estudio de la inmunogenética (es decir, el estudio del BCR, principal punto de contacto entre la célula y su microambiente tumoral), y en los distintos planos en los que puede estudiarse la célula leucémica: en el ADN y cromosómico (excepto el BCR), epigenética (nivel de metilación de genes) y transcriptómica (expresión del ARNm).

Los objetivos de esta revisión fueron enfatizar en los aspectos de la biología de la LLC con importancia pronóstica y/o terapéutica, definir los estudios a realizar actualmente en un paciente con LLC y evaluar cuáles podrían efectuarse en un futuro cercano, de acuerdo a la opinión personal y de colegas con interés en esta patología.

Inmunogenética: estatus mutacional de IGHV.

El estado mutacional de los genes de *IGHV* es un potente marcador pronóstico en la LLC. Se distinguen dos grupos: mutados (M) con una desviación mayor al 2% de la secuencia de la línea germinal, que generalmente tienen enfermedad de crecimiento lento, y no mutados (NM) con una desviación $\leq 2\%$, que presentan enfermedad más activa. Esta distinción en el comportamiento clínico se ha relacionado con diferencias en la capacidad de respuesta del BCR a los antígenos⁽¹⁰⁾.

Aquellos que presentan 97 a 97,9% de homología con la línea germinal son llamados grupo “borderline”, con un comportamiento más agresivo que los casos mutados, pero menos agresivo que aquellos con una homología $>98\%$ ⁽¹¹⁾.

En los pacientes tratados con quimioinmunoterapia (QIT), el estatus NM representa un factor pronóstico desfavorable en comparación con los pacientes con estatus M. Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) han superado el mal pronóstico del estatus de *IGHV* NM, como se observó en los ensayos RESONATE2, ELEVATE-TN y SEQUOIA⁽¹²⁻¹⁴⁾, a diferencia de lo observado con tratamientos finitos en base a venetoclax.

Desde el punto de vista metodológico, la muestra óptima es sangre periférica recolectada en un tubo con EDTA. Todas las muestras deben remitirse a la brevedad posible, refrigeradas a 4°C y no congeladas.

Hay que evitar la toma de la muestra durante el tratamiento o cerca de finalizado el mismo, debido a que disminuye la carga tumoral.

Inmunogenética: receptores estereotipados.

El repertorio antigénico que pueden reconocer las células B normales es de alrededor de 10^{12} especificidades diferentes; sin embargo, hasta un 41% de pacientes no relacionados con LLC exhibe secuencias de aminoácidos altamente homólogas en la región *VHCDR3* (heavy complementary determining region 3) de la Ig, producto de la unión V-D-J. Dichas secuencias casi idénticas, denominadas “estereotipadas”, integran grupos o clústeres de homología, llamados subsets, lo que implica la existencia de selección antigénica en su génesis⁽¹⁵⁾.

La evidencia indica que los pacientes asignados a un mismo subset exhiben características biológicas similares.

Los subsets más frecuentes son el #1, #2, #4 y #8, todos de mal pronóstico con QIT, excepto el #4.

El subgrupo #2 (*IGHV3-21/IGLV3-21*), se asocia con un curso clínico agresivo independientemente del estado mutacional del receptor, y se encuentra en el 2,5% de todos los pacientes con LLC. Desde el punto de vista genético, muestra un enriquecimiento significativo de mutaciones en el gen *SF3B1*, que codifica un componente crítico del spliceosoma. Las mutaciones en el gen *ATM* y la del(11q) también están significativamente aumentadas en este grupo. Además, se demostró mediante análisis cristalo-gráfico que las cadenas livianas son críticas para la señalización autónoma de la célula, donde el BCR actúa tanto como antígeno y receptor⁽¹⁶⁾. Dada la mala evolución con la inmunoterapia en este subset, nos podemos preguntar ¿es mejor la respuesta en este grupo a las drogas dirigidas?

En el ensayo FLAIR de fase 3, que incluyó pacientes con LLC entre 18 y 75 años de edad en primera línea, los pacientes se asignaron aleatoriamente (1:1) a ibrutinib y rituximab (IR) (ibrutinib a 420 mg/día durante un máximo de 6 años) versus rituximab, fludarabina, ciclofosfamida (RFC). Después de una mediana de seguimiento de 53 meses la supervivencia libre de progresión (SLP) fue significativamente mejor con IR en pacientes con LLC NM, pero no fue significativamente diferente para los pacientes con LLC M o en el subset#2 (HR 0,30 [0,05-1,63]; $p=0,19$). En este último caso existe una tendencia

a mejoría con IR; sin embargo, debido al pequeño tamaño de la muestra, la diferencia no alcanzó significancia estadística. Estos hallazgos resaltan la necesidad de estudios de registros del mundo real a gran escala⁽¹⁷⁾.

En este sentido investigadores del grupo francés FILO-CLL realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de comparar la SLP de los pacientes del subset#2 con otros pacientes con LLC *IGHV3-21* que no pertenecían a este grupo. Incluyeron 409 pacientes, de los cuales 224 pertenecían al subset#2. Con una mediana de seguimiento de 64 meses, fueron tratados 75% pacientes de este grupo y 64% de los comparadores. La SLP a 3 años evidenció diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,042$) entre los grupos de tratamiento: 100%, 97% y 82% para los pacientes con *iBCL2*, *iBTK* y *QIT*, respectivamente en los pacientes pertenecientes al subset#2. Debido a las respuestas notables con las terapias dirigidas, los autores proponen que los casos pertenecientes al subset#2 ya no sean considerados de pronóstico negativo en la era de las terapias blanco⁽¹⁸⁾. Si bien está claro que en este grupo las terapias dirigidas son superiores a la QIT, aún se desconoce cuál de estas últimas es más eficaz.

Por último, cabe destacar que el informe de la presencia de subsets #1,#2,#4 y #8 debe estar contenida en el estudio del estatus mutacional del *IGHV*, como parte del mismo, en donde el bioquímico coteja la secuenciación realizada con una base de datos.

Inmunogenética: implicancia de la mutación R110 en la cadena liviana lambda.

Un fenómeno único en la LLC es que el BCR puede participar en la interacción con otro BCR, estimulando la señalización autónoma de las células, lo que se conoce como “interacción homeotípica”. Varios equipos de investigadores estudiaron este proceso en el subset#2 e identificaron una mutación somática de la cadena liviana lambda en la que una guanina reemplaza a la citocina, lo que deriva en que la glicina en la posición 110 sea suplantada por una arginina (R110). Esto sucede en todos los pacientes pertenecientes a dicho subset.

La mutación R110 se ha detectado en hasta el 6,5% de los pacientes con LLC al momento del diagnóstico y en hasta el 25% de los pacientes enrolados en ensayos clínicos.

Para que se produzca este fenómeno se requieren los

alelos IGLV3-21*01 o *04.

Se observó que un tercio del total de los pacientes con mutaciones R110 se dan en el subset#2, y que si bien los dos tercios restantes no pertenecen a este grupo parecen tener una evolución clínica similar.

Este dato ha llevado a algunos autores a proponer ampliar la definición convencional del subset#2 a uno llamado subset 2L, incluyendo todos los casos de *IGLV3-21R110*, independientemente de su pertenencia o no al subset#2. Si así fuera, este representaría el subset más grande en esta patología.

Actualmente se desconoce el impacto clínico de esta mutación en el contexto de las terapias dirigidas⁽²⁰⁻²³⁾. En relación con esto, los resultados de los ensayos HOVON-139/GIVE (de fase II, en primera línea con obinutuzumab y venetoclax en pacientes no aptos) y HOVON-141/ VISION (de fase II en pacientes con LLC recaída o resistente al tratamiento, que evaluó la eficacia del tratamiento combinado con ibrutinib y venetoclax) sugieren que los regímenes con terapias dirigidas podrían mitigar el perfil de riesgo adverso de la *IGLV3-21R110*. Sin embargo, estas observaciones requieren validación en una serie más grande de pacientes⁽²²⁾.

Todo lo mencionado respecto al conocimiento de esta mutación llevó a autores de renombre internacional como Richard Rosenquist a preguntarse en una editorial si *¿es momento para incluir a la mutación IGLV3-21R110 en el pronóstico de la LLC?*⁽²⁴⁾.

Alteraciones cromosómicas en la LLC:

El panorama citogenético de la LLC es heterogéneo y no presenta una anomalía cromosómica específica. Los primeros estudios indicaron que la presencia de un mayor número de anomalías citogenéticas se asociaba con un curso clínico más agresivo, destacando la importancia pronóstica del cariotipo complejo (CK), definido por la presencia de al menos 3 anomalías numéricas y/o estructurales⁽²⁵⁾.

Sin embargo, el análisis cromosómico por bandeado G no se incorporó en el algoritmo de estudio rutinario de la LLC, principalmente debido a consideraciones técnicas, en particular en lo que respecta a la dificultad para obtener suficientes metafases del clon.

Como se mencionó previamente, la evaluación de la complejidad cariotípica no estaría “generalmente indicada” en la práctica clínica, pero sería deseable disponerla en los ensayos clínicos⁽⁹⁾.

En el estudio retrospectivo más grande al respecto,

en el que se incluyeron 5.290 pacientes con LLC, se encontró CK en el 15 % de las muestras y se relacionó con una sobrevida global (SG) más corta. Curiosamente, no todos los pacientes con CK tuvieron un pronóstico adverso. Aproximadamente el 10 % de los pacientes con CK presentaron trisomías que afectaban a los cromosomas 12 o 19 y tenían una supervivencia favorable. Además, el estudio reveló que un CK alto (con ≥ 5 anomalías) tenía un impacto negativo mayor en la sobrevida que la presencia de ≥ 3 alteraciones, sugiriéndose que representaría un factor pronóstico adverso independiente del estadio clínico, el estatus de mutación del BCR y del gen *TP53*. La presencia de 3 o 4 aberraciones, respectivamente, parece ser clínicamente relevante solo en presencia de disrupciones del *TP53*. En este estudio la mayoría de los pacientes fueron tratados con QIT a la indicación de tratamiento⁽²⁶⁾.

Es evidente el mal pronóstico de la presencia de CK bajo tratamiento con QIT, pero ¿cómo responden estos pacientes a las terapias dirigidas?

En un análisis retrospectivo de la Universidad de Ohio se evaluó a 456 pacientes con LLC en primera línea y recaídos (78%) tratados con ibrutinib en monoterapia o en combinación con un anti-CD20. La mediana del número de tratamientos previos fue de 2. Este estudio demostró que el CK (evaluado como variable continua y no dicotómica) aumentaba el riesgo de progresión o muerte con ibrutinib en un 7% y de muerte de forma aislada en un 9% con cada anomalía adicional⁽²⁷⁾.

Asimismo, el CK fue investigado en pacientes en primera línea y recaídos tratados con regímenes que contienen venetoclax. El estudio CLL13, un ensayo de cuatro ramas que aleatorizó a más de 900 pacientes en primera línea sin del(17p) a QIT, venetoclax rituximab, venetoclax obinutuzumab o al triplete IVO, informó que el CK con ≥ 5 alteraciones se asocia con una SLP significativamente más corta en todos las ramas de tratamiento. Tres o cuatro anomalías dieron lugar a una SLP más corta con la QIT, pero no con los grupos de tratamiento con venetoclax. Por otro lado, la QIT condujo a la adquisición de alteraciones cromosómicas adicionales desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la LLC, mientras que la complejidad del cariotipo se mantuvo estable después de los tratamientos basados en venetoclax⁽²⁸⁾. En pacientes recaídos, en el estudio MURANO se observó que los pacientes con

≥3 anomalías tenían una SLP inferior (42 meses) a los que no la tenían (60 meses)⁽²⁹⁾.

Cabe mencionar que la muestra requerida para este estudio es sangre periférica.

Alteraciones moleculares:

El reciente advenimiento de la secuenciación de próxima generación (NGS) ha permitido identificar alteraciones somáticas en distintas neoplasias incluyendo la LLC.

Esta técnica demostró mutaciones recurrentes asociadas con la misma y un alto nivel de heterogeneidad genética, consistente con el grado de variabilidad clínica característico de la patología.

Entre los genes que presentan mutaciones con mayor frecuencia se mencionan *TP53*, en 5% a 7% de los pacientes al diagnóstico y de mayor magnitud con el tiempo, especialmente después de la terapia. Este es el único gen que debe secuenciarse en la práctica clínica.

Otros genes con mutaciones frecuentemente encontradas en pacientes con LLC son *SF3B1* (5-10% al momento del diagnóstico y que codifica un componente del empalme, que elimina intrones del ARNm precursor), *NOTCH1* (5-10% de la LLC al momento del diagnóstico), y *ATM* (en el cromosoma 11q), entre otras.

Con respecto a las mutaciones en *NOTCH1*, en el estudio CLL8 se informó de una falta de beneficio de la adición de rituximab a fludarabina y ciclofosfamida, probablemente asociado a la disminución de la expresión de CD20. Además la mutación en este gen se ha reportado asociada con el síndrome de Richter⁽³⁰⁻³³⁾.

Es clave preguntarse si la creciente cantidad de genes descubiertos tiene relevancia pronóstica y podría mejorar la precisión de la elección terapéutica. Cabe mencionar que todas las mutaciones mencionadas son consideradas de mal pronóstico, al menos con QIT, excepto *MYD88* que se asocia con el estado de IGHV-M (90 %) y estadio Binet A⁽³²⁾.

Pero, ¿cómo ordenar todas estas alteraciones?

Binyamin A. Knisbacher y cols, en el año 2022 integró datos genómicos de 1148 pacientes, representando el mayor conjunto de datos de LLC hasta la fecha, en este aspecto. Abarcó muestras de 1095 pacientes con LLC y 54 pacientes con linfocitosis B monoclonal e identificó 202 mutaciones drivers (de las cuales 109 no se conocían antes). Las muestras

se recogieron durante la vigilancia activa (n = 680), después del tratamiento (n = 52) o al enrolarse en ensayos clínicos. Más allá de las mutaciones previamente conocidas y más frecuentes, las restantes son muy infrecuentes.

Debido a estos hallazgos fue posible confeccionar un mapa de alteraciones en distintas funciones celulares, donde participan varias de ellas y que suelen ser mutuamente excluyentes⁽³³⁾.

Mutaciones del gen *TP53*:

El gen *TP53*, tiene un papel fundamental en la regulación de las señales de supervivencia celular, la apoptosis y la maquinaria de reparación del ADN. La del(17p) o la mutación de *TP53* tienen consecuencias funcionales que se manifiesta como resistencia primaria o remisión de corta duración después de la QIT⁽³⁴⁾. Incluso las mutaciones en *TP53* de baja frecuencia alélica (< 10%) se han asociado con una evolución desfavorable después de este tratamiento.

Como resultado, de acuerdo a las recomendaciones del “International Workshop on CLL” debe realizarse la secuenciación de este gen en todos los pacientes con LLC antes del inicio del tratamiento. Además, se debe realizar una reevaluación en cada momento previo a un nuevo tratamiento, ya que puede ocurrir evolución clonal⁽⁹⁾.

Los pacientes con una mutación monoalélica en *TP53* también tienen una SLP y SG inferior. De todos los pacientes con disrupción de *TP53*, las mutaciones y deleciones se presentan juntas en la mayoría de ellos, las mutaciones monoalélicas en *TP53* en el 40% de los casos y las deleciones monoalélicas aproximadamente en el 10%⁽³³⁾.

La evolución de la LLC con disrupciones del gen *TP53* mejoró notablemente con la terapia dirigida.

En el estudio RESONATE-17, en el que se inscribieron exclusivamente pacientes recaídos con del(17p), el tratamiento con ibrutinib dio lugar a una SLP y SG a 2 años del 63% y del 75%, respectivamente⁽³⁵⁾, lo que contrasta con la mediana histórica de SLP de 3 meses cuando se utilizó RFC en esta población.

La disrupción de *TP53* se asocia con una respuesta menos duradera a un iBTK en la LLC recaída, pero no en la LLC en primera línea⁽³⁶⁾.

El estudio Alliance A041202 fue un ensayo aleatorizado de tres ramas en el que se probaron dos regímenes con ibrutinib (ibrutinib con o sin rituximab)

y QIT convencional con bendamustina y rituximab (BR) en primera línea⁽³⁷⁾. Luego de una mediana de seguimiento de 55 meses, no se observaron diferencias en la SLP según el estado de disrupción de *TP53* en los dos grupos que contenían ibrutinib, lo que indica que este tratamiento puede superar el mal pronóstico de esta alteración en el contexto de la primera línea. Cabe mencionar que la disrupción *TP53* presenta mayores riesgos de evolución clonal y posterior resistencia al tratamiento con iBTK. Las mutaciones en *BTK* y/o *PLCG2*, que se encuentran en hasta el 70-80% de los pacientes con LLC que progresan con un iBTK ocurren con una frecuencia tres veces mayor en los pacientes con disrupción de *TP53* a diferencia de los que no la tienen.

Entre los pacientes tratados con regímenes a base de venetoclax, la disrupción de *TP53* sigue estando asociada a un pronóstico más precario, aunque la evolución de los pacientes sigue siendo marcadamente mejor que la de los pacientes con QIT. El estudio CLL14 fue un ensayo aleatorizado de fase 3 que comparó 1 año de VO y 12 meses de clorambucilo más 6 ciclos de obinutuzumab en primera línea. Luego de una mediana de seguimiento de 65 meses, la SLP a 5 años del grupo VO fue del 41 % para el subgrupo con disrupción de *TP53* y del 66 % para aquellos sin esta alteración⁽³⁸⁾.

El tratamiento de los pacientes con LLC recaída con 2 años de venetoclax más rituximab (VR) en el estudio MURANO también mostró que la remisión es menos duradera (SLP a 4 años: 33 %) y menos profunda en el subgrupo de pacientes con del(17p), en comparación con la población general del estudio⁽²⁹⁾. A pesar de que la SLP a 5 años con la combinación VO es aparentemente menor que la SLP a 5 años observada en un iBTK continuo en primera línea, no se debe comparar directamente la eficacia de estos abordajes sin datos aleatorios prospectivos.

Por último, en las recomendaciones del ERIC del 2024 se establece que en base al conocimiento actual en *TP53* de baja carga alélica, no existe un límite mínimo de frecuencia alélica (VAF) para informar mutaciones en *TP53*⁽³⁹⁾. En este sentido es probable que la técnica de NGS de mayor sensibilidad vaya reemplazando a la secuenciación de Sanger.

Epigenética en la LLC:

La epigenética describe los cambios hereditarios en el genoma, que afectan a la actividad transcripcional

sin alterar la secuencia del ADN, y entre ellas la metilación del ADN es la más estudiada.

En la LLC, los estudios de metilación del ADN identificaron tres grupos epigenéticos (epitipos), definidos en función de los distintos perfiles de metilación de las células B: LLC de tipo naïve (n-CLL, predominantemente no mutados), CLL intermedia (i-CLL, mezcla de mutados y no mutados) y CLL de memoria (m-CLL, predominantemente mutados).

Es importante mencionar que estos subgrupos de LLC definidos epigenéticamente varían en términos de características clínico-biológicas. La n-CLL muestra un mal resultado clínico, la m-CLL tuvo un pronóstico favorable, mientras que la i-CLL presenta una evolución intermedia. Cabe destacar que los pacientes portadores del subset#2 se clasificaron casi exclusivamente como del grupo intermedio; sin embargo, al analizar este grupo según la presencia o no de la mutación R110 se observa que los pacientes que la presentan tienen un comportamiento similar al grupo n-CLL. Por el contrario, la i-CLL que carece de la misma se comporta como del grupo m-CLL, en cuanto a tiempo libre de tratamiento y SG⁽⁴⁰⁾.

Cabe mencionar que al momento actual este estudio NO constituye parte de la práctica clínica.

Transcriptómica en la LLC:

Binyamin A. Knisbacher y cols, en el año 2022 integraron datos genómicos, transcriptómicos, y epigenómicos de 1148 pacientes.

Se identificaron 8 grupos o “clusters” de expresión (EC) que se asociaron fuertemente con el estado mutacional del *IGHV* y/o el epitipo, revelando dos subtipos de en los NM- n-CLL (EC-u1, EC-u2) y cuatro subtipos de M/m-CLL (EC-m1, EC-m2, EC-m3 y EC-m4). Además, identificaron un grupo llamado EC-i, que se agrupó mejor con el epitipo i-CLL, y con mayor presencia de mutaciones en *SF3B1* e *IGLV3-21R110*, mientras que el grupo EC-0, el más pequeño (3,5%), no se asoció significativamente con ningún grupo de LLC previamente definido.

En cuanto al pronóstico los EC-u tenían SLE cortas y el grupo EC-i un comportamiento intermedio. Sin embargo, los resultados en los grupos de EC-m fueron distintos, donde EC-m1, EC-m2 y EC-m4 mostraron una SLE más corta en relación con el grupo EC-m3. La diferenciación de los grupos de EC-m también fue evidente al evaluar la SG. Esto confirmó que las EC son un factor pronóstico independiente

en la LLC, particularmente al distinguir entre los grupos de pacientes M⁽³³⁾.

Cabe mencionar que al momento actual este estudio NO constituye parte de la práctica clínica.

Conclusiones

El valor pronóstico de los factores actualmente estudiados de rutina en los pacientes con LLC depende del tratamiento asignado.

Tanto el estado mutacional de *IGHV*, las disrupciones del *TP53* y el cariotipo complejo tiene impacto en los tratamientos finitos en base a QIT y venetoclax. En los pacientes tratados con iBTK, el estado mutacional de *IGHV* y las disrupciones del *TP53* (al menos en primera línea) no tendrían un impacto pronóstico relevante. En las terapias que combinan venetoclax con iBTK el tiempo de seguimiento aún es escaso para sacar conclusiones firmes.

Por último, la última guía publicada del iwCLL en 2018, sugiere de rutina la realización del estudio por FISH de las 4 alteraciones genéticas conocidas, el estudio de las mutaciones del gen *TP53* y del estatus

mutacional del *IGHV* y sus estereotipos. Por otro lado, la evaluación de la complejidad cariotípica de los linfocitos no estaría “generalmente indicada” en la práctica clínica.

Es opinión personal que dado el avance en los estudios esto vaya gradualmente cambiando hacia un enfoque en donde se incluya la complejidad del cariotipo de forma rutinaria y que sea “deseable” evaluar la mutación R110 en los pacientes no pertenecientes al subset#2. Es posible que la secuenciación de Sanger para el estudio de mutaciones del gen *TP53* vaya cediendo terreno a la NGS, que detecta clones más pequeños, que tienen impacto pronóstico. Todavía parece prematura la inclusión de NGS para el estudio de las mutaciones mencionadas en genes diferentes al *TP53*, ya que todavía no está claro el aporte a nivel pronóstico, sobre todo en la era de las terapias dirigidas.

Agradecimientos: a mis colegas de la subcomisión de LLC, tanto clínicos como biólogos, especialmente a las Dras Irma Slavutsky y Carmen Stanganelli.

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

References

1. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2018;391(10129):1524–37.
2. Gaidano G, Rossi D. The mutational landscape of chronic lymphocytic leukemia and its impact on prognosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017(1):329–37.
3. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP y cols. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975 Aug;46(2):219-34.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, y cols. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198-206.
5. Damle RN, Wasil T, Fais F, y cols. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1840-7.
6. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A y cols. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848-54.
7. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, y cols. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343(26):1910–16.
8. Rossi D, Gerber B, Stüssi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58(7):1548–60.
9. Hallek M, Cheson B, Catovsky D y cols. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21;131(25):2745-2760.
10. Koehrer S and Jan A Burger JA. Chronic Lymphocytic Leukemia: Disease Biology. *Acta Haematol*. 2024;147(1):8-21.

11. Hamblin T, Davis ZA y Oscier DG. Determination of how many immunoglobulin variable region heavy chain mutations are allowable in unmutated chronic lymphocytic leukaemia- long-term follow up of patients with different percentages of mutations. *Br J Haematol.* 2008 Feb;140(3):320-3.
12. Barr PM, Owen C, Robak T, y cols. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022;6(11):3440-50.
13. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, y cols. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10232):1278-91.
14. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, y cols. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1031-43.
15. Agathangelidis A, Chatzidimitriou A, Gemenetzi K y cols. Higher-order connections between stereotyped subsets: implications for improved patient classification in CLL. *Blood.* 2021 Mar 11;137(10):1365-1376.
16. Agathangelidis A, Chatzikonstantinou T, Stamatopoulos C. B-cell receptor immunoglobulin stereotypy in chronic lymphocytic leukemia: Key to understanding disease biology and stratifying patients. *Semin Hematol.* 2024 Apr;61(2):91-99.
17. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A, y cols. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 May;24(5):535-552.
18. Lucile Bussot, y cols. Targeted therapies eradicate the negative prognostic impact of ighv subset#2 in chronic lymphocytic leukemia: a retrospective real-life multicenter french study. Abstract P657, EHA 2024.
19. Ntoufa S, Papakonstantinou N, Apollonio B, y cols. B-cell anergy modulated by TLR1/2 and the miR-17-92 cluster underlies the indolent clinical course of chronic lymphocytic leukemia stereotyped subset #4. *J Immunol* 2016;196(10):4410-17.
20. Maity PC, Bilal M, Koning MT, y cols. IGLV3-21*01 is an inherited risk factor for CLL through the acquisition of a single-point mutation enabling autonomous BCR signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(8):4320-4327.
21. Nadeu F, Royo R, Clot G, y cols. IGLV3-21R110 identifies an aggressive biological subtype of chronic lymphocytic leukemia with intermediate epigenetics. *Blood.* 2021;137(21):2935-2946.
22. Hengeveld PJ, Ertem YE, Dubois JMN, y cols. Clinico-biological characteristics and treatment efficacy of novel agents in chronic lymphocytic leukemia with IGLV3-21R110. *Leukemia.* 2022;36(7): 1935-1938.
23. Syrykh C, Pons-Brun B, Russiñol N y cols. IGLV3-21R110 mutation has prognostic value in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv.* 2023 Dec 12;7(23):7384-7391.
24. Rosenquist R. Time to include IGLV3-21R110 status in CLL prognostication? *Blood Adv.* 2023 Dec 12;7(23):7382-7383.
25. Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, y cols. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *N Engl J Med.* 1990; 323(11):720-724.
26. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, y cols. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood.* 2019 Mar 14;133(11):1205-16.
27. Kittai AS, Miller C, Goldstein D, y cols. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. *Blood.* 2021 Dec 9; 138(23):2372-82.
28. Fürstenau M, Thus Y, Robrecht S, y cols. High karyotypic complexity and translocations are adverse prognostic features in patients with chronic lymphocytic leukemia without TP53 aberrations treated with venetoclax-based time-limited combinations. *Blood.* 2022 11/15;140(Supplement 1):842-5.
29. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF y cols. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood.* 2022 Aug 25;140(8):839-50.
30. Lazarian G, Guièze R, Wu C. Clinical Implications of Novel Genomic Discoveries in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 20;35(9):984-993.
31. Amin N, Malek S. Gene mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2016 Apr;43(2):215-21.
32. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019 Nov;16(11):684-701.
33. Knisbacher A, Lin Z, Hahn C y cols. Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome. *Nat Genet* 2022 Nov;54(11):1664-1674.

34. Catherwood M, Gonzalez D, Donaldson D y cols. Relevance of TP53 for CLL diagnostics. *J Clin Pathol*. 2019 May;72(5):343-346.
35. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE y cols. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016 Oct; 17(10):1409-18.
36. Kanga S, Ahn IE. Prognostic Markers in the Era of Targeted Therapies. *Acta Haematol* 2024;147:35-48.
37. Woyach J, Ruppert A, Heerema N y cols. Long-term results of alliance A041202 show continued advantage of ibrutinib-based regimens compared with bendamustine plus rituximab (BR) chemoimmunotherapy. *Blood*. 2021 11/05; 138(Supplement 1):639.
38. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY y cols. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun*. 2023 Apr 18;14(1): 2147.
39. Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P y cols. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia-2024 update. *Leukemia*. 2024 Jul;38(7):1455-1468.



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 Linfática Crónica: Cuando elijo Venetoclax + Obinutuzumab?

Chronic Lymphocytic Leukemia:
When do I chose Venetoclax + Obinutuzumab?

María Silvana Cugliari 

Instituto de Oncología a Ángel H. Roffo-UBA. Buenos Aires; Argentina

silvanacugliari@gmail.com



**LEUCEMIA
LINFÁTICA
CRÓNICA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{ta} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 109-114
Diciembre 2024

Palabras claves: Leucemia Linfática Crónica,
Venetoclax,
Obinutuzumab.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia,
Venetoclax,
Obinutuzumab.

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es la forma de leucemia más frecuente en adultos de Occidente y es incurable en la mayoría de los casos. Durante los últimos años hubo un increíble avance en la comprensión de la biología y la fisiopatología de la enfermedad, lo que derivó en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a un blanco molecular. Es así como los algoritmos de tratamiento en esta patología se han transformado radicalmente: el rol actual de la inmunoterapia (IQT) actualmente es limitado ya que estudios clínicos randomizados han reportado supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) superiores con las drogas blanco específicas. Por ello, el uso de FCR (fludarabina, ciclofosfamida y rituximab), BR (bendamustina y rituximab) o clorambucilo +/- anti-CD20 en los pacientes vírgenes de tratamiento ha

ido disminuyendo, siendo considerados como una opción de tratamiento en pacientes con genes de IGHV mutados y sin alteraciones de TP53 y donde no haya nuevos agentes disponibles.

Los inhibidores de la tirosín-quinasa de Bruton (iBTK), los inhibidores de BCL2 y los anticuerpos monoclonales anti CD20 se han establecido como opciones apropiadas para pacientes con LLC, tanto en primera línea como en pacientes recaídos y refractarios⁽¹⁾. Esta gran evolución ha llevado a la necesidad de optimizar el uso de los recursos terapéuticos para garantizar la mayor eficacia posible, personalizando los mismos: características de la enfermedad (como su biología y genética) y del paciente (como el estado físico, las comorbilidades y sus preferencias), juegan un rol importante en la elección de una terapia de duración fija con venetoclax + Anti CD20 o una terapia oral continua con un iBTK⁽²⁾.

El tratamiento continuo con iBTK está indicado hasta progresión de enfermedad o intolerancia, lo que puede derivar en varios años de ingesta de la droga, asociándose así con toxicidad acumulativa, peor calidad de vida y costo considerable al sistema de salud. En contraste, las terapias de tiempo limitado o fijo tienen menor incidencia de efectos colaterales, de evolución clonal y de mutaciones de resistencia ya que conllevan menos tiempo bajo tratamiento. Las mismas implican un número predefinido de ciclos de tratamiento, independientemente de la calidad o la profundidad de la respuesta. La evaluación de la respuesta al final del tratamiento por medio del análisis de la enfermedad mínima residual (EMR), aporta datos objetivos pronósticos relacionados con la duración de la respuesta y la supervivencia⁽¹⁰⁾. Además debe considerarse la posibilidad de largos intervalos libres de tratamiento y de retratamiento con la misma estrategia.

A la fecha no existe información que compare en forma aleatorizada y prospectiva la eficacia y seguridad de ambas estrategias. Se aguardan los datos del estudio CLL-17 del grupo alemán (GCLLSG) que compara cabeza a cabeza Ibrutinib (Ibru), Venetoclax+Obinutuzumab y Venetoclax+Ibrutinib en pacientes con LLC no tratada previamente⁽¹¹⁾. Sin embargo, algunas guías terapéuticas como la europea, establecen recomendaciones de tratamiento para cada subgrupo de pacientes (según estadio, aberraciones de p53, IGHV y fitness) basándose en la opinión de expertos y considerando que la terapia de duración fija es más valiosa si hay igual evidencia para diferentes opciones de tratamiento⁽¹²⁾.

CUANDO ELIJO VENETOCLAX + OBINUTUZUMAB?

La combinación venetoclax (Ven) más obinutuzumab (Obi) fue estudiada en LLC inicialmente en diversos ensayos de fases iniciales:

GP 28331:

Estudio de brazo único, abierto, fase 1b que evaluó la dosis máxima tolerada de Ven cuando se indica junto a Obi y su tolerancia y toxicidad en pacientes con LLC en 1º línea y recaídos/refractarios (R/R)⁽⁴⁾.

CLL2-BAG:

Estudio multicéntrico fase 2 que investigó la combinación de Ven y Obi en pacientes con LLC (vírgenes de tratamiento y R/R) y alta carga tumoral (recuento

absoluto de linfocitos $\geq 25\ 000/\text{mm}^3$ o ganglios con diámetro ≥ 5 cm). Los pacientes recibían tratamiento secuencial de “debulking” con 2 ciclos de bendamustina, seguidos de inducción y mantenimiento con Obi y Ven, reportando altas tasas de respuestas globales, independientemente del estado físico y de los factores de riesgo presentados⁽⁶⁾.

HOVON139/GiVe:

Este estudio abierto, fase 2, fue llevado adelante en 25 hospitales de los Países Bajos para pacientes con LLC no tratados previamente y no aptos para fludarabina. Todos los pacientes recibían 2 ciclos de Obi y 12 ciclos de Ven más Obi, luego eran randomizados 1:1 a 12 ciclos de consolidación con Ven, independientemente de la enfermedad mínima residual (EMR) o a 12 ciclos de consolidación con Ven solo si presentaban EMR positiva al momento de la randomización. Los resultados demostraron que los pacientes tratados con 12 ciclos más de Ven tenían mayor duración de los efectos secundarios ya conocidos y que no se prevenía la positivización de la EMR y el riesgo posterior de recaída de la enfermedad⁽⁵⁾.

Sin embargo, los estudios que consolidaron la combinación Ven + Obi en primera línea de tratamiento de la LLC fueron, sin dudas, los dos estudios multicéntricos, randomizados, fase 3 del GCLLSG : el CLL-14 y el CLL-13.

Estudio CLL-14:

Este estudio incluyó pacientes con LLC no tratados previamente y con condiciones médicas preexistentes, los cuales fueron randomizados a 12 ciclos de Ven-Obi (n=216) o clorambucilo-obinutuzumab (Clb-Obi, n=216). Con una mediana de seguimiento de 76,4 meses, la SLP fue superior para Ven-Obi (mediana de 76.2 vs 36.4 meses; HR 0.40 [95%CI 0.31-0.52], $p < 0.0001$). Además el tiempo hasta el nuevo tratamiento (TNT) fue más prolongado para el brazo Ven+Obi (TNT a 6 años 65.2% vs 37.1%; HR 0.44, 95%CI 0.33-0.58, $p < 0.0001$). En el brazo Ven-Obi, la presencia de del(17p), IGHV no mutada y tamaño ganglionar ≥ 5 cm fueron factores pronóstico independientes para menor SLP. La SG a 6 años fue de 78.7% para Ven-Obi y 69.2% para Clb-Obi (HR 0.69 [95%CI 0.48-1.01], $p = 0.052$)⁽⁷⁾.

Inicialmente venetoclax fue utilizado en pacientes con LLC R/R como terapia continua y se informa-

ron tasas de EMR indetectable comparables a la quimioterapia o IQT. En los pacientes vírgenes de tratamiento, el estudio CLL-14 confirmó que la adición de Obi al venetoclax incrementaba las tasas de EMR indetectable (76% Ven-Obi vs 35% Clb-Obi al final del tratamiento)⁽⁸⁾. La adición de un anticuerpo anti CD20 al venetoclax causa un aumento en las tasas de EMR indetectable al final del tratamiento, aportando profundidad en las respuestas y constituyendo la base racional para el establecimiento de un límite de tiempo al tratamiento.

Respecto del perfil de seguridad, el 52,8% de los pacientes que recibieron Ven + Obi sufrieron neutropenia grado 3 ó 4 vs el 48,1% con Clb-Obi e infecciones grado 3 ó 4 ocurrieron en 17,5% y 15%, respectivamente. En el grupo Ven-Obi murió el 9,3% de los pacientes (cualquier causa) y 7,9% en el grupo Clb-Obi. Estas diferencias no son significativas⁽⁹⁾.

Dados los resultados de largo seguimiento del CLL-14, el tratamiento con Ven-Obi se estableció como una terapia de duración fija con relevante eficacia y perfil de seguridad aceptable para pacientes con LLC no previamente tratados y condiciones médicas pre-existentes. Sin embargo, algunas preguntas permanecían abiertas:

- Dada la efectividad de Ven-Obi en pacientes con condiciones clínicas pre-existentes...resultaría igual de efectivo este tratamiento en pacientes jóvenes y aptos?
- la combinación Ven + Rituximab, consolidada para pacientes con LLC R/R...podría demostrar resultados favorables en primera línea? Y comparada con Ven+ Obi, cual de las dos opciones resultaría más beneficiosa?
- Los tripletes (Ven+Obi+Ibru) resultarían más efectivos?

Con la finalidad de responder estos interrogantes, se llevó a cabo el estudio CLL-13.

Estudio CLL-13:

Este estudio incluyó pacientes aptos o "fit" y sin aberraciones de TP53. Fue diseñado con 4 ramas: IQT por 6 ciclos (FCR o BR) o 12 ciclos de Ven + Rituximab, Ven + Obi, o Ven + Obi + Ibru. En esta última rama, Ibru podía discontinuarse luego de dos mediciones consecutivas de EMR indetectable o podía ser extendido.

Los objetivos primarios eran:

1. EMR indetectable (sensibilidad $<10^{-4}$ [<1 célula

de LLC en 10.000 leucocitos]) medida por citometría de flujo en sangre periférica al mes 15. El porcentaje de pacientes con EMR indetectable fue significativamente mayor para Ven + Obi (86.5%) y para Ven + Obi + Ibru (92.2%) ambos grupos por sobre la IQT (52.0%; $P<0.001$ para ambas comparaciones), pero no fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con Ven-Rituximab (57.0%; $P=0.32$).

2. SLP: a 3 años, la SLP fue de 90.5% en el grupo Ven-Obi-Ibru y 75.5% en el grupo de IQT (hazard ratio para progresión de enfermedad o muerte 0.32; 97.5% CI, 0.19 a 0.54; $P<0.001$). La SLP a 3 años fue también mayor con Ven + Obi (87.7%; hazard ratio para progresión de enfermedad o muerte, 0.42; 97.5% CI 0.26 a 0.68; $P<0.001$), pero no con Ven + Rituximab (80.8%; hazard ratio, 0.79; 97.5% CI, 0.53 a 1.18; $P=0.18$). Si se analiza la SLP a 3 años de acuerdo al estado mutacional de IGHV, los pacientes con IGHV no mutada tuvieron SLP a 3 años de 65,5% (IQT), 76,4% (Ven + Rituximab), 82,9% (Ven + Obi) y 86,6% (Ven + Obi +Ibru) y aquellos con IGHV mutada reportaron 89,9%, 87,0%, 93,6% y 96,0%, respectivamente.

Los eventos adversos grado 3 ó 4 más frecuentes en los 4 grupos de tratamiento fueron las citopenias y las infecciones, siendo más frecuentes las infecciones grado 3 y 4 con IQT (18.5%) y con Ven + Obi + Ibru (21.2%) por sobre los dobletes Ven + Rituximab (10.5%) o Ven + Obi (13.2%). La mayoría de los casos reportados de síndrome de lisis tumoral clínico y de laboratorio, fueron grado 3, sin eventos fatales y ocurrieron más frecuentemente en los grupos Ven-rituximab y Ven + Obi.

Así, el estudio CLL-13, demuestra que en pacientes más jóvenes y con CIRS bajo (es decir, baja carga de condiciones médicas pre-existentes) el tratamiento de duración fija Ven + Obi con o sin el agregado de Ibrutinib tiene una SLP a 3 años superior y mayor capacidad de inducir EMR indetectable (los objetivos primarios del estudio) que la IQT.

En la tabla 1 se resumen los datos destacados de los estudios fase 3 CLL13 y CLL14 para pacientes con LLC no tratada previamente (1º Línea).

Aspectos prácticos del tratamiento con Ven + Obi:

Si se analizan los pacientes incluidos en los estudios CLL13 y CLL14, se observa que la mediana de edad

Tabla 1

TRIAL	Combinación	Pts tratados / pts totales	Edad (m)	Pts con Abs TP53	IGHV NO Mutados	RG	SLP	SG
CLL14	Venetoclax-Obinutuzumab	216/432	72	24/200 (12%)	121/200 (61%)	84%	A 6 años 53%	A 6 años 78%
GAIA/CLL13	Venetoclax-Obinutuzumab	229/926	62	0/229 (0%)	130/228 (57%)	96%	A 4 años 82%	A 4 años 95%
GAIA/CLL13	Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib	231/296	60	0/231 (0%)	123/231 (53%)	94%	A 4 años 86%	A 4 años 95%

fue de 61 y 72 años respectivamente, pero los criterios de inclusión no consideraban la edad, sino el estado funcional y la presencia de condiciones médicas preexistentes o comorbilidades por CIRS (escala multiparamétrica de comorbilidades).

Para el estudio CLL14, los pacientes debían tener un CIRS mayor a 6 (lo que implica una alta carga de comorbilidad y equiparable a los considerados pacientes "unfit" o no aptos para tratamientos intensivos) y/o un clearance de creatinina menor a 70 ml/min. Para el estudio CLL13, los criterios de inclusión eran, a la inversa, CIRS menor o igual a 6 y un clearance de creatinina mayor o igual a 70 ml/min (este estudio además excluyó a los pacientes con delección del 17p/mutación de TP53). Recientemente, se analizó la evolución de los pacientes asignados al brazo Ven + Obi de ambos estudios, no hallándose diferencias significativas entre la factibilidad y eficacia lograda entre pacientes fit y unfit. Por otro lado, el perfil de seguridad fue comparable entre ambos grupos aunque las reacciones infusionales y la fatiga fueron más comunes entre los pacientes aptos⁽¹³⁾.

Durante la administración del tratamiento en combinación Ven + Obi, los pacientes reciben:

- Obinutuzumab: a dosis de 100 mg endovenoso el día 1, 900 mg el día 2 y luego 1000 mg el día 8 y 15 del primer ciclo (C1). El día 1 de los 5 ciclos subsiguientes, Obinutuzumab se indica a una dosis de 1000 mg.

Las infusiones de Obinutuzumab se realizan en el ámbito hospitalario, independientemente de la dosis y del número de infusión. El riesgo de reacciones infusionales en ambos estudios ronda el 10%. En cuanto a la premedicación del C1 (ambos días 1 y 2) se recomienda la administración previa de corticoide endovenoso (20mg de dexametasona u 80mg de metilprednisolona, evitar hidrocortisona ya que no es efectiva en la reducción de reacciones infusionales), analgésico/antipirético vía oral (por ej, 1000 mg de paracetamol) y antihistamínico (por ej, 50 mg

de difenhidramina). Toda la premedicación debe ser administrada al menos 30 minutos antes de la infusión de Obinutuzumab. En las infusiones a partir del C2 puede evitarse el corticoide si el paciente no experimentó reacciones infusionales durante el C1⁽¹⁴⁾.

- Venetoclax: se inicia su administración diaria vía oral el día 22 en C1, con una fase de escalonamiento de dosis que dura 5 semanas (20mg en la semana 1, 50mg en la semana 2, 100mg en la semana 3, 200mg en la semana 4 y 400mg en la semana 5) hasta el final del ciclo 2 (C2). Posteriormente venetoclax se administra a dosis completa de 400mg durante 10 ciclos (ciclos de 28 días).





Para evitar el síndrome de lisis tumoral, el inicio de tratamiento con venetoclax contempla un escalonamiento inicial con aumento paulatino de dosis y algunas recomendaciones respecto de la hidratación, indicación de agentes anti-hiperuricémicos y controles de laboratorio. Estas recomendaciones varían según el riesgo de lisis tumoral que presente el paciente al inicio del tratamiento (leve, moderado o alto), el cual se determina de acuerdo a la carga tumoral, establecida por el recuento de linfocitos absolutos (RAL) y el tamaño ganglionar (G). En la Tabla 2 se observan dichas recomendaciones.

Por todo lo expuesto, el análisis del paciente candidato a Ven + Obi debe incluir la consideración de múltiples factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el equipo de salud tratante; así la decisión debe ser individualizada y en el contexto de todas las opciones terapéuticas disponibles. El tratamiento con Ven + Obi incluye la preferencia de un tratamiento de duración fija con infusiones endovenosas a realizarse en un centro hospitalario. En el siguiente cuadro, se grafican algunos puntos que favorecen o desfavorecen la utilización de esta estrategia terapéutica, a modo de resumen.

Futuras direcciones:

Dada la disponibilidad de iBTK y la más reciente terapia oral Ven-Ibru (desarrollada en otro capítulo

Tabla 2. consideraciones para fase de escalonamiento de venetoclax y la prevención/monitoreo del síndrome de lisis tumoral de acuerdo al riesgo.

	RIESGO: BAJO ← INTERMEDIO → ALTO		
CARGA TUMORAL	Todos los G < 5 cm y RAL < 25 × 10 ⁹ /L	Cualquier G 5 cm a < 10 cm o RAL ≥ 25 × 10 ⁹ /L	Cualquier G > 10 cm o RAL ≥ 25 × 10 ⁹ /L y G ≥ 5 cm
HIDRATACIÓN	 Oral (1.5-2 L)	Oral (1.5-2 L) y considere IV adicional	Oral (1.5-2 L) e IV (150-200 mL/hr según tolerancia)
AGENTES ANTI-HIPERURICÉMICOS 2 o 3 días antes de VEN	 Alopurinol^b	Alopurinol	Alopurinol Considere rasburicasa si el ácido úrico basal es alto
CONTROL LABORATORIOS • Potasio • Ácido úrico • Fósforo • Calcio • Creatinina	 Control ambulatorio • Predosis, 6-8, 24 hs (en la 1ª dosis de 20 mg y 50 mg) • Predosis en siguientes dosis de aumento escalonado	Control ambulatorio • Predosis, 6-8, 24 hs (en la 1ª dosis de 20 mg y 50 mg) • Predosis en siguientes dosis de aumento escalonado • Considere la internación si CrCl < 80ml/min en la 1ª dosis de 20 mg y 50 mg	Control hospitalario (1ª dosis de 20 mg y 50 mg) • Predosis, 4, 8, 12, 24 hs Control ambulatorio (siguientes dosis de aumento escalonado) • Predosis, 6-8, 24 hrs
	 <ul style="list-style-type: none"> • Evalúe los laboratorios y revise en tiempo real • En los pacientes con riesgo de SLT, controle los laboratorios a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada dosis de ramp-up siguiente. 		

Puntos favorecedores	Desventajas
Aplicable a pacientes de cualquier edad	Pacientes con mutación/delección de TP53 + IGHV no mutado (inferior SLP)
Aplicable en paciente fit o unfit	Paciente unfit con dificultades de logística hospitalaria, infusional y de ramp up.
- Efectos cardiovasculares INFRECIENTES: arritmias, HTA - Riesgo de sangrado INFRECIENTE. (puede utilizarse en pacientes con comorbilidad cardiológica y/o anticoagulados). Indicar con cautela en pacientes con miocardiopatía dilatada (infusiones de Obinutuzumab e hiperhidratación en escalonamiento del Venetoclax puede conllevar sobrecarga de volumen)	Pacientes con severa comorbilidad renal (debido a la excreción renal del venetoclax, puede indicarse con valoración riesgo-beneficio)

de este número) en ausencia de comparaciones directas randomizadas, no queda claro que pacientes deberían ser tratados preferentemente con iBTK en forma continua, con Ven-Obi o con Ven-Ibru. Estudios como el CLL-17 del grupo alemán, contribuirán a individualizar la mejor estrategia de acuerdo a las características de cada paciente. Hasta tanto no existan suficientes datos prospectivos, la factibilidad y perfil de toxicidad de cada régimen, al igual que las preferencias del paciente son puntos clave para direccionar la decisión terapéutica.

Por otro lado y en relación con la EMR, en el CLL14, se confirma la menor SG en pacientes con EMR detectable al final del tratamiento con Ven-Obi. Aún no queda claro si el tratamiento guiado de acuerdo a EMR sería de beneficio clínico. Recientemente el estudio FLAIR demostró la ventaja de la terapia Ven-Ibru guiada por EMR vs la IQT con FCR, sin embar-

go, la superioridad entre una estrategia de duración fija o una continua no está clara. Esta pregunta será aclarada eventualmente por los estudios MAJIC (Ven-Obi vs Ven-Acalabrutinib) o el CLL-18 (Ven-Obi, Ven-Pirtobrutinib duración fija y Ven-Pirtobrutinib guiado por EMR).

Conclusiones

Los últimos años han sido testigos de una evolución continua del panorama del tratamiento de la LLC debido a avances significativos en la eficacia y tolerabilidad de nuevas terapias. Las mejores combinaciones y secuencias de administración de dichas terapias serán las preguntas que se responderán en los próximos años. Además, la mayoría de los datos disponibles sobre eficacia y seguridad se derivan de ensayos clínicos y, por lo tanto, también será necesario integrar estos resultados con la práctica clínica

de la vida real para adaptar cada vez más los tratamientos a los pacientes. El desafío que tenemos por delante será el desarrollo y la integración de nuevos agentes terapéuticos y la capacidad de adaptar el tratamiento para mejorar el pronóstico de los pacientes

doblemente refractarios, una necesidad clínica todavía no cubierta en la actualidad⁽²⁾.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Beigene, Janssen, Raffo y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por parte de Sanofi por concepto de fondos de investigación en los que ha participado.

References


- Jain N, Wierda WG, O'Brien S. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):694-706.
- Fresa A, et al. *Cancers* 2024, 16(11), 2011
- Eichhorst B, et al. *N Engl J Med* 2023;388:1739-54.
- Flinn I et al, *Blood* 2019 Jun 27;133(26):2765-2775.
- Kersting S et al. *The Lancet Haematology*, 9(3), E190-E199
- Cramer, P et al. *The Lancet Oncology*, Volume 19, Issue 9, 1215 - 1228
- Al-Sawaf O et al., *Blood* blood.2024024631 (10 Jul 2024)
- Al Sawaf O. *Acta Haematol* 2024;147:24–34
- Fischer K., *N Engl J Med*. 2019;380(23):2225–36.
- Stumpf J y Al Sawaf O. *Current Oncology Reports* (2024) 26:136–146
- ClinicalTrials.gov NCT04608318
- Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2024;35(9):762-768.
- Al-Sawaf et al, *Blood* (2023) 142 (Supplement 1): 4639.
- https://ec.europa.eu/documents/anx_134970_es. Ficha técnica del Obinutuzumab. Anexo 1. Dirección General de Presupuesto. Agencia Europea.



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 extramedular en mieloma

Extramedular disease in myeloma

Guillermina Remaggi 

FUNDALEU, CABA, Argentina.

gremaggi@fundaleu.org.ar



**CUANDO EL
MIELOMA ROMPE
LAS BARRERAS DE
LA MÉDULA ÓSEA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario

5^{tas} Jornadas Latinoamericanas

de la SAH: 115-120

Diciembre 2024

Palabras claves: mieloma extramedular,
enfermedad extramedular,
mieloma de alto riesgo.

Keywords: extramedullary myeloma,
extramedullary disease,
high risk myeloma.

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B maduras definida por la presencia de $\geq 10\%$ de células plasmáticas (CP) clonales en la médula ósea (o plasmocitoma confirmado mediante biopsia), sumada a la evidencia de daño como anemia, insuficiencia renal y lesiones óseas, debido a la proliferación de las mismas.

Si bien lo habitual es que la proliferación de CP esté restringida a la médula ósea en la mayoría de los pacientes, algunos desarrollan plasmocitomas de tejidos blandos, debido a que las CP clonales “escapan” y se desarrollan fuera de su entorno natural.

La afectación extramedular en el mieloma (o mieloma extramedular, MEM, enfermedad extramedular EEM), representa una forma agresiva de MM, caracterizada por la capacidad de un clon de prosperar y crecer independientemente del microambiente de la médula ósea⁽¹⁾. Su sola presencia define alto riesgo, independiente de la detección o no de FISH de alto riesgo en médula ósea.

Las células plasmáticas clonales pueden acceder a tejidos fuera de la médula ósea por diversos

mecanismos: crecimiento directo de lesiones óseas que sobrepasan la cortical (plasmocitoma paramedular), crecimiento en órganos o tejidos blandos por diseminación (verdadero compromiso extramedular) o siembra por procedimientos quirúrgicos.

Si bien en la literatura se han utilizado varias definiciones diferentes para el MEM a lo largo de los años (lo cual hace difícil el análisis en el pasado de estos pacientes), hoy se considera que esta entidad está restringida a los plasmocitomas de tejidos blandos que surgen debido a diseminación hematogena y que no tienen contacto con estructuras óseas: no tiene el mismo riesgo el hecho de que una célula plasmática migre y logre desarrollarse fuera de la médula ósea, su medio natural, que la situación en la que un plasmocitoma óseo crece más allá de la cortical del hueso generando el plasmocitoma (plasmocitoma paraesquelético o paramedular).

Debido a que la definición de MEM no ha sido la misma a lo largo del tiempo, vemos que la incidencia informada varía debido estas diferencias en el enfoque diagnóstico: en pacientes con MM de reciente



Professor Siobhan Glavey, UK 2024

diagnóstico, la incidencia reportada va del 0,5% al 4,8%, mientras que en MM en recaída/refractario la incidencia va del 3,4 al 14%⁽¹⁾.

También ha aumentado la incidencia (porque se lo puede “ver” mejor), con el uso más extendido de nuevas técnicas de diagnóstico. La posibilidad de detectar compromiso extramedular es mayor con el PET-TC; sin embargo, para evaluar SNC o compromiso de la médula espinal se prefiere la RNM.

Los sitios típicos de EEM varían según la fase del MM. En el momento del diagnóstico, la EEM generalmente se encuentra en la piel y los tejidos blandos; en caso de recaída, los sitios típicos afectados incluyen hígado, riñones, ganglios linfáticos, sistema nervioso central (SNC), mama, pleura y pericardio. Frecuentemente estos pacientes presentan LDH elevada al diagnóstico, por lo que este hallazgo obliga a la búsqueda de EEM con imágenes, idealmente PET-TC⁽¹⁾.

Los datos disponibles demuestran que el pronóstico es malo y considerablemente peor que para el MM sin compromiso de tejidos blandos. Entre los pacientes con plasmocitomas, aquellos con compromiso extramedular genuino tienen peores resultados en relación a aquellos con afectación paraesquelética^(1,2).

Sin embargo, antes de continuar con el desarrollo del mieloma con compromiso extramedular, debemos referirnos al plasmocitoma extramedular “solitario”. A este grupo de pacientes se los trata igual que a los plasmocitomas solitarios óseos. Y su pronóstico es incluso aún mejor que estos, ya que la posibilidad de que un plasmocitoma solitario evolucione a un

mieloma múltiple es menor si es extramedular que si es óseo. El plasmocitoma solitario extramedular, es una neoplasia solitaria de células plasmáticas “no óseas” en ausencia de cualquiera de los dignos definidores de mieloma. Representa el 3% de las neoplasias de células plasmáticas. La localización más frecuente es en cabeza y cuello (principalmente orofaríngea y senos paranasales), pero también puede estar en tracto gastrointestinal, vejiga, SNC, tiroides, mama, testículos, parótida, ganglios linfáticos y piel. El tratamiento muchas veces es solo la resección quirúrgica que hace el diagnóstico. Si no, la radioterapia es el tratamiento de elección. No parece que irradiar el lecho de un plasmocitoma de partes blandas que ha podido ser resecado represente una necesidad que beneficie la evolución de estos pacientes⁽³⁾.

Volviendo al compromiso extramedular en mieloma, podemos decir que el MEM puede presentarse en el momento del diagnóstico (inicial “de novo” o primario) o, con mayor frecuencia, en la recaída de la enfermedad (secundario), pero en ambos casos confiere un curso clínico agresivo. Múltiples investigaciones encuentran relación entre las anomalías de p53 y la EEM⁽⁴⁾.

La diseminación hematogena genera en la piel nódulos subcutáneos grandes, únicos o múltiples, altamente vascularizados, de apariencia rojo púrpura. Estos mismos nódulos, en general más pequeños, pueden observarse en órganos como hígado, mama, riñón, pleura y ganglios. Muy probablemente la EEM primero se infiltra de forma difusa en los órganos como el hígado o riñón, antes de la formación de los “tumores” EM⁽⁵⁾.



Si bien la afectación del SNC es rara (1%), el pronóstico de los pacientes con enfermedad en esta localización es aún más sombrío. Pueden presentar déficits neurológicos focales, alteración del estado mental o deterioro cognitivo. El compromiso se manifiesta como lesiones intraparenquimatosas solitarias o múltiples y/o enfermedad leptomeníngea con presencia de PC monoclonal en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Se ha descrito que el MM del SNC está asociado con leucemia secundaria de células plasmáticas (LCP) y plasmocitomas de cráneo adyacentes a la duramadre⁽⁵⁾. Para la mayoría de los estudios la SG es menor a 6 meses: Abdallah (2014) 4 meses⁽⁶⁾, Chen (2013) 4.6 meses⁽⁷⁾, Gozzetti (2012, 6 meses⁽⁸⁾. Las drogas que atraviesan la barrera hematoencefálica como las altas dosis de metotrexato y citarabina, no son efectivas para el mieloma. Si bien en un intento por prolongar la sobrevida muchos recomiendan el uso de triple terapia intratecal, la misma tampoco es efectiva. Pueden usarse bajas dosis de radioterapia holocraneal para el manejo de la enfermedad leptomeníngea. De los fármacos específicos para mieloma, la pomalidomida es la que tiene mayor penetrancia en el SNC.

La EEM se asocia con una enfermedad agresiva que conduce a una sobrevida global (SG) más corta y a una supervivencia libre de progresión (SLP). Por citar una serie, Zanwar y colaboradores, de la Clínica Mayo⁽²⁾, analizaron 299 casos de MEM “genuino” (excluyendo el compromiso de partes blandas paramedular), entre los pacientes diagnosticados entre enero de 2000 y diciembre de 2021. De ellos, 32% fueron presentaciones “de novo” y 68% en el transcurso de la enfermedad, la mayoría en etapas avanzadas de la misma. La SLP de los pacientes con compromiso extramedular al diagnóstico fue de 12.9 meses, siendo de sólo 2.9 meses cuando fue

la forma de presentación en la recaída. La sobrevida global de este grupo de pacientes se vio francamente acortada, siendo de 3.6 años para los MEM primarios y tan solo de 0.7 años para los secundarios. La respuesta desalentadora a los tratamientos instaurados se mantuvo en este grupo incluso en pacientes expuestos a nuevas terapias como células CART (75% de remisiones parciales o mejores con 4.9 meses de SLP) y anticuerpos biespecíficos (33% de respuestas parciales o mejores, con sólo 2.9 meses de mediana de SLP). Incluso en los pacientes que lograron una respuesta al tratamiento, el beneficio fue de corta duración. De los 204 pacientes con MEM secundario, a 122 pacientes se les realizó un estudio FISH en la muestra de médula ósea dentro de los 6 meses anteriores al diagnóstico de MEM: en 40% de los mismos se identificó una nueva variante estructural en FISH en comparación con FISH en el momento del diagnóstico (“evolución clonal”). La mediana de SG desde el diagnóstico de MEM secundario para pacientes con evolución clonal en FISH fue de 4,8 meses (IC 95%: 3,6–10,6 meses) versus 9,6 meses ([IC 95%: 7,2–18 meses], $p = 0,07$) en pacientes sin nuevos hallazgos de FISH. El análisis multivariado mostró que, al momento del diagnóstico, la edad más joven, la duplicación 1q y la t(4;14) fueron predictores independientes del desarrollo de MEM secundario. A su vez, la presencia de MEM se asoció de forma independiente con una SG inferior tanto para la presentación primaria ($p = 0,0007$) como secundaria ($p = .001$)⁽²⁾.

Manejo de los pacientes con mieloma y plasmocitoma extramedular:

La evolución de los pacientes con afectación de EEM tal como se la define actualmente, es peor que la de aquellos con enfermedad paramedular. Esto podría

ser consecuencia de una enfermedad intrínsecamente más agresiva y/o de una sensibilidad diferente a los fármacos⁽⁹⁾.

Si bien los inhibidores del proteosoma y los fármacos inmunomoduladores mejoraron espectacularmente la supervivencia de los pacientes con MM, la EEM en mieloma sigue siendo un área de necesidad médica insatisfecha. Y aunque se están utilizando técnicas de imagen más nuevas, es muy probable que se subestime su incidencia real. La incidencia de EEM es mayor en pacientes más jóvenes (probablemente debido a un curso más agresivo del MM) y aumenta con la enfermedad avanzada después de varias recaídas⁽⁹⁾.

Desafortunadamente, la mayoría de las series publicadas en el pasado incluyen ambos tipos de plasmocitomas bajo el término “enfermedad extramedular” y no se pueden sacar conclusiones definitivas⁽⁹⁾.

Algunas consideraciones a tener en cuenta: son sensibles a los alquilantes; las respuestas a inhibidores del proteosoma, inmunomoduladores y anticuerpos anti CD38 como monodrogas no son buenas; sí se ven respuestas a meflufen, selinexor y venetoclax; pueden progresar a pesar de que se observe buena respuesta a nivel proteico y de médula ósea⁽⁹⁾. Por todas estas características están comenzando a ser evaluados como grupo independiente en los ensayos clínicos, por lo que siempre debemos considerar ofrecerlos en caso de que estén disponibles.

Para el tratamiento, hay que considerar que es diferente la situación si la presentación extramedular se da en el contexto de un mieloma de reciente diagnóstico o de un mieloma recaído, básicamente porque los últimos han sido expuestos a las diferentes familias de drogas disponibles y son refractarios a muchas de ellas, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes vírgenes de tratamiento.

Teniendo en cuenta que los agentes citotóxicos y, en particular, los fármacos alquilantes, así como el bortezomib, son los agentes más activos en pacientes con plasmocitomas, la mejor opción en primera línea para los pacientes elegibles para trasplante, debe ser un régimen de inducción basado en inhibidores del proteosoma seguido de dosis altas de melfalán y soporte con trasplante autólogo⁽⁹⁾.

En particular, el uso de combinaciones de cuatro drogas (anticuerpo monoclonal anti CD38, bortezomib, lenalidomida y dexametasona), como por ejemplo en el esquema Perseus (daratumumab,

bortezomib, lenalidomida y dexametasona en inducción y consolidación, en el cual el compromiso extramedular representó el 4.2% de los pacientes de nuevo diagnóstico), probablemente representan hoy la mejor opción por la tasa de respuestas y la mayor probabilidad de obtener enfermedad mínima residual, con la consiguiente mejora en la supervivencia libre de progresión⁽¹⁰⁾. Con respecto al trasplante en tándem, una práctica aplicada a pacientes de nuevo diagnóstico con mieloma de alto riesgo, no está definido que sea de utilidad. Un análisis de Gaggelman y colaboradores del registro del EBMT observa que de 3744 trasplantes por mieloma, 353 (menos de un 10%) fueron en tándem: en estos no se observó beneficio en SLP ni en SG para los pacientes con EEM⁽¹¹⁾.

Cualquier estrategia debe tener como objetivo lograr la remisión completa y mantenerla con la combinación de lenalidomida asociada a bortezomib, o posiblemente a daratumumab.

El tratamiento de elección para los pacientes no elegibles a trasplante puede ser la combinación de anti CD38, lenalidomida, bortezomib y dexametasona (isa-RVd, dara-RVd) o bortezomib con melfalán, prednisona y daratumumab (Dara-VMP), dejando dos drogas (bortezomib + lenalidomida) de mantenimiento de ser posible⁽⁹⁾.

Para los pacientes en recaída luego de varias líneas de tratamiento, hasta ahora lo más usado es la poliquimioterapia, en dosis ajustadas al estado general del paciente y a su reserva medular. Esquemas como DPACE⁽¹²⁾, DCEP⁽¹³⁾ o HyperCVAD modificado⁽¹⁴⁾. (este último de mi preferencia, ya que contiene 3 drogas con efectividad probada en mieloma y es menos tóxico en relación a los regímenes que contienen platino), que incluso se pueden combinar con carfilzomib y/o anticuerpos monoclonales anti CD38 en caso de que los pacientes no sean refractarios a los mismos, son la opción más frecuentemente disponible para prolongar la supervivencia.

Con el advenimiento de los anticuerpos biespecíficos y las células CART, se ha abierto una posibilidad más para los pacientes con EEM en recaída.

Sin embargo, la presencia de EEM en los pacientes con recaídas avanzadas y tratamiento con anticuerpos biespecíficos anti CD3/BCMA y CD3/GPRC5D usados como monodroga, muestra que este grupo de particular riesgo obtiene respuestas menos

profundas y de menor duración que los pacientes sin EEM, como lo muestran los ensayos con linvoseltamab (LINKER-MM1)⁽¹⁵⁾, elranatamab (MagnetisMM-3)⁽¹⁶⁾, teclistamab (MajesTEC-1)⁽¹⁷⁾, y talquetamab⁽¹⁸⁾.

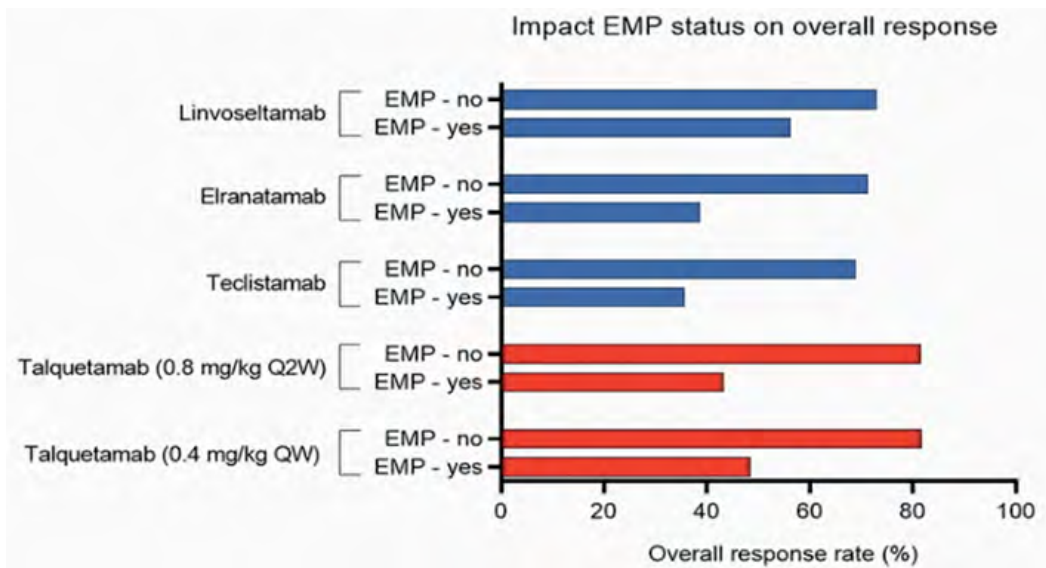
Posiblemente su uso en etapas más tempranas logre mejores respuestas para estos pacientes. Asimismo, la combinación de anticuerpos biespecíficos, como en el estudio RedirectTT-1 (que combinó teclistamab + talquetamab, en un grupo de pacientes con mieloma recaído, de los cuales 37.6% tenía EEM genuina), mostró tasas de respuesta y profundidad de la misma similar para los pacientes con o sin EEM⁽¹⁹⁾. También falta un camino por recorrer con las células CART, ya que la respuesta es también menor (y más corta) en los pacientes con EEM cuando son usados en el la población de pacientes con indicación de uso aprobada en aquellos países en los que los CART comerciales están disponibles, de acuerdo a los resultados disponibles de la experiencia de la vida real^(20,21).

Para concluir, el mieloma con compromiso extramedular, es una entidad heterogénea que se encuentra comúnmente en el contexto del mieloma recaído/refractario, aunque conlleva un pronóstico adverso independiente, tanto en el contexto de novo como en recaída. Constituye una de las principales necesidades insatisfechas en el tratamiento de esta enfermedad. Por lo general, la EEM se asocia con

características de alto riesgo, como niveles altos de LDH (hallazgo para sospecharla) y citogenética o perfiles de expresión genética de alto riesgo. Sin embargo, en presencia o ausencia de estos debe considerarse siempre como mieloma de alto riesgo.

El tratamiento más intenso y sostenido posible es la mejor opción en el grupo de pacientes -afortunadamente no tan frecuente- con esta presentación al diagnóstico. Para los pacientes en recaída por ahora debemos recurrir a la mejor terapia disponible, teniendo en cuenta que muchas veces representa el estadio final de la enfermedad,

Hasta el momento no se ha publicado ningún estudio prospectivo sobre el tratamiento EEM específico. Para los pacientes con MEM elegibles para trasplante, se sugiere una terapia de inducción con cuatro drogas, seguida de trasplante simple o quizá en tándem -siempre y cuando el primero haya sido de utilidad-, una terapia de consolidación cuádruple y un tratamiento de mantenimiento que consista al menos en lenalidomida, en lo posible asociada o bortezomib y quizá a daratumumab. Siempre se debe considerar la radioterapia para mejorar el control local de la enfermedad y la analgesia, pero no como estrategia de manejo de la enfermedad: si esta responde a terapia sistémica, la misma nunca debe ser demorada para permitir la administración de radioterapia, en especial en la primera línea de tratamiento.



Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Sanofi y Pfizer por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

Bibliografía


1. Bladé J, Beksac M, Caers J y col. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review.
2. Zanwar S, Matthew H, Lin Y y col. Natural history, predictors of development of extramedullary disease, and treatment outcomes for patients with extramedullary multiple myeloma. *Am J Hematol* 2023; 98: 1540-1549.
3. Mateos MV. Solitary extramedullary plasmacytoma. *UpToDate* 2023.
4. McAvera R, Quinn J, Glavey S y col. Genetic abnormalities in extramedullary multiple myeloma. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24, 11259.
5. Sevcikova S, Minarik J, Stork M y col. Extramedullary disease in multiple myeloma – controversies and future T directions. *Blood Reviews* 2019; 36, 32–39.
6. Abdallah A, Atrash A, Shahid Z y col. Patterns of Central Nervous System Involvement in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014. 14, 211-4.
7. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, Rabea A y col. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013;162:483–8.
8. Gozzetti A, Cerase A, Lotti F y col. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients. *Cancer* 2012;118:1574–84.
9. Rosiñol L, Beksac M, Zamagni E y col. Expert review on soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: definition, disease assessment and treatment considerations. *BJH* 2021; doi: 10.1111/bjh.17338.
10. Sonneveld P, Dimopoulos M, Boccadoro M y col. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2024; 390:301-13.
11. Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobellis S y col. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica* 2018;103:890–7.
12. Lee Ch, Barlogie B, Munshi N. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. *J Clin Oncol* 2003; Jul 15;21(14):2732-9.
13. Lazzarino M, Corso A, Barbarano L y col. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; Nov 28(9):835-9.
14. Saraceni M, Scott E, Maziarz T y col. Modified Hyper-CVAD Versus Bortezomib-HyperC-VAD in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2018; e77 - e84.
15. Lee H. Updated data from de Linker-MM1 trial. *ASH* 2023.
16. Lesokhin A, Tomasson M, Arnulf B. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nature Medicine* 2023; 29, 2259–2267.
17. Moreau P, Garfall A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma, MajesTEC-1. *NEJM* 2022, 387(6):495-505.
18. Liu L, Krishnan A. *Haematologica* 2023.
19. Cohen Y, ASCO 2023; Mateos MV, EHA 2023. First results from the RedirecTT-1 study with teclistamab (tec) + talquetamab (tal) simultaneously targeting BCMA and GPRC5D in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM).
20. Dima D, Abdallah A, Davis J y col. Impact of extraosseous extramedullary disease on outcomes of patients with relapsed-refractory multiple myeloma receiving standard-of-care chimeric antigen recepto T-Cell therapy. *Blood Cancer Journal* 2024; 14:90.
21. Pan D, Tarek H, Mouhiedinne MD. *ASH* 2023, PO.



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.

Revolucionando el pronóstico en mielofibrosis: el poder de los scores moleculares.

A revolution in myelofibrosis prognosis:
the power of molecular scores

Andrea Bender 

Laboratorio LEB; Bahía Blanca; Argentina.

bmolecular@leblaboratorio.com



**MANEJO PRÁCTICO
DE NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATI-
VAS PHI NEGATIVAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 121-128
Diciembre 2024

Palabras claves: mielofibrosis,
scores moleculares,
NGS.

Keywords: myelofibrosis.
molecular score,
NGS.

Resumen

La mielofibrosis primaria (MFP) es una neoplasia mieloproliferativa que, junto a la policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y neoplasias mieloproliferativas inclasificables, se incluye bajo la categoría de neoplasias mieloproliferativas BCR::ABL1 negativas según la clasificación actual de la organización mundial de la salud (5ta edición) ⁽¹⁾ y la clasificación del consenso internacional (CCI) ⁽²⁾. Además, cerca del 15% de los pacientes con PV o TE evolucionan a un fenotipo similar a la MFP, referido como mielofibrosis post PV y mielofibrosis post TE, respectivamente, con curso clínico y tratamiento similares a la MFP, denominadas en conjunto mielofibrosis secundarias (MFS) ⁽³⁾.

Aproximadamente el 90% de los pacientes portan mutaciones “drivers” en los genes JAK2, CALR o MPL, que constituyen el evento inicial de activación constitutiva de la vía de señalización JAK-STAT. En

hasta el 80% de los pacientes se detectan mutaciones “accesorias” en otros genes involucrados en la metilación del ADN (TET2, DNMT3A, IDH1 e IDH2), la modificación de histonas (ASXL1, EZH2), el *splicing* de RNAm (SF3B1, SRSF2, U2AF1 y ZRSR2), vías de señalización (LNK/SH2B3, CBL, NRAS, KRAS y PTPN11) y factores de transcripción (RUNX1 y TP53) ⁽⁴⁾.

Las manifestaciones clínicas de la MFP incluyen anemia severa, hepatoesplenomegalia, presencia de síntomas constitucionales (fatiga, sudoración nocturna y fiebre), caquexia, dolor óseo, infarto esplénico, prurito, trombosis y sangrado ⁽³⁾.

La MFP es el subtipo más agresivo dentro de las NMP, presenta una sobrevida global (SG) baja, entre 5 y 7 años. Las principales causas de muerte incluyen la progresión leucémica (ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes) y otras comorbilidades como los eventos cardiovasculares y

la presencia de infecciones o sangrado como consecuencias de las citopenias. El tratamiento en mielofibrosis (MF) incluye el trasplante alogénico de médula ósea (TAMO) y la terapia con inhibidores de JAK2 (JAKi), entre otras. En la actualidad, el TAMO continúa siendo la única opción potencialmente curativa, mientras que la terapia con JAKi proporciona alivio sintomático de la enfermedad, pero no altera su curso natural. En consecuencia, el TAMO es el tratamiento de elección para pacientes con MF elegibles a trasplante, siempre que la SG asociada a la enfermedad justifique el riesgo de morbi-mortalidad asociado al mismo. Por lo tanto, resulta fundamental el uso de modelos pronósticos con buena performance para estimar la SG de los pacientes de forma más certera.

Modelos pronósticos en mielofibrosis

En el año 2009 el grupo internacional de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de NMP (del inglés, IWG-MRT) publica el sistema de score pronóstico internacional (IPSS) para ser aplicado al momento del diagnóstico de la MFP, y utiliza 5 variables clínicas para estratificar a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: edad >65 años, hemoglobina (Hb) <10g/dL, recuento de leucocitos >25 x 10⁹/L, blastos circulantes >1% y presencia de síntomas constitucionales⁽⁵⁾. Al año siguiente, el IWG-MRT desarrolla el modelo pronóstico dinámico (DIPSS) que utiliza las mismas variables clínicas pero que puede aplicarse durante el transcurso de la enfermedad⁽⁶⁾. Posteriormente, se publica el score DIPSS plus que incorpora tres factores de riesgo independientes: recuento de plaquetas <100 x 10⁹/L, requerimiento transfusional y la presencia de cariotipo desfavorable (constituido por la presencia de cariotipo complejo o alteraciones simples o múltiples que incluyan: +8, -7/7q, inv(3)/3q21, i(17q), -5/5q-, 12p-/12p11.2 o rearreglos en 11q23)⁽⁷⁾.

Más recientemente, a partir del año 2018, se describieron los modelos pronósticos MIPSS70, MIPS70+, MIPS70+v2.0 y GIPSS que incluyen información del estado mutacional y del cariotipo, incorporando variables que resaltan la contribución independiente de las mutaciones como factor pronóstico tanto en genes drivers como en otros genes accesorios, así como también de las alteraciones citogenéticas. El MIPSS70 se desarrolló para pacientes menores a 70 años, con el objetivo de facilitar las decisiones tera-

péuticas en la población elegible para TAMO. Incluye 9 variables, de las cuales tres son moleculares: ausencia de mutaciones de tipo 1/ *tipo1 like* en el gen CALR, presencia de mutaciones en genes considerados de alto riesgo molecular (ARM) como ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1 e IDH2, y la presencia de 2 o más mutaciones ARM. Las 6 variables restantes son de riesgo clínico: Hb <10g/dL, recuento de leucocitos >25 x 10⁹/L, recuento de plaquetas <100 x 10⁹/L blastos circulantes ≥2%, fibrosis en médula ósea ≥ grado 2 y presencia de síntomas constitucionales⁽⁸⁾. La versión MIPSS70 plus incorpora como variable al cariotipo desfavorable. Más tarde se publica la versión MIPSS70 plus 2.0 que incluye a la variante U2AF1 Q157 como mutación de ARM, ajusta los valores de Hb de acuerdo al grado de anemia y el sexo, y redistribuye las categorías de riesgo genético en tres grupos por la adición del grupo de muy alto riesgo: alteraciones simples o múltiples como -7/7q, inv(3)/3q21, i(17q), 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, ó trisomías simples o múltiples diferentes a +8 y +9⁽⁹⁾. (Fig.1)

El conocimiento alcanzado acerca del valor pronóstico de las alteraciones moleculares y citogenéticas en MFP promueve en el año 2018 la creación del modelo pronóstico molecular genéticamente inspirado (GIPSS), basado exclusivamente en variables moleculares y citogenéticas⁽¹⁰⁾.

Para aplicarse exclusivamente en mielofibrosis post-TE y mielofibrosis postPV, en el año 2017 se desarrolló el modelo pronóstico MYSEC-PM, que incluye variables clínicas: nivel de Hb, presencia de blastos en periferia, recuento de plaquetas, edad, presencia de síntomas constitucionales y presencia de mutaciones en CALR como variable molecular⁽¹¹⁾.

Los modelos pronósticos disponibles en la actualidad pueden organizarse operacionalmente de acuerdo a las variables que toman en cuenta para estratificar grupos de riesgo: 1) exclusivamente clínicas (IPSS y DIPSS); 2) exclusivamente genéticas (GIPSS); 3) variables clínicas y presencia de mutaciones (MIPSS70, MYSEC-PM), 4) variables clínicas y cariotipo (DIPSS+); y 5) variables clínicas, presencia de mutaciones y cariotipo (MIPSS70+ y MIPSS70+2.0)⁽¹²⁾. (Tabla 1)

El uso de uno u otro modelo para el pronóstico de MF está condicionado por la información disponible acerca de las distintas variables. Recientemente, el grupo de trabajo de Passamonti desarrolló un

Figura 1. Alteraciones genéticas de importancia pronóstica.

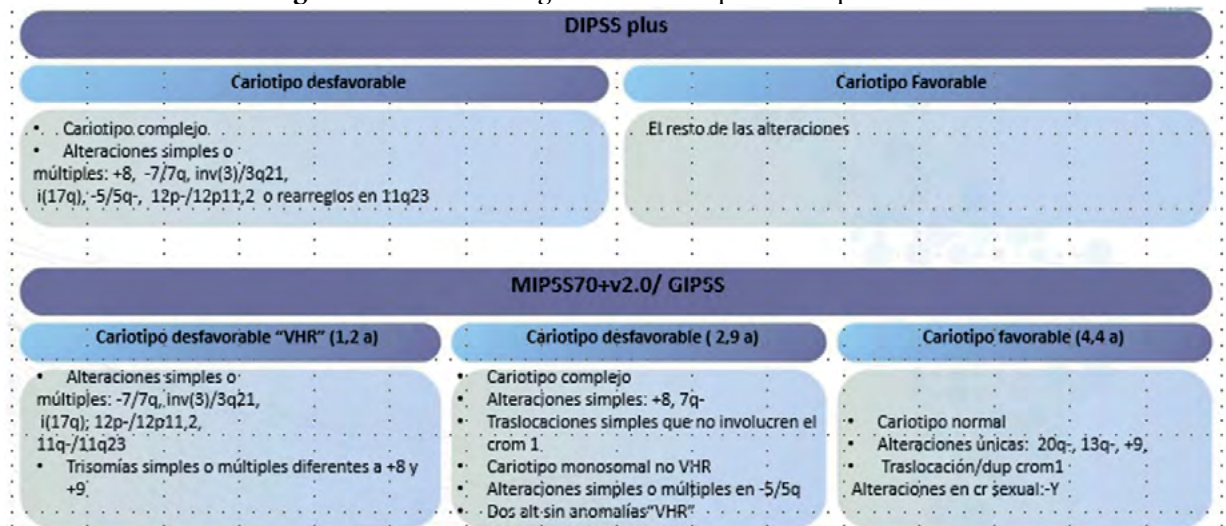


Tabla 1. Modelos pronósticos en mielofibrosis.

score	Variables clínicas y de laboratorio (puntos)	Examen de MO (puntos)	Variables moleculares (puntos)	Variables citogenéticas (puntos)	Categorías de riesgo (puntos)	Sobrevivida (años)	
BASADO EN VARIABLES CLÍNICAS	IPSS 2009 Cervantes y col.	Edad >65 (1) Síntomas constitucionales (1) Hemoglobina <10g/dL (1) Leucocitos >25x10 ⁹ /L (1) Blastos >1% (1)			Bajo (0) Int 1 (1) Int 2 (2) Alto (>3)	11,3 7,0 4,0 2,9	
	DIPSS 2010 Passamonti y col.	Edad >65 (1) Síntomas constitucionales (1) Hemoglobina <10 g/dL (2) Leucocitos >25x10 ⁹ /L (1) Blastos >1% (1)			Bajo (0) Int 1 (1-2) Int 2 (3-4) Alto (5-6)	NR 14,2 4 1,5	
BASADO EN VARIABLES CLÍNICAS + CARIOTIPO	DIPSS+ 2011 Gangat y col.	Edad >65 (1) Síntomas constitucionales (1) Requerimiento transfusional (1) Hb <10 g/dL (1) Leucocitos >25x10 ⁹ /L (1) Blastos >1% (1) Rto de plaquetas <100x10 ⁹ /L		Cariotipo desfavorable (1)	Bajo (0) Int -1 (1) Int 2 (2-3) Alto (>4)	15,4 6,5 2,0 1,3	
BASADO EN VARIABLES CLÍNICAS + MUTACIONES	MYSEC-PM 2017 Passamonti y col.	Síntomas constitucionales (2) Hemoglobina <10g/dL (1) Blastos >5% (1) Rto de plaquetas <150x10 ⁹ /L (1) Edad de MFS (0,15x año)	Grado de fibrosis >2 (1)	Ausencia de CALR tipo 1 (2)	Bajo (>11) Int-1 (11-13) Int-2 (14-15) Alto (>16)	NR 9,3 4,4 2	
	MIPSS70 2018 Guglielmelli y col.	Síntomas constitucionales (1) Hemoglobina <10g/dL (1) Leucocitos >25x10 ⁹ /L (2) Blastos >7% (1) Rto de plaquetas <100x10 ⁹ /L (2)		Ausencia de CALR tipo1/tipo 1 like (1) Presencia mutaciones ARM (1) $\geq 2\text{ARM}$ (2)	Bajo (0-1) Int (2-4) Alto (>5)	NR 6,3 3,1	
BASADO EN VARIABLES CLÍNICAS + MUTACIONES + CARIOTIPO	MIPSS70+ 2018 Guglielmelli y col.	Síntomas constitucionales (1) Hemoglobina <10g/dL (1) Blastos >7% (1)		Ausencia de CALR tipo1/tipo 1 like (2) Presencia de ARM (1) >2ARM (2)	Cariotipo desfavorable (5)	Bajo (0-2) Int (3) Alto (4-6) Muy alto (>7)	20,0 6,9 3,9 1,7
	MIPSSv2 2018 Tefferi y col.	Síntomas constitucionales (2) Anemia severa (1) Anemia moderada (2) Blastos >7% (1)		Ausencia de CALR tipo1/tipo 1 like (2) Presencia de ARM (2) $\geq 2\text{ARM}$ (3)	Cariotipo desfavorable (5) Cariotipo de alto riesgo (4)	Muy bajo (0) Bajo (1-2) Int (3-4) Alto (5-8) Muy alto (>9)	NR 16,4 7,7 4,1 1,8
BASADO EN MUTACIONES + CARIOTIPO	GIPSS 2018 Tefferi y col.			Ausencia de CALR tipo1/tipo 1 like (1) ASXL1 (1) SRSF2 (1) U2AF1 0:157 (1)	Cariotipo desfavorable (1) Cariotipo de alto riesgo (2)	Bajo (0) Int 1 (1) Int 2 (2) Alto (3-6)	26,4 8,0 4,2 2

simulador web (<https://pmfscorescalculator.com>) que permite calcular todos los scores en simultáneo⁽¹³⁾. La actualización 2024 de las guías americanas de la red nacional integral contra el cáncer (del inglés NCCN) sugiere aplicar los modelos DIPSS, DIPSS+, MIPSS70 ó MIPSS70+v2.0 en base a la información disponible: MIPSS70 ó MIPSS70+v2.0 para los casos en que se dispone de información molecular, DIPSS+ si no se cuenta con información molecular, pero si con datos del cariotipo, y DIPSS cuando no se dispone de información molecular ni genética⁽¹⁴⁾. En la práctica clínica no siempre es posible disponer de toda la información genética y molecular para calcular los distintos scores pronósticos. Por un lado, la alta frecuencia de aspirados secos (“dry tap”) observados en pacientes con MFP limita la posibilidad de realizar el estudio citogenético y con ello el uso de modelos que requieran del cariotipo, siendo escasos los casos en los que pueden obtenerse metafases a partir de sangre periférica.; Por otro lado, la falta de accesibilidad a técnicas de biología molecular muchas veces limita el conocimiento del estado mutacional completo de los pacientes. Es importante destacar que la posibilidad de estudiar de forma completa a los pacientes con MFP permite encontrar alteraciones moleculares en genes no considerados de ARM, planteando el desafío de entender su significado pronóstico.

Impacto pronóstico de mutaciones en genes accesorios

En los últimos años, la información disponible acerca de la prevalencia e impacto pronóstico de mutaciones en genes no drivers en pacientes con MF se ha incrementado notablemente debido al uso de técnicas de secuenciación masiva de genes (NGS). Conocer la importancia de la presencia de mutaciones en determinados genes accesorios, sobre todo aquellos que no se consideran de ARM, es fundamental para comprender la patogénesis y evolución de la enfermedad, y para guiar las decisiones terapéuticas. El grupo francés liderado por Damien Luque Paz propone el “modelo NGS” que establece 4 grupos genéticos de pacientes de acuerdo a si presentan: a) mutaciones en TP53; b) mutaciones en genes de “alto riesgo” (≥ 1 mutación en EZH2, CBL, U2AF1, SRSF2, IDH1, IDH2, NRAS o KRAS); c) mutaciones aisladas en ASXL1; y d) mutaciones en otros genes. En este análisis, realizado sobre 479 pacientes con

MFP y MFS, se demuestra que, para alteraciones con una frecuencia alélica de la variante (VAF) $\geq 2\%$, tanto las mutaciones en TP53 como aquellas en genes de “alto riesgo” constituyen un factor de riesgo adverso en MF, mientras que las mutaciones aisladas en ASXL1 no mostraron impacto pronóstico⁽¹⁵⁾.

Sin embargo, aplicando las mismas categorías genéticas a otra cohorte independiente de casos de MFP, se ha observado que las mutaciones en ASXL1 se asocian a riesgo adverso en los pacientes con MFP, pero no en los pacientes con MFS⁽¹⁶⁾.

Por otra parte, se ha reportado recientemente que las mutaciones en ASXL1 muestran un impacto pronóstico independiente cuando se presentan con una VAF $\geq 20\%$, demostrando así que no sólo es relevante la presencia de la mutación, sino también que se encuentre en alta proporción⁽¹⁷⁾.

Los modelos pronósticos moleculares utilizan como variable la información de mutaciones en genes considerados de alto riesgo molecular (ARM) como ASXL1, SRSF2, EZH2, IDH1, IDH2 y U2AF1. Recientemente se ha estudiado la contribución de mutaciones en otros genes como CBL, NRAS, KRAS, RUNX1 y TP53 denominados en conjunto “otros genes de ARM” en los modelos pronósticos moleculares como el MIPSS70, MIPSS70+ y MIPSS70+2.0, y se ha visto que la inclusión de estos otros genes de ARM no aumenta el poder pronóstico de los scores moleculares, posiblemente debido a la alta frecuencia de co-ocurrencia de dichas mutaciones con mutaciones en ASXL1, SRSF2 y EZH2⁽¹⁸⁾. Sin embargo, un estudio actual sobre una cohorte española de 581 pacientes encuentra que la presencia de mutaciones en “otros genes de ARM” aumenta la capacidad de discriminación del modelo MIPSS70 mostrando que los pacientes de riesgo intermedio que poseen mutaciones en los genes CBL, SETBP1, TP53, NRAS y KRAS presentan una sobrevida global significativamente más baja que aquellos con estos genes en estado *wild type*. Lo mismo se observó en el grupo de pacientes con un MIPSS70 alto, mostrando además, un valor pronóstico independiente para la sobrevida global de las mutaciones en CBL, SETBP1 y TP53⁽¹⁸⁾.

Las mutaciones en genes que afectan la vía de señalización RAS/MAPK como NRAS, KRAS y CBL se encuentran frecuentemente con una VAF más baja que la presente en la mutación del gen driver en pacientes con MF, confirmando su naturaleza

subclonal producto de la progresión de la enfermedad. Las mismas se han asociado a características clínicas y de laboratorio que usualmente definen una enfermedad de alto riesgo incluyendo recuento alto de GB y blastos circulantes, recuentos bajos de plaquetas y bajos niveles de Hb. Los pacientes que presentan mutaciones en RAS/CBL presentan riesgo alto según los scores pronóstico moleculares y mal pronóstico en términos de SG y tasa de transformación leucémica. La presencia de mutaciones en RAS/CBL se ha asociado además a menor probabilidad de respuesta sintomática y esplénica luego de seis meses de tratamiento con inhibidores de la vía de señalización JAK como el ruxolitinib⁽¹⁹⁾.

La presencia de mutaciones en TP53 además de asociarse a pronóstico adverso en MF, impacta en el resultado del TAMO. Se ha reportado que los portadores de mutaciones de tipo multi hit en TP53 representan un grupo de pacientes de muy alto riesgo, con altas tasas de transformación leucémica temprana post TAMO⁽²⁰⁾.

Con todo esto, actualmente las mutaciones en mielofibrosis pueden organizarse en tres categorías pronósticas: favorable, desfavorable con impacto pronóstico independiente del cariotipo, y desfavorable con impacto pronóstico dependiente del cariotipo o la presencia de mutaciones en otros genes de ARM⁽²¹⁾ (Fig. 2).

Modelos moleculares en mielofibrosis secundaria (MFS)

Dentro de los factores que predicen la evolución de la TE o PV a MF, además de las características clínicas, las alteraciones citogenéticas y la alteración de la MO, a nivel molecular es importante destacar que el tipo de mutación driver y la VAF que presenta la

misma al momento del diagnóstico tienen impacto pronóstico. Se sabe que los pacientes con PV y mutaciones en JAK2 con VAF $\geq 50\%$ al diagnóstico tienen mayor riesgo trombótico y de progresión fibrótica, y que, por el contrario, la reducción de la VAF $\geq 35\%$ luego de dos años de tratamiento predicen el alcance de una respuesta molecular profunda y un menor riesgo de progresión a MFS.

Cuando ya está establecido el diagnóstico de MFS, el riesgo de la misma puede calcularse utilizando el modelo pronóstico MYSEC (MYSEC-PM), publicado en el año 2014 para utilizarse específicamente en pacientes con MFS a PV o TE. El MYSEC-PM puede calcularse fácilmente a través de un simulador web (<https://www.mysec-pm.eu/>) y, si bien utiliza como parámetro molecular únicamente la ausencia de mutaciones en CALR, en los años siguientes ha crecido la evidencia acerca del impacto de las alteraciones genéticas y moleculares en el curso de la enfermedad. Actualmente se sabe que los pacientes con cariotipo anormal presentan una sobrevida significativamente más reducida que aquellos con cariotipo normal; sin embargo, la integración de los datos del estudio citogenético al cálculo del MYSEC-PM no ha mostrado aumentar su poder predictor⁽²²⁾.

Respecto al aporte de las mutaciones en genes accesorios, Rotunno y col confirmaron el rol pronóstico desfavorable de las mutaciones en SRSF2 en pacientes con MFS⁽²³⁾. Cuando se aplicó el “modelo NGS” a 193 casos de MFS, se encontró que las mutaciones en TP53 confieren el peor pronóstico, mientras que, como ya se comentó previamente, el valor pronóstico de las mutaciones en ASXL1 fue similar al de las mutaciones en otros genes. Por otro lado, Loscocco y col muestran que las alteraciones en genes implicados en el splicing del ARN como SF3B1 podrían

Figura 2. Alteraciones moleculares de importancia pronóstica



relacionarse a SG más bajas⁽²⁴⁾.

Recientemente, un estudio que incluyó 155 pacientes con MFS sugiere que la performance del modelo MIPSS70+v2.0 podría ser superior a la del MYSEC-PM, aunque será necesario estudiar una cohorte mayor de pacientes para validar estos datos⁽²⁵⁾.

Nuevos modelos pronósticos: inteligencia artificial (IA)

En el año 2022, el grupo colaborativo español liderado por Mosquera-Orgueira y Hernández-Boluda recopiló la información de 1617 pacientes con MF provenientes de 60 instituciones, empleando un método de inteligencia artificial para desarrollar el AIPSS-MF (sistema de puntuación pronóstica de inteligencia artificial para mielofibrosis) disponible en <https://geneticsoncohematology.com/MF/>. Este modelo se basa en la evaluación al momento del diagnóstico de ocho variables clínicas (edad, sexo, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, blastos circulantes, síntomas constitucionales y leucoeritroblastosis) y demostró una sólida capacidad para predecir la supervivencia general y la supervivencia libre de leucemia (SLL). En particular, su poder predictivo superó la de los modelos pronósticos establecidos, como el IPSS para pacientes con MFP y el MYSEC-PM para pacientes con MFS.

Una de las principales ventajas del AIPSS-MF es su capacidad para proporcionar estimaciones de riesgo personalizadas para cada paciente. Además, el modelo se basa en datos clínicos en lugar de genómicos, lo que lo hace adecuado para su implementación en la mayoría de los entornos de atención médica.

Asumiendo que el modelo podría incrementar su poder con el agregado de variables moleculares, el mismo grupo recientemente estudió 581 pacientes de los que se disponía resultados de NGS creando los modelos NGS para sobrevida global y para sobrevida libre de leucemia en base a la información dada por la presencia de diferentes genes mutados (ASXL1, CALR tipo 1 y tipo 2, CBL, DNMT3A, EZH2, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NRAS, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2, TP53, U2AF1 Q157, y ZRSR2), la acumulación de mutaciones en más de dos genes y la VAF de las mismas (considerando 1% como punto de corte). Combinando la información

de estos predictores y la del AIPSS-MF se crean los modelos AIPSSmol-MF^{Surv} y AIPSSmol-MF^{Leuk}, respectivamente. Comparando todos los modelos de IA y los modelos tradicionales se encontró que tanto AIPSS-MF como AIPSSmol-MF^{Leuk} presentan un mejor desempeño que el IPSS y MIPSS70 en particular en pacientes menores de 70 años con un MF de características mielodepletivas.

Estos modelos suponen un avance en la predicción individualizada del pronóstico de los pacientes con MF, en particular para predecir SLL, y resaltan la importancia del valor de la VAF de la mutación, además de la presencia de la misma o de la acumulación con otras mutaciones. Como signo de avance a la medicina personalizada, se encuentra también disponible el calculador web (<https://molecular-aipss-mf.prod.gemfin-env.gemfin.click/>) para ser utilizado de forma sencilla en la práctica clínica⁽²⁶⁾.

Conclusiones

En los últimos 10 años, el conocimiento acerca del pronóstico de la MF ha avanzado notablemente gracias a la disponibilidad en la práctica clínica de las técnicas de diagnóstico genético y molecular, en especial gracias al aporte de la secuenciación masiva de genes de importancia en la patología mielóide.

En pacientes con mielofibrosis el TAMO es el único tratamiento potencialmente curativo. Sin embargo, el procedimiento se asocia a un alto riesgo de morbi-mortalidad, por lo que se recomienda como opción en pacientes con adecuado estado funcional cuya expectativa de vida sin trasplante sea inferior a 5 años en base a los modelos pronósticos de MF. Por lo tanto, resulta fundamental el uso de modelos pronósticos con buena performance para estimar la SG de los pacientes en forma más certera. Los métodos basados en algoritmos de inteligencia artificial parecen aumentar el poder de predicción no solo de la SG sino de la SLL.

El estudio de un mayor número de casos y la adquisición de mayor evidencia científica, permitirá validar el rol de las alteraciones genéticas y moleculares en el cálculo de los distintos modelos pronóstico disponibles para estimar la SGy también en la predicción de la transformación leucémica y la respuesta a las terapias dirigidas, como los JAKi.

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

References

1. Khoury J, Solary E, Alba O, y col. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022; 36,7: 1703-1719.
2. Arber D, Orazi A, Tefferi A y col. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; 1200-1222.
3. A, Tefferi . Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management., s.l. : American journal of hematology 2023; 98(5): 801–821
4. Loscocco G, Coltro G, Guglielmelli P and Vannucchi. Integration of molecular information in risk assessment of patients with myeloproliferative neoplasms. *Cells* 2021; 10, 1962.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood* 2009; 113(13):2895-2901. .
6. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment).*Blood* 2010; 115(9):1703-1708.
7. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol* 2011; 29 (4): 392-397.
8. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al . MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis.*J Clin Oncol* 2018; 36(4): 310-318.
9. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2018; 36(17):1769-1770.
10. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. *Leukemia* 2018; 32(7):1631-1642.
11. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia* 2017; 31(12):2726-2731.
12. Tefferi A, Vannucchi AM. Risk models in myelofibrosis-the past, present, and future. Tefferi A, Vannucchi AM. Risk models in myelofibrosis-the past, present, and future. *Am J Hematol* 2024; 99(4):519-522.
13. Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. *Blood* 2023; 141(16):1954-1970.
14. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf. [Online] 2024. [Cited: septiembre 1, 2024.]
15. Genomic analysis of primary and secondary myelofibrosis redefines the prognostic impact of ASXL1 mutations: a FIM study. . Luque Paz D, Riou J, Verger E, et al. s.l. : *Blood Adv.*, 2021, Vols. 5(5):1442-1451. .
16. Guglielmelli P, Coltro G, Mannelli F, et al. ASXL1 mutations are prognostically significant in PMF, but not MF following essential thrombocythemia or polycythemia vera. *Blood Adv* 2022; 6(9):2927-2931.
17. Hernández-Sánchez A, Villaverde-Ramiro Á, Arellano-Rodrigo E, et al. The prognostic impact of non-driver gene mutations and variant allele frequency in primary myelofibrosis. *Am J Hematol* 2024; 99(4):755-758.
18. Loscocco GG, Rotunno G, Mannelli F, et al. The prognostic contribution of CBL, NRAS, KRAS, RUNX1, and TP53 mutations to mutation-enhanced international prognostic score systems (MIPSS70/plus/plus v2.0) for primary myelofibrosis. *Am J Hematol* 2024; 99(1):6.
19. Coltro G, Rotunno G, Mannelli L, et al. RAS/CBL mutations predict resistance to JAK inhibitors in myelofibrosis and are associated with poor prognostic features. *Blood Adv* 2020; 4(15):3677-3687.
20. Gagelmann N, Badbaran A, Salit RB, et al. Impact of TP53 on outcome of patients with myelofibrosis undergoing hematopoietic stem cell transplantation . *Blood* 2023; 141(23):2901-2911.
21. Hernández-Sánchez A, Villaverde-Ramiro Á, Arellano-Rodrigo E, et al. The prognostic impact of non-driver gene mutations and variant allele frequen-

- cy in primary myelofibrosis. *Am J Hematol* 2024; 99(4):755-758.
22. Mora B, Giorgino T, Guglielmelli P, et al. Value of cytogenetic abnormalities in post-polycythemia vera and post-essential thrombocythemia myelofibrosis: a study of the MYSEC project. *Haematologica* 2018; 103(9):e392-e394. .
 23. Rotunno G, Pacilli A, Artusi V, et al. Epidemiology and clinical relevance of mutations in postpolycythemia vera and postessential thrombocythemia myelofibrosis: A study on 359 patients of the AGIMM group. *Am J Hematol* 2016; 91(7):681-686.
 24. Loscocco GG, Guglielmelli P, Mannelli F, et al. SF3B1 mutations in primary and secondary myelofibrosis: Clinical, molecular and prognostic correlates. *Am J Hematol* 2022; 97(9):E347-E349. .
 25. Guerra M, Pasquer H, Daltro de Oliveira R, et al. Comparative clinical and molecular landscape of primary and secondary myelofibrosis: Superior performance of MIPSS70+ v2.0 over MYSEC-PM. *Am J Hematol* 2024; 99(4):741-744.
 26. Mosquera-Orgueira A, Arellano-Rodrigo E, Garrote M, et al. Integrating AIPSS-MF and molecular predictors: A comparative analysis of prognostic models for myelofibrosis. *Hemasphere* 2024; 8(3):e60.
 27. Mosquera-Orgueira A, Pérez-Encinas M, Hernández-Sánchez A. Machine learning improves risk stratification in myelofibrosis: an analysis of the Spanish Registry of Myelofibrosis. *HemaSphere* 2022; 7(1):e818.



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.

¿Podemos mejorar el manejo de la anemia en pacientes con mielofibrosis?

Can we optimise treatment of anemia in patients with myelofibrosis?

Ana Ines Varela 

Hospital J.M. Ramos Mejía, Sanatorio Las Lomas, Grupo Medico Lomas de San Isidro. Buenos Aires, Argentina.

anainesvarelap@gmail.com



**MANEJO PRÁCTICO
DE NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATI-
VAS PHI NEGATIVAS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 129-133
Diciembre 2024

Palabras claves: mielofibrosis,
anemia,
momenlotinib

Keywords: Myelofibrosis,
anemia,
momelotinib.

La magnitud del problema que representa la anemia en pacientes con mielofibrosis justifica detallar su patogenia y revisar cómo podemos optimizar el manejo con los tratamientos disponibles hoy y las nuevas opciones que podremos ofrecer a los pacientes en un futuro cercano.

Los registros internacionales reportan que casi el 40% de los pacientes tiene anemia moderada al diagnóstico de esta neoplasia mieloproliferativa aumentando a casi el 60% en la evolución de la enfermedad⁽¹⁾ con la consecuente fatiga, astenia, disminución de capacidad laboral y productividad⁽²⁾. La tasa de requerimiento transfusional al inicio de la enfermedad es de 24% y aumenta a 50% en la evolución, trayendo al paciente más problemas como la ansiedad que provoca la práctica, el aumento del riesgo de infecciones y sobrecarga de hierro⁽³⁾. Estas frecuencias fueron comparables en una serie de casos de 94 pacientes con mielofibrosis tratados en Argentina, destacando que al diagnóstico el 10 % de los pacientes presenta mayor compromiso por hemoglobina menor a 8g/dl⁽⁴⁾.

Las guías de tratamiento de la mielofibrosis basan las conductas en la valoración del riesgo de sobrevida de los pacientes, ofreciendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos, única opción curativa, a los pacientes de peor pronóstico, con donante y aptos para un abordaje intensivo. Los diferentes sistemas de estratificación de riesgo incorporan variables clínicas y biológicas para categorizar a los pacientes. Es importante destacar que todos toman la anemia como factor adverso en los cálculos (IPSS, DIPSS, DIPSS plus, MIPSS), aun los sistemas más modernos que utilizan variables sofisticadas de estudios moleculares, dado que no es solo un parámetro a optimizar por el problema clínico que representa sino que además afecta en forma independiente la sobrevida global⁽⁵⁻⁸⁾. Incluso la versión más actualizada del sistema de estratificación molecular, el MIPSS 70 v.2., otorga mayor puntaje de riesgo si la hemoglobina es menor de 8 g/dl en la mujer y de 9 g/dl en el varón⁽⁹⁾, valores no tan bajos para el manejo clínico pero que tienen peso estadístico adverso para la sobrevida global. El análisis de una cohorte

de más de 1000 pacientes reporta que el grado y severidad de la anemia afectan el pronóstico de supervivencia independientemente del IPSS o DIPSS plus⁽¹⁰⁾. En el estudio de otra cohorte de más de 200 pacientes se reporta una supervivencia global de 2,6 años para pacientes con necesidad de transfusiones desde el diagnóstico comparado con 8 años para aquellos sin dependencia transfusional⁽¹¹⁾.

Patogenia de la anemia en mielofibrosis

La patogenia de la anemia en pacientes con mielofibrosis es compleja y multifactorial implicando varios mecanismos diferentes⁽¹²⁾:

- Fibrosis y hematopoyesis extramedular: el tejido eritropoyético es desplazado por la fibrosis generando hematopoyesis inadecuada y secuestro de glóbulos rojos con la consecuente hematopoyesis extramedular y esplenomegalia,
- Inflamación: el microambiente medular se encuentra alterado por un aumento de citoquinas proinflamatorias provocando, entre otras cosas, alteración de la diferenciación eritroide
- Aumento de hepcidina: se ha descrito recientemente que en los pacientes con mielofibrosis se encuentra sobreactivada una vía de señalización intracelular ACVR1-SMAD que promueve la secreción de hepcidina alterando el metabolismo del hierro y colaborando con los mecanismos de eritropoyesis inadecuada.
- Toxicidad de tratamiento con inhibidores de JAK: el uso de moléculas dirigidas a blancos moleculares en pacientes con mielofibrosis ha cambiado la vida a muchos pacientes por la eficaz disminución del tamaño del bazo y síntomas constitucionales, como fiebre, pérdida de peso sudoración nocturna. La inhibición de JAK, principalmente con ruxolitinib provoca mielosupresión como efecto no deseado.

En la práctica de la hematología es un privilegio poder sospechar el diagnóstico de mielofibrosis con alta certeza cuando observamos el frotis de sangre periférica de un paciente con citopenias, síntomas constitucionales y esplenomegalia. Al observar los típicos dacriocitos y la presencia de leucoeritroblastosis podemos adentrarnos a comprender que todos estos mecanismos están en juego detrás de la escena, y esto nos permite seleccionar con más claridad las estrategias para el manejo.

Estrategias de manejo de anemia en MF

Tras descartar otras causas comunes de anemia en pacientes con mielofibrosis es valioso poder dosar la eritropoyetina endógena. Diferentes grupos han demostrado el valor de la secreción inadecuada en respuesta al grado de anemia para predecir la respuesta a la administración exógena. Se recomienda utilizar el valor de corte menor a 500 UI/L para definir el inicio de tratamiento, pero las tasas de respuesta no llegan al 50% y no suelen sostenerse por más de 3 años, siendo menos efectivo si el paciente ya tiene requerimiento transfusional⁽¹¹⁾. La eritropoyetina es una opción válida para mejorar los valores de hemoglobina aun en pacientes que reciben ruxolitinib⁽¹²⁾.

En la práctica diaria es probable no tener acceso al dosaje de eritropoyetina o que aun con dosaje adecuado se intente esta opción terapéutica de fácil acceso. Si la secreción de eritropoyetina es adecuada, otras opciones son los andrógenos como la nandrolona, el danazol o el uso de esteroides asociados o no inmunomoduladores con respuestas en general limitadas y cortas y con diferentes perfiles de toxicidad que se debe vigilar: talidomida puede provocar sedación, constipación, neuropatía; lenalidomida con frecuencia mielosupresión o diarrea. La pomalidomida no demostró mejoría de la anemia relacionada a mielofibrosis cuando se comparó con placebo en un estudio fase 3⁽¹²⁾. Muchas veces las opciones son de eficacia y acceso limitado, en la serie de pacientes tratados en Argentina aproximadamente la mitad de los pacientes recibió eritropoyetina y la mitad requirió transfusiones⁽⁴⁾, reflejando que optimizar el manejo es una necesidad real en la práctica habitual.

Es importante destacar que si bien Ruxolitinib transforma la vida de muchas personas, en los estudios pivotaes casi la mitad de los pacientes presenta anemia grado 2-3 relacionada al tratamiento. Recordar la dinámica del descenso de los valores de hemoglobina en las primeras doce semanas de tratamiento es esencial para el manejo en práctica diaria. Suele ser un evento que se ve contrarrestado por la mejoría síntomas que provoca el control de citoquinas inflamatorias y aproximadamente luego de los primeros 3 meses los pacientes recuperan valores estables aunque no suele volver a nivel basal⁽¹³⁾. La dosis de inicio de ruxolitinib se ajusta según el recuento de plaquetas y dado el delicado manejo que requieren

los pacientes con anemia, surge una definición de mielofibrosis citopénica que se compara con la mielofibrosis proliferativa. En estudios retrospectivos con ruxolitinib se evidenció que las respuestas en pacientes con citopenias son menos profundas, seguramente por la necesidad de ajustes de dosis que limitan la eficacia⁽¹⁴⁾. El estudio JUMP prospectivo fase 4 es el más grande en pacientes mielofibrosis tratada con ruxolitinib, brinda mucha información para el manejo y también evidencia la mayor tasa de respuesta en síntomas y esplenomegalia en pacientes de menor riesgo. Es importante recalcar que la anemia es la causa más frecuente de discontinuación ruxolitinib⁽¹⁵⁾.

Fedratinib es otra opción para tratar los síntomas y esplenomegalia en primera línea o post fallo de ruxolitinib, aunque también se asocia a anemia y plaquetopenia en los estudios Jakarta y FEEDOM como efecto de inhibición de la vía JAK/STAT⁽¹⁶⁾. Mientras se logra mejorar los síntomas de proliferación e inflamación, aumenta el problema de las citopenias que estudios más recientes muestran puede ser manejado con nuevos inhibidores de JAK momelotinib y pacritinib.

El uso de momelotinib en pacientes con mielofibrosis ha sido evaluado en tres estudios fase 3: en SIMPLIFY1 se lo compara con Ruxolitinib en paciente vírgenes de tratamiento para demostrar el beneficio en control de síntomas e independencia transfusional⁽¹⁷⁾, SIMPLIFY 2 incluye pacientes post fallo de Ruxolitinib comparado con mejor terapia disponible⁽¹⁸⁾, y el estudio MOMENTUM incluye pacientes tratados con inhibidores de JAK, sintomáticos y con anemia con al menos 25000 plaquetas -mm³ randomizando 2:1 momelotinib comparado con danazol en formato doble ciego para evaluar la respuesta de síntomas, independencia transfusional y disminución de esplenomegalia⁽¹⁹⁾. En cada uno de estos se pone en evidencia el beneficio clínico de momelotinib con mejoría de la anemia. En pacientes tratados en primera línea se evidencia que el logro de independencia transfusional se asocia a beneficio en supervivencia global al igual que se observa en el estudio MOMENTUM. Los estudios PERSIST con Pacritinib incluyeron pacientes con MF citopénica, específicamente plaquetopenia, demostrando la eficacia y seguridad que llevo a su aprobación por entidades regulatorias. En la evaluación de resultados se evidencio también un beneficio en mejoría de valo-

res de hemoglobina⁽²⁰⁾.

El efecto en la eritropoyesis de estos dos inhibidores de JAK está vinculado a la inhibición del receptor de activina ACVR1 también denominado ALK2. Se trata de un receptor de la superfamilia de receptores del factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) que es regulador clave en la producción de hepcidina en la membrana celular de hepatocitos. La activación de la vía de señalización intracelular ACVR1/ SMAD aumenta la transcripción de hepcidina que se suma a la misma acción producida en el hígado por citoquinas inflamatorias como IL-6 vía JAK/STAT resultando en eritropoyesis restringida por encontrarse el metabolismo de hierro⁽²¹⁻²²⁾.

La mejoría de la anemia relacionada al uso de momelotinib y pacritinib se vincula a la inhibición de esta vía con la consecuente restitución de disponibilidad de hierro en los pacientes respondedores⁽²²⁾. Esto sigue siendo estudiado y se espera sea validado en estudios de la vida real abriendo el lugar para seleccionar estos tratamientos en pacientes con mielofibrosis y anemia en primera línea.

El luspatcept es un agente eritropoyético recientemente aprobado para tratar la anemia en pacientes con síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo que también se encuentra en investigación para tratar la anemia en pacientes con mielofibrosis. En un estudio de diseño complicado, se administró a cuatro grupos de pacientes: con o sin requerimiento transfusional y con o sin uso concomitante de Ruxolitinib. Los resultados evidencian que los pacientes que logran mayor beneficio en cuanto a mejoría de valores de hemoglobina son los que tienen dependencia transfusional y reciben Ruxolitinib⁽²⁴⁾. Su rol en pacientes con mielofibrosis sigue siendo evaluado. El estudio de nuevas moléculas como navitoclax, pelabresib y otros agentes únicos o combinados con Ruxolitinib no ha demostrado beneficios en el manejo de la anemia como para ser mencionados aquí. Es muy valioso que se siga investigando en el área de las neoplasias mieloproliferativas. Recientemente un equipo de investigadores describe el aumento de galectina 1 en muestras de médula ósea y sangre periférica de pacientes con mielofibrosis. Se trata de una proteína extracelular que parecería tener un rol fundamental en el desarrollo de la enfermedad y en modelos experimentales se evalúa el rol de anticuerpos monoclonales dirigidos a esta molécula. Los resultados preliminares de estudios en animales

muestran una disminución de la fibrosis pudiendo abrir esto nuevas formas de abordar el manejo de la enfermedad⁽²⁵⁾.

Es importante destacar que los resultados de los diferentes estudios definen el objetivo de respuesta eritroide de diferentes formas y por esto es difícil

hacer comparación de los resultados en forma estricta. Se necesita una estandarización de la definición de respuesta para seguir comprendiendo el rol de las diferentes estrategias de manejo de la anemia en mielofibrosis, pero es indiscutible que podemos optimizarlo.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Bristol Myers Squibb y Glaxo SmithKline por conferencias y actividades educativas.

Bibliografía

- Mesa RA, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer*. 2007 Jan 1;109(1):68-76.
- Tefferi A, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012 Jan;87(1):25-33.
- O'Sullivan JM, et al. Myelofibrosis: clinicopathologic features, prognosis, and management. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Feb;16(2):121-131.
- Maradei, J., et al - Características clínico-biológicas de pacientes con mielofibrosis en Argentina: un análisis de 94 casos. OA-038 (#19757). *Hematología*. 2023 nov; vol 27, supl 2.
- Cervantes F, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2895-901.
- Passamonti F, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood*. 2010 Oct 14;116(15):2857-8.
- Gangat N, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):392-7.
- Guglielmelli P, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 1;36(4):310-318.
- Tefferi A, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018 Jun 10;36(17):1769-1770.
- Nicolosi M, et al. Sex and degree of severity influence the prognostic impact of anemia in primary myelofibrosis: analysis based on 1109 consecutive patients. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1254-1258.
- Elena C, et al. Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):167-70.
- Naymagon L, et al. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *Hemasphere*. 2017 Dec 20;1(1):e1.
- Verstovsek S, et al. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol*. 2023 Jul 27;16(1):82.
- Palandri F, et al. Ruxolitinib in cytopenic myelofibrosis: Response, toxicity, drug discontinuation, and outcome. *Cancer*. 2023 Jun 1;129(11):1704-1713.
- Kuykendall AT, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol*. 2018 Mar;97(3):435-441.
- Sureau L, et al. Efficacy and tolerability of Janus kinase inhibitors in myelofibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Blood Cancer J*. 2021 Jul 27;11(7):135.
- Mesa RA, 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 Dec 1;35(34):3844-3850.

18. Harrison CN, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018 Feb;5(2):e73-e81.
19. Verstovsek S, et al. MOMENTUM Study Investigators. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2023 Jan 28;401(10373):269-280.
20. Oh ST, et al. Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with significant anemia benefit in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2023 Oct 10;7(19):5835-5842.
21. Duminuco A, et al. ACVR1: A Novel Therapeutic Target to Treat Anemia in Myelofibrosis. *Cancers (Basel).* 2023 Dec 28;16(1):154.
22. Chifotides HT, et al. Momelotinib: an emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia. *J Hematol Oncol.* 2022 Jan 19;15(1):7.
23. Verstovsek S, et al. Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Blood Adv.* 2023 Jul 25;7(14):3582-3591.
24. Gerds AT, et al. Safety and efficacy of luspatercept for the treatment of anemia in patients with myelofibrosis. *Blood Adv.* 2024 Sep 10;8(17):4511-4522
25. Li R, et al. A proinflammatory stem cell niche drives myelofibrosis through a targetable galectin-1 axis. *Sci Transl Med.* 2024 Oct 9;16(768):eadj7552.



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.

Policitemia Vera: No nos olvidemos del interferón.

Polycythemia Vera: Let's not forget about interferon.

Georgina Bendek Del Prete 

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

georgina.bendek@hospitalitaliano.org.ar



**MANEJO PRÁCTICO
DE NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATI-
VAS PHI NEGATIVAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{as} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 134-141
Diciembre 2024

Palabras claves: policitemia vera,
carga alélica,
remisión hematológica,
interferón.

Keywords: polycythemia vera,
allelic burden,
hematologic remission,
interferon.

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP) cromosoma Filadelfia negativa que se caracteriza por la proliferación de células madre y progenitoras hematopoyéticas. La PV se caracteriza por la expansión del clon mutado que conduce a eritrocitosis, leucocitosis y trombocitosis y/o fibrosis con anemia⁽¹⁾.

Dependiendo de las estrategias de tratamiento y los factores de riesgo independientes, la enfermedad puede progresar a mielofibrosis (MF) y/o leucemia mieloide aguda (LMA)⁽¹⁾.

La clasificación y los criterios de diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, revisada en el año 2022, para las neoplasias mieloproliferativas clasifican a la PV como 1 de 3 tipos de NMP crónicas con cromosoma Filadelfia negativo causadas por una mutación clonal del gen Janus quinasa 2 (JAK2)⁽²⁾.

Aunque es poco común, la PV es la NMP más común y su prevalencia puede estar subestimada como resultado de casos asintomáticos no contabilizados⁽³⁾.

En Estados Unidos hay aproximadamente 159000 casos diagnosticados. Tiene una mediana de edad de diagnóstico de 61 años, con un 10% de los pacientes que están por debajo de los 40 años^(2,3).

La formación de la PV comienza en la médula ósea y está gatillada por la propagación de una célula madre mutada que lleva a la excesiva proliferación de células. Las señales de la mutación jak2 activan los genes y factores de crecimiento, llevando a la eritrocitosis, trombocitosis y leucocitosis⁽⁴⁾.

En condiciones normales, la unión de citocinas activa la vía de señalización de los transductores de señal JAK y activadores de la transcripción (JAK-STAT), lo que conduce a una proliferación normal y regulada de precursores en la médula ósea y, posteriormente, a la producción normal de células sanguíneas (eritrocitos, trombocitos y leucocitos)⁽⁵⁾.

En pacientes con PV, la mutación JAK2 (que corresponde a una ganancia de función) impulsa la activación constitutiva de su receptor en ausencia de una citoquina desencadenante, lo que conduce a una

cascada de señalización hiperactiva⁽⁶⁾.

Esta sobreactivación da como resultado una mayor proliferación de células madre mieloides y una producción excesiva de eritrocitos, trombocitos y leucocitos⁽⁶⁾.

La carga de síntomas en pacientes con PV puede variar desde asintomática hasta pronunciada y generalizada, dependiendo de la progresión de la enfermedad.

Debido a la naturaleza altamente variable de la PV, la carga de síntomas de los pacientes puede ser difícil de evaluar⁽³⁾.

En el estudio REVEAL, los investigadores evaluaron la carga de síntomas utilizando la herramienta de puntuación total de síntomas del formulario de evaluación de síntomas de neoplasias mieloproliferativas (MPN-SAF TSS) (n = 2309)⁽³⁾.

REVEAL fue un estudio observacional prospectivo, multicéntrico y no intervencionista de pacientes adultos con PV diseñado para analizar las implicaciones clínicas y sociales de la enfermedad. Los síntomas más comúnmente reportados fueron fatiga, saciedad temprana, inactividad, picazón y problemas de concentración⁽³⁾.

En este estudio, la carga de síntomas asociada con la PV tuvo efectos negativos en la calidad de vida, las actividades diarias y la productividad en el lugar de trabajo de algunos pacientes⁽³⁾.

Los síntomas de la PV se deben a niveles elevados de citocinas, aumento de la viscosidad de la sangre y esplenomegalia⁽⁶⁾.

La carga alélica de JAK2 se ha correlacionado directamente con una mayor gravedad de la enfermedad^(1,2,7).

A medida que aumenta la carga alélica de JAK2, aumenta la incidencia de eventos tromboembólicos y la incidencia de transformación de la enfermedad a MF^(1,2,7).

La carga alélica de JAK2 mutante se refiere a la proporción de alelos mutantes en relación con los alelos de JAK2 totales, calculada como "carga alélica de JAK2 mutante" = "JAK2 V617F" / ("JAK2 V617F + JAK2 de tipo salvaje") × [100.]⁽⁷⁾.

En un metaanálisis publicado por Chih Cheng y colaboradores se sintetizaron los datos existentes de la literatura para comprender mejor la asociación entre la carga del alelo JAK2V617F y los correlatos clínicos relevantes. De los 1851 estudios identificados, 39 proporcionaron evidencia relacionada con

la asociación entre la carga alélica JAK2V617F y correlatos clínicos, y 21 estudios se incluyeron en el metanálisis. Las evaluaciones demostraron que los recuentos de leucocitos y eritrocitos se correlacionaron significativa y positivamente con la carga del alelo JAK2V617F, mientras que el recuento de plaquetas no. Los metanálisis de la diferencia de medias estandarizada demostraron que los leucocitos y el hematocrito eran significativamente mayores en pacientes con una mayor carga del alelo JAK2V617F, mientras que el recuento de plaquetas era significativamente menor. El odds ratio del metanálisis demostraron que los pacientes que tenían una mayor carga de alelos JAK2V617F tenían un odds ratio significativamente mayor de desarrollar prurito, esplenomegalia, trombosis, mielofibrosis y leucemia mieloide aguda⁽⁷⁾.

Sobrevida y causa de muerte: La expectativa de vida de los pacientes con PV es de 10 años menor que la población general, y esto aumenta con la edad⁽⁸⁾.

La elevada mortalidad a 10 años observada en pacientes con NMP en comparación con los controles se explica por muertes por neoplasias malignas hematológicas, infecciones, otros trastornos y, en pacientes más jóvenes, también por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. La mortalidad a diez años por enfermedades cardiovasculares disminuyó con el tiempo y la mayor disminución se observó en pacientes más jóvenes con NMP⁽⁹⁾.

Factores de riesgo: La edad sigue siendo el predictor más importante de supervivencia en la PV; entre 665 pacientes de Mayo Clinic con PV atendidos entre 1967 y 2017, 79 (12 %) tenían ≤40 años, 226 (34 %) tenían entre 41 y 60 años y 360 (54 %) tenían >60 años, con una mediana de supervivencia correspondiente de 37, 22 y 10 años. En un estudio internacional de 1545 pacientes con PV, los factores de riesgo independientes de la edad para la supervivencia general incluyeron leucocitosis, trombosis venosa y cariotipo anormal. En el estudio internacional sobre PV el riesgo acumulado de transformación leucémica fue del 2,3 % a los 10 años y del 5,5 % a los 15 años; los factores de riesgo para la transformación leucémica incluyeron edad avanzada, cariotipo anormal, leucocitos ≥15 × 10⁹/ly exposición al tratamiento con pipobroman o P32/clorambucilo, pero no con HU o busulfán. Otros estudios han en-

contrado que una carga alélica JAK2V617F de >50 %, la presencia de fibrosis de la médula ósea en el momento del diagnóstico y la leucocitosis persistente se asocia con un mayor riesgo de transformación fibrótica.

Estudios más recientes en PV han confirmado el impacto adverso e independiente de la edad en la supervivencia: cariotipo anormal, la leucocitosis y ciertas mutaciones distintas de JAK2, incluidas SRSF2 e IDH2. Estas observaciones han llevado al desarrollo de un modelo integrado de riesgo de supervivencia clínico y genético para la PV, denominado modelo de pronóstico internacional mejorado por mutación-PV (MIPSS-PV)^(2,10).

Objetivos del tratamiento:

La terapia para la PV tiene como objetivo controlar los síntomas clínicos y reducir el riesgo de tromboembolismo, hemorragia y progresión de la enfermedad a mielofibrosis y leucemia aguda. En las primeras etapas de la enfermedad y en pacientes con baja carga de enfermedad, el tratamiento implica flebotomía y dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Se requiere terapia citorreductora adicional para pacientes de alto riesgo (edad >60 años o con eventos trombóticos previos) y para pacientes de bajo riesgo con progresión de la mieloproliferación, aumento del riesgo tromboembólico/hemorrágico, síntomas incontrolables o mala tolerancia a la flebotomía⁽¹¹⁾.

Estudios clínicos en PV que llevaron a la aprobación de las terapias actuales:

El valor antitrombótico de la flebotomía está respaldado por evidencia controlada: PVSG-0156 y el estudio CYTO-PV⁽¹²⁾.

CYTO-PV, confirmó que el control del hematocrito por debajo del 45%, mediante flebotomía o medicamentos citorreductores, redujo el riesgo de eventos vasculares aproximadamente 4 veces.

El estudio PVSG-0156 incluyó 431 pacientes con PV que fueron asignados aleatoriamente para recibir flebotomía sola o flebotomía con P32 o clorambucilo; los resultados del estudio incluyeron supervivencias medias respectivas de 13, 11 y 9 años; mayor riesgo de trombosis en pacientes tratados con flebotomía sola, durante los primeros 3 años; y mayores tasas de transformación leucémica y cánceres secundarios asociados con el tratamiento con clorambucilo o P32; el estudio CYTO-PV más reciente incluyó 365

pacientes con PV que ya estaban recibiendo tratamiento con flebotomía, hidroxiurea (HU) o ambos, antes del ingreso al estudio, que luego fueron asignados aleatoriamente a un objetivo de hematocrito de <45% o 45%–50%; después de un seguimiento medio de 31 meses, se registraron eventos trombóticos o muertes por causas cardiovasculares en 5 de 182 pacientes en el grupo de hematocrito <45% (2,7%) y 18 de 183 pacientes en el grupo de hematocrito 45%–50% (9,8%)^(2, 12).

Los dos estudios anteriores proporcionan la base para la práctica actual en términos de la necesidad de flebotomía y el objetivo de Hct deseado en pacientes con PV.

El papel terapéutico de la aspirina en el tratamiento de la PV se ha sospechado durante mucho tiempo y al principio se enfrentó a algunas preocupaciones con respecto a las complicaciones hemorrágicas, pero su transición formal a la práctica clínica habitual se facilitó gracias a un estudio controlado del grupo ECLAP. El estudio reclutó a 518 pacientes con PV en un ensayo aleatorizado doble ciego con aspirina en dosis baja (100 mg diarios) o placebo. El tratamiento con aspirina no aumentó la incidencia de hemorragia mayor y, en cambio, redujo el riesgo de puntos finales combinados de "infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal o muerte por causas cardiovasculares" e "infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, embolia pulmonar, trombosis venosa mayor o muerte por causas cardiovasculares"⁽¹²⁾.

Dos ensayos aleatorizados de fase 3 han evaluado el papel del inhibidor de JAK ruxolitinib (RUX) en pacientes con PV que eran intolerantes o resistentes al tratamiento con HU y tenían (ensayo RESPONSE) o no tenían esplenomegalia (ensayo RESPONSE-2). En ambos estudios, se comparó el RUX con la mejor terapia disponible (BAT), que consistió en la continuación de la terapia con HU en la mayoría de los pacientes. Los resultados mostraron que el RUX fue superior a la BAT en el control del hematocrito y la mejora de los síntomas relacionados con PV, y en la reducción del volumen del bazo en aquellos pacientes con esplenomegalia⁽¹³⁾.

Terapias citorreductoras y respuesta hematológica:

De las terapias citorreductoras disponibles, HU es la terapia más utilizada, tiene un porcentaje de respuesta hematológica completa que varía entre 24 a

55% en diferentes estudios observacionales⁽¹⁴⁾. En el estudio REVEAL, se pudo observar que hasta 72% de los pacientes discontinúan la hidroxiurea, por efectos adversos o por intolerancia⁽³⁾.

Interferón alfa: de un metaanálisis de 23 estudios se pudo determinar que tienen 48.5% de respuesta hematológica⁽¹⁵⁾.

Ruxolitinib: el 24% de los pacientes consigue la respuesta a hematológica completa a las 32 semanas y el 12 % la mantiene a los 5 años⁽¹³⁾.

INTERFERÓN (IFN) fue identificado como una citocina que inhibe la replicación viral hace aproximadamente 65 años. Desde entonces, se han reconocido sus efectos antitumorales y su capacidad para modular la inmunidad y se utiliza para tratar neoplasias malignas sólidas y hematológicas. En 1986, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el IFN alfa (IFN α) para el tratamiento de la leucemia de células pilosas como el primer fármaco inmunoterapéutico. En pacientes con NMP negativas al cromosoma Filadelfia se utiliza hace más de 35 años, el IFN α modula los síntomas a través de efectos antiproliferativos, proapoptóticos e inmunomoduladores, y disminuye los eventos vasculares. El IFN α mantiene la molécula JAK2 en un estado relativamente reducido, lo que tiene potencial para modificar la enfermedad⁽¹⁶⁾. Sin embargo, las dosis frecuentes y los eventos adversos son obstáculos significativos para su uso generalizado a largo plazo. La introducción de formas más tolerables de IFN α , como el IFN α pegilado (peg-IFN α) y, más recientemente, el ropeginterferón alfa-2b (ropeg-IFN α -2b), ha aumentado el interés en las terapias⁽¹⁶⁾.

Eficacia y seguridad del IFN en estudios clínicos:

Los interferones se han estudiado ampliamente en ensayos clínicos de pacientes con NMP. Los estudios anteriores se limitaban a cohortes pequeñas de pacientes, utilizaban diferentes tipos y dosis de interferón, tenían criterios de respuesta variados y tiempos de seguimiento cortos y, por lo tanto, una durabilidad de las respuestas diferente⁽¹⁷⁾.

En un ensayo de fase II, multicéntrico, abierto (MPD-RC 111; NCT01259817), se evaluó el peginterferón alfa-2a en pacientes (N = 115) con PV o ET que eran resistentes o intolerantes a la hidroxiurea (HU). El peginterferón alfa-2a se administró inicialmente por vía subcutánea a una dosis de 45 μ g/se-

mana, luego se tituló mensualmente en incrementos de 45 μ g hasta una dosis máxima de 180 μ g/semana (dosis semanal media de 128,7 μ g para pacientes con PV y 102,7 μ g para pacientes con ET). Respuesta completa (RC) se observaron en el 38,0% de los pacientes con PV. En pacientes que lograron RC, el cambio absoluto medio en la frecuencia del alelo de la variante JAK2 V617F fue de -6% en comparación con +4% en pacientes con una respuesta parcial o nula. Se informaron eventos adversos (EA) de cualquier grado en el 90,4% de los pacientes, y grado 3 o más en 43,8%⁽¹⁷⁾.

En un estudio aleatorizado de fase III (MPD-RC 112; NCT01259856), se evaluó HU (n = 80) versus peginterferón alfa-2a (n = 82) en pacientes con PV o TE. En cuanto a RC se observó en el 37% frente al 35% de los pacientes en los grupos HU y peginterferón alfa-2a, respectivamente. En los años 2 y 3, el 20% y el 17% de los pacientes en el grupo HU lograron RC en comparación con el 29% y el 33% de los pacientes en el grupo peginterferón alfa-2a. Las estimaciones del modelo mixto para la reducción de VAF de JAK2 a los 2 años fueron -0,004 (IC del 95%: -0,08 a 0,08) frente a -0,16 (IC del 95%: -0,23 a -0,10) para HU e IFN α (p = 0,002 para el efecto de interacción). El noventa y seis por ciento de los pacientes tuvo EA, con grado 3 o más altos en el 37% de los pacientes⁽¹⁷⁾.

El estudio de fase III DALIAH (NCT01387763) fue un ensayo abierto, aleatorizado, controlado y de diseño paralelo en pacientes con TE, PV, premyelofibrosis o FMP. A los 2 años, la respuesta clínico-hematológica (RHC), según los criterios modificados de 2009 de European LeukemiaNet y 2005 de European Myelofibrosis Network, se logró en el 21 % de los pacientes tratados con HU y el 26 % de los pacientes tratados con IFN α (IFN α -2a, 30 %; IFN α -2b, 21 %; p = 0,68). La VAF de JAK2 disminuyó en el 94 % de los pacientes que recibieron IFN α y en el 75 % de los pacientes que recibieron HU (p = 0,01). La reducción absoluta media de la VAF de JAK2 durante 2 años fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron IFN α (HU 0,05 frente a IFN α 0,11; p = 0,005). La razón más frecuente para la interrupción fue la toxicidad relacionada con el tratamiento (HU: 8%, IFN α -2a: 30%, IFN α -2b: 38%). Se realizó un perfil genómico al inicio y a los 2 años en pacientes con y sin RHC. En pacientes con la mutación JAK2 que recibieron interferón, se observó

una mayor reducción en la frecuencia del alelo de la variante mutante JAK2 en aquellos que lograron RHC ($p < 0,0001$) versus los que no lograron RHC ($p < 0,0001$)⁽¹⁷⁾.

Ropeinterferon alfa: es el único interferón autorizado por la FDA para el tratamiento de NMP.

El estudio de fase II/III PEGINVERA (NCT01193699), un ensayo abierto, prospectivo, multicéntrico y de escalada de dosis, se llevó a cabo para determinar la dosis máxima tolerada y evaluar la eficacia y seguridad del ropeginterferón alfa-2b-njft en pacientes con PV. La exposición media al interferón alfa-2b fue de 5,1 años; Los pacientes necesitaron una mediana de 34 semanas de tratamiento para alcanzar una RC una mediana de 10 semanas para alcanzar una RP [definida como hematocrito $< 45\%$ sin flebotomía pero con esplenomegalia persistente o recuentos de plaquetas elevados ($> 400 \times 10^9/L$), o reducción en el requerimiento de flebotomía de al menos el 50%. La mejor respuesta hematológica observada en el conjunto de eficacia fue RC en 27/42 (64,3%) de los pacientes y RP en 14/42 (33,3%).⁴⁸ La mejor respuesta molecular individual observada fue la respuesta molecular completa (RMC; definida como la reducción de la carga alélica de JAK2 a niveles indetectables) en 12/42 (28,6%) de los pacientes y la respuesta molecular parcial (PMR; definida como una reducción $\geq 50\%$ en pacientes con $< 50\%$ de carga alélica mutante al inicio, o una reducción $\geq 25\%$ en pacientes con $> 50\%$ de carga alélica mutante) en 19/42 (45,2%) de los pacientes. Se requirió una mediana de 82 semanas de tratamiento para lograr una RMC, y una mediana de 34 semanas para lograr una PMR.⁴⁸ Se notificó al menos un EA en 48/51 (94,1%) de los pacientes; La mayoría (97,3 %) de los EA fueron de gravedad leve o moderada. Los EA notificados con mayor frecuencia ($> 20\%$) fueron artralgia, enfermedad similar a la gripe y fatiga. El estudio PROUD-PV (EudraCT 2012-005259-18) y su estudio de extensión a largo plazo CONTINUATION-PV (EudraCT 2014-001357-17) fueron ensayos de fase III, aleatorizados, controlados y abiertos en pacientes con PV que evaluaron la seguridad y eficacia de ropeginterferón alfa-2b frente a HU o la mejor terapia disponible (BAT) durante 6 años. Los pacientes del grupo de ropeginterferón alfa-2b recibieron una dosis inicial de 50–100 μg cada 2 semanas por vía subcutánea, y los pacientes del grupo de

HU recibieron 500 mg/día por vía oral. Después de 1 año en el estudio PROUD-PV ($N = 254$), el 21 % de los pacientes que recibieron ropeginterferón alfa-2b y el 28 % de los pacientes que recibieron HU (diferencia de respuesta: IC del 95 %: $-17,23$ a $4,09$; $p = 0,23$) lograron una respuesta hematológica completa con un tamaño de bazo normal.⁶¹ Después de 1 año, a los pacientes que recibieron HU en PROUD-PV se les permitió cambiar a BAT o ropeginterferón alfa-2b al ingresar al estudio CONTINUATION-PV. Los pacientes que continuaron en el estudio Estudio CONTINUATION-PV se evaluó a los 6 años ($N = 169$) de acuerdo con el grupo de tratamiento asignado originalmente. En el grupo de ropeginterferón alfa-2b, el 81,4 % de los pacientes no requirió flebotomías para mantener el hematocrito $< 45\%$, en comparación con el 60 % de los pacientes en el grupo HU/BAT ($p = 0,005$). El 56% versus 44% consiguió una RHC a los 60 meses. En pacientes con una carga alélica inicial JAK2 V617F $> 10\%$, se logró una reducción a $< 1\%$ a los 6 años en el 20,7 % de los pacientes en el grupo de ropeginterferón alfa-2b en comparación con el 1,4 % en el grupo HU/BAT ($p = 0,0001$). El 69% versus el 22% consiguió tasas de respuestas moleculares a largo plazo^(3,16,17).

Durante el tratamiento con RopegIFN, la carga de alelos disminuyó de manera constante; después de 6 años, disminuyó a menos del 1% en el 20,7% de los pacientes frente a solo el 1,4% de los pacientes del grupo de control ($p = 0,0001$)⁽¹¹⁾.

Durante el estudio PROUD-PV/CONTINUATION-PV se monitorizaron los eventos de riesgo (episodios tromboembólicos, progresión de la enfermedad y muerte). La probabilidad de supervivencia sin eventos fue significativamente mayor entre los pacientes tratados con RopegIFN en comparación con el grupo de control⁽¹¹⁾.

Este fue el primer ensayo clínico prospectivo que mostró que la terapia con ropeg-IFN α -2 mejora el resultado clínico en pacientes con NMP⁽¹¹⁾.

Pacientes de bajo riesgo y ropegIFN:

El estudio Low-PV, ensayo aleatorizado de fase 2, multicéntrico, abierto, de dos brazos, de grupos paralelos, con un diseño adaptativo secuencial grupal. El estudio involucró a 21 centros hematológicos en toda Italia. Los participantes fueron reclutados en orden consecutivo. Los participantes inscritos en el estudio fueron pacientes de entre 18 y 60 años con

diagnóstico de policitemia vera según los criterios de la OMS 2008-16. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir flebotomía y aspirina en dosis baja (grupo estándar) o ropeginterferón alfa-2b (grupo experimental)⁽¹⁸⁾.

El período de seguimiento medio fue de 12,1 meses (RIC 12,0-12,6). Para el segundo análisis intermedio planificado previamente, se observó una mayor tasa de respuesta en el grupo experimental (42 [84%] de 50 pacientes) que en el grupo estándar (30 [60%] de 50 pacientes; diferencia absoluta 24%, IC del 95% 7-41%, $p = 0,0075$). El valor z observado (2,6001) cruzó el límite crítico de eficacia (2,5262), y el valor p ajustado por etapas mostró tempranamente la superioridad del tratamiento experimental. Por lo tanto, el comité de monitoreo de seguridad de datos decidió detener la acumulación de pacientes por una eficacia abrumadora y continuar el seguimiento, según el protocolo, durante 2 años. Según el perfil de seguridad, no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la frecuencia de eventos adversos de grado 3 o superior; Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron neutropenia (cuatro [8%] de 50 pacientes) en el grupo experimental y síntomas cutáneos (dos [4%] de 50 pacientes) en el grupo estándar. No se produjeron efectos adversos de grado 4 o 5⁽¹⁸⁾.

Manejo práctico de las terapias basadas en interferón: Cómo iniciar el tratamiento con interferones Tanto si se inicia el tratamiento con interferones como si se cambia de tratamiento con HU, el control clínico y de laboratorio es esencial para garantizar una terapia segura y eficaz. Se debe considerar cambiar de terapia si un paciente experimenta niveles inaceptables de toxicidad asociados con HU, una falta o pérdida de respuesta hematológica, la aparición de un evento vascular o un estado de enfermedad progresivo, debido a la preferencia del paciente, la preferencia del médico o el embarazo. El control clínico y de laboratorio es esencial para garantizar una transición segura y eficaz de la terapia. Los hemogramas, el perfil químico con pruebas de función hepática y la función tiroidea deben controlarse al menos cada 2 a 4 semanas durante los 3 meses iniciales de la terapia con interferón. Es importante destacar que el enfoque de la transición de la terapia en un paciente con NMP debe individualizarse para tener en cuenta los hemogramas iniciales y las condiciones comórbidas. Los pacientes deben considerar la

posibilidad de someterse a exámenes oculares antes y durante la terapia con interferón y aquellos que desarrollen trastornos oculares nuevos o que empeoren y no se puedan atribuir a causas alternativas deben suspender el tratamiento. El interferón también debe suspenderse en pacientes que experimenten hepatotoxicidad moderada a grave y toxicidades endocrinas que no se puedan controlar fácilmente con medicamentos, o en aquellos con otras toxicidades autoinmunes u orgánicas. Se ha administrado peginterferón alfa-2a a mujeres embarazadas y lactantes, pero actualmente hay pocos datos disponibles sobre el uso de ropeginterferón alfa-2b en estos mismos grupos; la información de prescripción de ropeginterferón alfa-2b no indica su uso en mujeres embarazadas o lactantes y cita riesgos potenciales y datos insuficientes en estas poblaciones⁽¹⁷⁾.

Al cambiar a un paciente de terapia con HU a terapia con interferón, se continúa con HU a la dosis actual y se inicia simultáneamente el interferón a un nivel bajo.

El peginterferón alfa-2a debe administrarse por vía subcutánea a dosis de 45 o 90 μg semanales y ajustarse mensualmente en incrementos de 45 μg hasta un máximo de 180 μg semanales. La dosis inicial recomendada de ropeginterferón alfa-2b es de 100 μg por inyección subcutánea cada 2 semanas (50 μg si se recibe HU). La dosis debe aumentarse en 50 μg cada 2 semanas (hasta un máximo de 500 μg) hasta que se estabilicen los parámetros hematológicos. Una vez que se identifica la dosis óptima, las visitas pueden realizarse con menor frecuencia (cada 3-4 meses). Si se cambia a un paciente de interferón a la terapia de siguiente línea, no es necesario reducir gradualmente la dosis de interferón⁽¹⁷⁾.

Para aquellos que reciben HU antes de iniciar el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b-njft, se debe reducir gradualmente la dosis de HU reduciendo la dosis total quincenal de HU en un 20-40 % cada 2 semanas durante las semanas 3 a 12 y suspender por completo el HU en la semana 13. En pacientes que demuestran recuentos sanguíneos normalizados después de 1 año, se puede reducir gradualmente la dosis de interferón para asegurar una tolerancia continua⁽¹⁷⁾.

Contraindicaciones para el uso de interferones

El peginterferón alfa-2a y -2b, y el ropeginterferón alfa-2b-njft están contraindicados en pacientes con

enfermedades autoinmunes, insuficiencia hepática e hipersensibilidad al interferón o a cualquier componente de la terapia. El ropeginterferón alfa-2b-njft también está contraindicado en pacientes con trastornos psiquiátricos graves existentes o con antecedentes de ellos, y en receptores de trasplantes inmunodeprimidos. También debe tenerse en cuenta que el uso de interferones debe retrasarse al menos 6 semanas en pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular, y que se deben considerar los trastornos psiquiátricos al tratar a pacientes que reciben peginterferón alfa-2a y -2b⁽¹⁷⁾.

Conclusiones: Los pacientes con PV tienen un pronóstico generalmente favorable, suelen sobrevivir décadas y vivir vidas plenas. Pero viven con una enfermedad crónica incurable que para algunos tiene síntomas debilitantes, y lo más difícil de captar es la incertidumbre existencial que sienten los pacientes sobre la posibilidad de progresión de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

Los pacientes con PV tienen una mayor expectativa de vida con el uso de terapia citorreductora; sin embargo, existe una necesidad insatisfecha de medicamentos que mejoren la evolución de la enfermedad. El IFN α de acción prolongada es una opción

atractiva para los pacientes que son intolerantes o resistentes a la HU porque el IFN α tiene el potencial de modificar la evolución de la enfermedad, reducir el riesgo de complicaciones vasculares y la evolución de la enfermedad y mejorar la supervivencia. Los pacientes que son intolerantes o resistentes a la HU tienen pocas opciones de tratamiento, y el IFN α podría ofrecer una nueva forma eficaz de controlar su enfermedad. En el futuro, es probable que las indicaciones para el IFN α de acción prolongada se expandan, y el IFN α de acción prolongada podría usarse de manera efectiva en muchos pacientes con NMP⁽¹⁷⁾.

El RopegIFN ha cambiado el tratamiento contemporáneo de la PV. Proporciona una respuesta hematológica y molecular más alta que la HU y cumple con las expectativas con respecto al control de la enfermedad. Además, el RopegIFN se tolera mejor que otros tipos de IFN- α y es más conveniente debido a una dosificación menos frecuente. Además de tratar la PV de alto riesgo, la evidencia de un estudio controlado aleatorizado demostró la superioridad del RopegIFN en comparación con la flebotomía sola para mantener el hematocrito dentro del rango objetivo⁽¹⁸⁾.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Glaxo, Merck y Bristol Myers por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

References

1. Cerquozzi S, Tefferi A. Blast transformation and fibrotic progression in polycythemia vera and essential thrombocythemia: a literature review of incidence and risk factors. *Blood Cancer J*. 2015 Nov 13;5(11):e366.
2. Tefferi A., Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98:1465–1487.
3. Grunwald M y col. Clinical and Disease Characteristics From REVEAL at Time of Enrollment (Baseline): Prospective Observational Study of Patients With Polycythemia Vera in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Aug 29;18(12):788–795.
4. Spivak J., y col. Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* 2017;376:2168–2181.
5. Campbell P., Green A.. Myeloproliferative Disorders. *N Engl J Med* 2006;355:2452–2466
6. Craver B. y col. The Critical Role of Inflammation in the Pathogenesis and Progression of Myeloid Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2018 Apr 3;10(4):104.
7. Chih Cheng Chen, y col. Association of JAK2V617F allele burden and clinical correlates in polycythemia vera: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology* (2024) 103:1947–1965.
8. Szuber N y col. 3023 Mayo Clinic Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Risk-Stratified Comparison of Survival and Outcomes Data Among Disease Subgroups. *Mayo Clinic Proceedings*, 2019-04-01, Volumen 94, Número 4, Páginas 599-610.
9. Hulcranz M y col. Risk and Cause of Death in Patients

- Diagnosed With Myeloproliferative Neoplasms in Sweden Between 1973 and 2005: A Population-Based Study. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 33, Number 20
10. Passamonti F y col. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia* 2010 Sep;24(9):1574-9. doi: 10.1038/leu.2010.148. Epub 2010 Jul 15.
 11. Gisslinger H. Change in Polycythemia Vera Treatment: Ropeginterferon Alfa-2b in Light of Current Trials. *Turk J Haematol*. 2023 Dec 5;40(4):266–268.
 12. Marchetti M, y col. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet*. Volume 9, Issue 4e301-e311 April 2022.
 13. Koschmiender S y col. Efficacy and safety of ruxolitinib in patients with newly-diagnosed polycythemia vera: futility analysis of the RuxoBEAT clinical trial of the GSG-MPN study group. *Annals of Hematology*. Volume 102, pages 349–358, (2023)
 14. Alvarez Larran. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica* 2017 Jan;102(1):103-109.
 15. Bewersford J y col. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera - a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020 Sep 1;35(6):1643–1660.
 16. Hasselbach H., Holmström M. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol* 2019 Jan;41(1):5-19.
 17. Vacchani P y col. Interferons in the treatment of myeloproliferative neoplasms. *Therapeutic Advances in Hematology*. Epub February 2024.
 18. Barbut T, y col. Ropeginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2021 Mar;8(3):e175-e184.



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.

Complicaciones y efectos adversos de Asparaginasa

Adverse reactions of L-asparaginase

Marcela Soria 

Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, CABA, Argentina.

marcela.e.soria@gmail.com



LLA PEDIÁTRICA.
COMPLICACIONES
Y EFECTOS
ADVERSOS CON
DIFERENTES
ESTRATEGIAS
TERAPÉUTICAS

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{as} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 142-152
Diciembre 2024

Palabras claves: Asparaginasa, hipersensibilidad, pancreatitis, trombosis.

Keywords: Asparaginase, hypersensitivity, pancreatitis, thrombosis.

Resumen

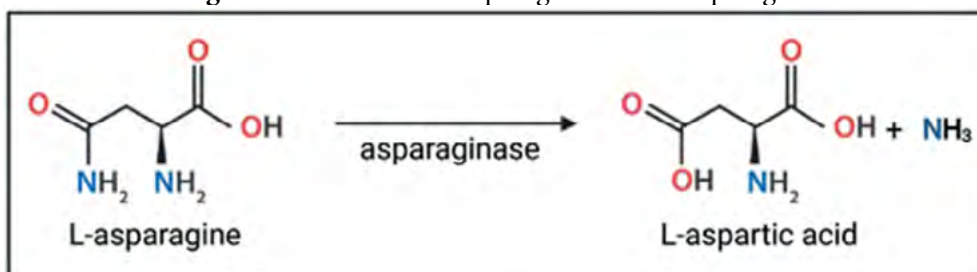
La Asparaginasa es una droga fundamental en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Es una enzima que depleciona de asparagina y en blastos produce la muerte celular. Su toxicidad está relacionada con la hipersensibilidad, limitación más relevante para completar el plan de tratamiento. En protocolos de LLA que utilizan Peg-Asparaginasa en primera línea su incidencia es del 7%. Tanto la inactivación silente como la hipersensibilidad tienen indicación de cambio de formulación. La pancreatitis se presenta entre el 7-10 %, con mayor riesgo en niños mayores de 10 años, puede ocurrir dentro de las 4

semanas posterior a la dosis de Peg-Asparaginasa. Si la misma fue grado 2 o 3 no se recomienda la re-exposición a Asparaginasa. La incidencia de eventos trombóticos es de 5%, es más frecuente en inducción y la mitad de los mismos ocurre en SNC, una vez iniciado el tratamiento con anticoagulación, si el paciente está clínicamente en condiciones se puede continuar el tratamiento con Asparaginasa

Introducción

La Asparaginasa es una enzima, derivada de la *Escherichia Coli* que actúa por hidrólisis sobre la asparagina produciendo ácido aspártico y amoníaco (Figura1).

Figura 1. Hidrólisis de Asparaginasa sobre asparagina



Es utilizada desde 1960 en neoplasias malignas hematológicas. La asparagina es un aminoácido esencial para la síntesis de proteínas y crecimiento celular. Las células normales pueden sintetizar asparagina a partir de ácido aspártico, por medio de una enzima llamada asparagina sintetasa. Los blastos no poseen dicha enzima, por lo que requieren de la asparagina extracelular para la síntesis proteica (Figura 2)^(1, 2). La Asparaginasa es una droga fundamental en el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) por su capacidad de producir la muerte celular de blastos, mejorando los resultados de supervivencia en las últimas décadas.

Hay varios tipos de formulaciones de Asparaginasa con el mismo mecanismo de acción:

- Nativas: derivadas de *Escherichia coli* y *Erwinia Chrysanthemi*
- Conjugadas con polietilenglicol (PEG): derivadas de *E. coli* (Peg-Asparaginasa)
- Recombinantes: derivadas de *E. coli*, de *Erwinia* y de *Pseudomonas fluorescens*.

1 - HIPERSENSIBILIDAD E INACTIVACIÓN SILENTE

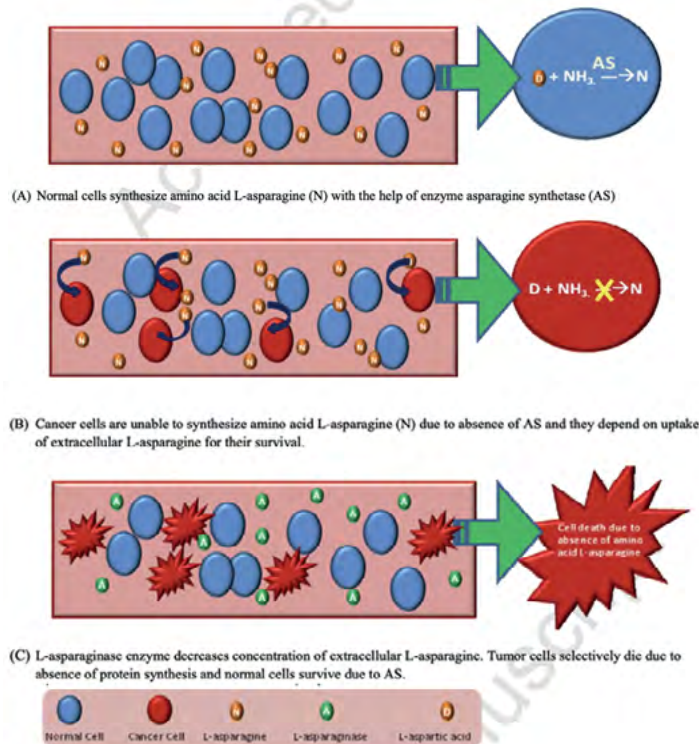
La Asparaginasa es una enzima desconocida para el sistema inmunológico, por lo cual tiene potencial de

inducir una respuesta inmune. Las reacciones de hipersensibilidad representan una limitación importante para completar el plan de tratamiento en niños con LLA. Se ha demostrado que pacientes con LLA que reciben tratamiento insuficiente con Asparaginasa tienen resultados inferiores en comparación con los que reciben tratamiento completo^(5, 6, 7).

¿Cómo se produce la respuesta de hipersensibilidad? Luego de la exposición inicial a Asparaginasa, se desencadena una respuesta inmunitaria primaria, en la cual los linfocitos B circulantes producen inicialmente anticuerpos anti Asparaginasa de tipo IgM de baja afinidad. Las células presentadoras de antígenos (APC) detectan y fagocitan fragmentos de péptidos del fármaco. Posteriormente se realiza su presentación a los linfocitos T Helper (Th) a través de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II^(8,9,10). Finalmente las células Th se activan y las células B producen anticuerpos anti Asparaginasa de mayor afinidad, de tipo IgE e IgG⁽¹⁰⁾. Una subpoblación de las células B madura se convertirá en células plasmáticas, de vida media más larga, la cual será responsable de la formación de anticuerpos (Figura 3)⁽⁹⁾.

La re-exposición a Asparaginasa activa las células plasmáticas y células B de memoria las cuales

Figura 2. Mecanismo de acción de asparaginasa y asparagina sintetasa en células normales y blastos.



forman anticuerpos anti Asparaginasa más rápidamente que durante la respuesta inmune primaria.

Los anticuerpos anti IgE se unen a las células que expresan el receptor FcεRI de mastocitos y basófilos, dando como resultado la liberación de histamina y los síntomas de hipersensibilidad⁽¹¹⁾.

Los anticuerpos IgG pueden crear complejos inmunes con el antígeno, uniéndose a los receptores Fcγ de neutrófilos, macrófagos, basófilos y mastocitos, induciendo a la fagocitosis. Esto podría explicar la rápida depuración de Asparaginasa y la reducción significativa de su actividad⁽¹²⁾. Se ha demostrado que los pacientes con hipersensibilidad tienen niveles elevados de IgG, específicamente IgG1, IgG 3 e IgG4, correlacionando los mismos con la inactivación de la Asparaginasa (Figura 4)^(1,9).

La incidencia de hipersensibilidad reportada varía entre 10-30% para Asparaginasa derivada de E. Coli nativa⁽¹³⁾, 3-24% para Peg-Asparaginasa⁽¹⁴⁾ y 3-37% para Erwinia, siendo la hipersensibilidad una de las causas más frecuentes de interrupción de la terapia con Asparaginasa.

La mayoría de los protocolos actuales de LLA pediátrica utilizan Peg-Asparaginasa. La unión de

polietilenglicol (PEG) a la Asparaginasa de E. Coli nativa aumenta la vida media y disminuye la inmunogenicidad de la Asparaginasa⁽⁸⁾. La incidencia de hipersensibilidad a la Peg-Asparaginasa es menor cuando es usada en primera línea^(15,16,17). Un metanálisis de hipersensibilidad, basado en datos del grupo de Ponte di Legno Toxicity Working Group (PTWG), estima una incidencia del 2% (IC 95% 1%- 3%) durante la inducción y del 8% (IC95%: 5%- 11%) post inducción⁽¹⁸⁾.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir después de la primera dosis de Asparaginasa, pero el riesgo aumenta con administraciones posteriores, particularmente durante la consolidación y reinducción⁽¹⁹⁾. Entre el 20 y el 25 % de los pacientes experimentan reacciones de hipersensibilidad adicionales después del cambio de formulación de Asparaginasa, lo que permite que más del 90 % de los pacientes completen el régimen.

La premedicación con antihistamínicos y/o corticoides estabilizan los mastocitos pero no previene la inactivación de la Asparaginasa mediada por anticuerpos^(8,9) (Figura 5). Este es el motivo por el cual actualmente no se recomienda la premedicación.

Figura 4. Respuesta inmune secundaria, luego de la re-exposición de Asparaginasa.

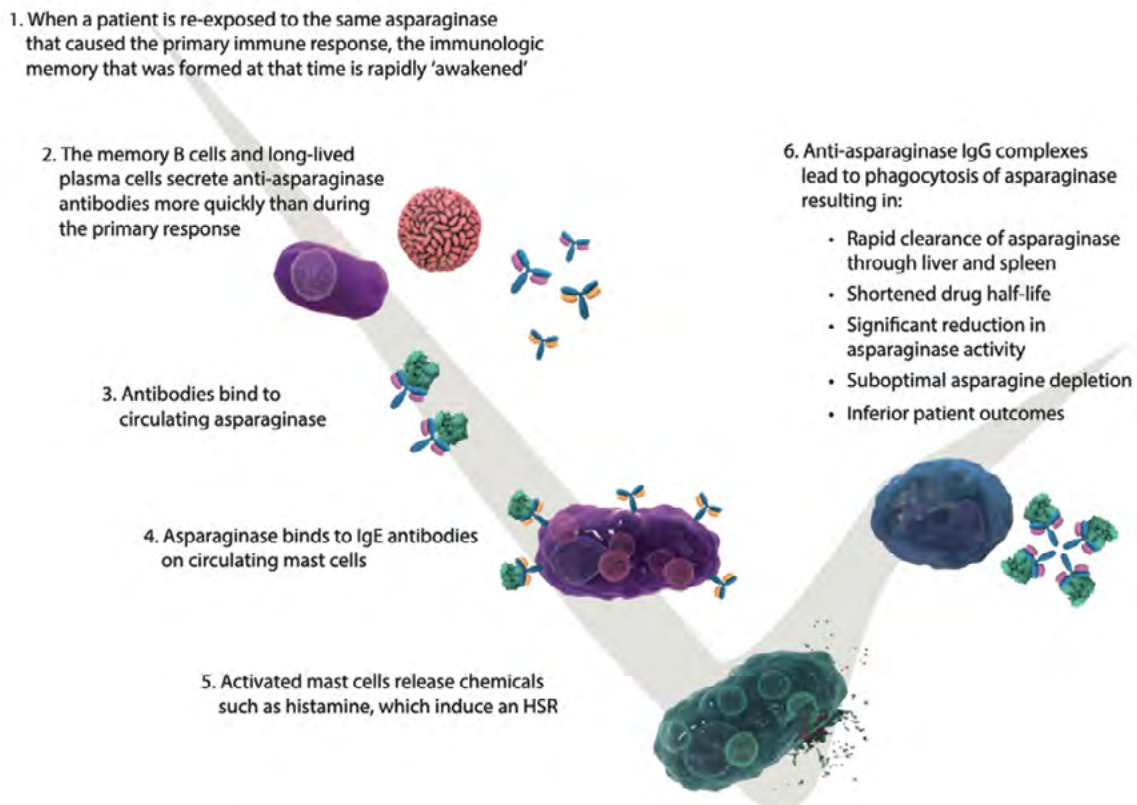


Figura 5. Premedicación con corticoides y antihistamínicos no previene la producción de anticuerpos.

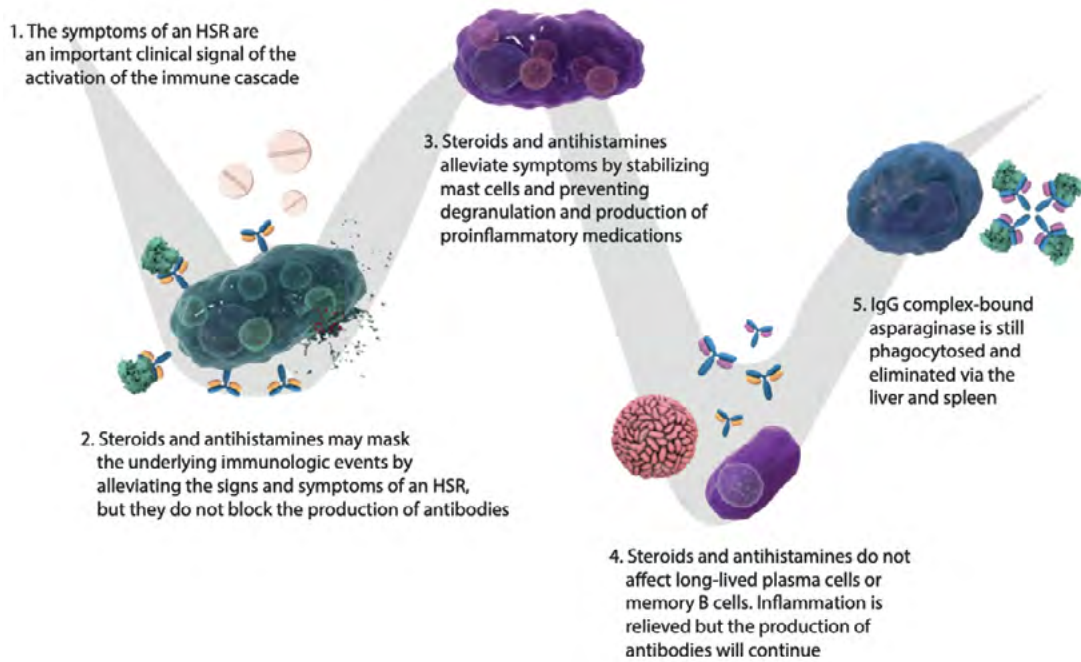


Figura 6. AIEOP BFM. Incidencia acumulada de hipersensibilidad en pacientes riesgo estándar, intermedio y alto que randomizan a diferentes dosis de Peg- Asparaginasa

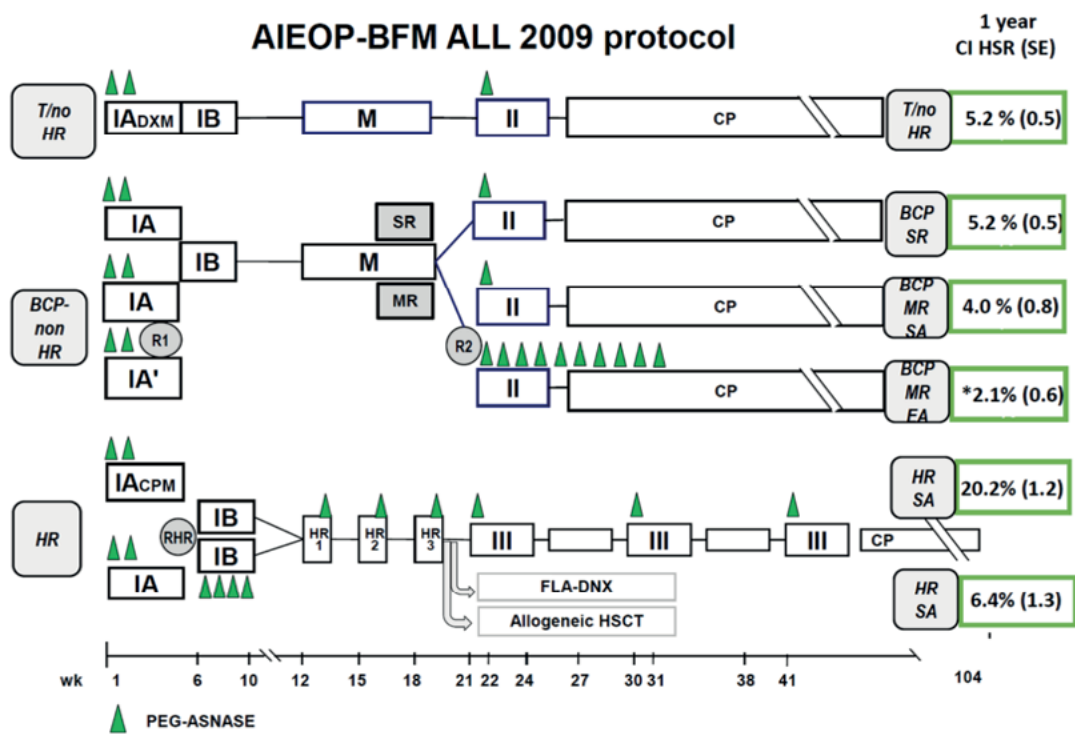


Figure 1. Outline of the AIEOP-BFM ALL 2009 study including the 3 randomized studies planned for all patients (R1), for MR patients (R2), and for HR patients (RHR). Each triangle represents 1 PEG-ASNase dose. The 1-y CI-HSR (right section of the figure) is reported for each 1 of the 6 subgroups (T-no-HR; BCP-ALL-SR; BCP-ALL-MR-SA; BCP-ALL-MR-EA; HR-SA; HR-EA). IA: Protocol IA – induction; IA': Protocol IA' – induction, including 2 doses of daunomycin (4 doses in the regular Protocol IA). IB: Protocol IB – consolidation; M: Protocol M – extracompartment therapy; Blocks: intensive polychemotherapy blocks - intensification; II and III: Protocols II and III – reinductions. *only patients receiving the 9 additional PEG-ASNase doses. BCP = B-cell precursor; CP = continuation phase; CPM = cyclophosphamide; D = dexamethasone; EA = experimental arm; FLA-DNX = block with fludarabine, cytarabine and liposomal daunomycin; HR = high risk; HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; HSR = hypersensitivity reaction; MR = medium risk; PEG-ASNase = Peg-asparaginase; SA = standard arm; SR = standard risk.

Tabla 1. Clasificación de los Criterios para Eventos Adversos v4.03 (CTCAE)

En un estudio realizado en el grupo BFM con 6136 niños con LLA, tratados con el protocolo AIEOP-BFM ALL 2009 con PEG-Asparaginasa, reportaron una incidencia acumulada (IA) de hipersensibilidad en todo el grupo de 7,7 %.

En los pacientes de alto riesgo que recibieron 8 dosis de Peg-Asparaginasa en 4 exposiciones se observó la tasa más alta de hipersensibilidad 20,2 %. En este grupo no se administró ninguna dosis de Peg-Asparaginasa durante el protocolo Ib y la mayoría de las hipersensibilidades se produjeron durante la intensificación y HR2 (9,7 %), similar al estudio BFM-ALL 2000. Por el contrario, los pacientes aleatorizados para recibir 12 dosis totales de Peg-Asparaginasa y 3 exposiciones con una dosificación más continua mostraron una tasa de hipersensibilidad del 6,3% (con 1,9% en intensificación), similar a la tasa de pacientes no alto riesgo (Figura6)⁽²⁴⁾.

Éstos hallazgos sugieren que una exposición continua a varias dosis de Peg-Asparaginasa reduce el riesgo de desarrollar hipersensibilidad, probablemente debido a la disminución en la producción de anticuerpos⁽¹⁸⁾.

¿Qué estudios de laboratorio realizar?

A lo largo de los años se han intentado realizar distintas mediciones relacionadas con Asparaginasa. En 2016 se publicó un consenso de expertos con recomendaciones para el manejo de hipersensibilidad a Asparaginasa⁽⁸⁾. Las determinaciones evaluadas fueron:

1. Medición de la asparagina: Resultó difícil ya que el metabolismo de la asparagina es rápido en presencia de Asparaginasa, la muestra debe recolectarse en agua fría y centrifugarse. Debe extraerse suero para realizar desproteínización y acidificación para inhibir la reacción lo cual lleva entre 5 y 15 minutos.
2. Medición de Anticuerpos: Tiene baja especificidad para predecir la inactivación, si se compara con la medición de la actividad de la Asparaginasa. Pueden ser positivos sin clínica o inactivación de la asparagina. El desarrollo de anticuerpos anti Asparaginasa no siempre resulta en reacción alérgica. No hay pruebas comercialmente validadas.
3. Actividad de Asparaginasa: mide el nivel de actividad enzimática adecuado para producir el agotamiento completo de asparagina, cuyo valor

es $\geq 0,1$ UI/ml o 100 UI/l. El momento en que se realiza la medición depende del tipo de Asparaginasa que haya recibido el paciente. Si recibió Peg-Asparaginasa se realiza 14 días después de la administración. Si recibió E. Coli nativa o Erwinia, antes de la siguiente dosis administrada.

Por lo tanto, en la actualidad se recomienda la medición de la actividad de Asparaginasa como prueba de laboratorio.

¿Cómo relacionamos la clínica y el laboratorio?

Teniendo en cuenta la clínica de hipersensibilidad y las determinaciones de laboratorio, el Consenso Ponte di Legno Toxicity Working Group propone la siguiente clasificación⁽²⁰⁾:

1. **INACTIVACIÓN SILENTE:** ausencia de clínica de hipersensibilidad y laboratorio SIN actividad de Asparaginasa. La actividad de Asparaginasa debe ser $< 0,1$ UI/ml o 100 UI/l en 2 determinaciones, si recibió Peg-Asparaginasa al día + 7 y +14.

Recomendación: cambio de formulación de Asparaginasa⁽⁸⁾.

2. **HIPERSENSIBILIDAD:** presencia de clínica de hipersensibilidad (Tabla 1) y laboratorio SIN actividad de Asparaginasa.

Recomendación⁽⁸⁾:

- Grado 1: se debe realizar monitoreo de la actividad de Asparaginasa al día +7 de la dosis (si recibió Peg-Asparaginasa),
 - o Si el nivel no es detectable, rotar a Erwinia.
 - o Si el nivel es detectable, repetir la actividad al día +14. Si el nivel es mayor a 0,1 UI/ml se puede administrar con precaución una dosis posterior de Peg-Asparaginasa. Si es inferior a 0,1 UI/ml, rotar a Erwinia.
- Grado 2 o más, rotar a otra formulación, sin necesidad de realizar niveles de actividad de Asparaginasa.

3. **REACCIÓN INFUSIONAL:** Clínica similar a hipersensibilidad y laboratorio CON actividad de Asparaginasa.

Es una reacción que simula ser una reacción de hipersensibilidad, puede presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, mareo, letargo y erupción cutánea, generalmente leves y de corta duración. NO es una reacción inmune. Las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad y reacción a la infusión

para reacciones alérgicas y anafilaxia⁽⁸⁾.

Definición reacción alérgica: Trastorno caracterizado por una respuesta adversa local o general a la exposición a un alérgeno.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 1: Enrojecimiento o erupción transitorios, fiebre medicamentosa <38 C; intervención no indicada.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2: Reacción alérgica que requiere intervención o interrupción de la infusión; responde rápidamente al tratamiento sintomático (antihistamínicos, AINE). Medicamentos profilácticos indicados durante menos de 24 horas
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3: Reacción alérgica prolongada (no responde rápidamente a la medicación sintomática o interrupción de la infusión); recurrencia de los síntomas después de una mejoría inicial; hospitalización
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales; Se indica una intervención urgente
Definición de anafilaxia: trastorno caracterizado por una reacción inflamatoria aguda resultante de la liberación de histamina que provoca una respuesta inmune de hipersensibilidad. Clínicamente, se presenta con dificultad respiratoria, mareos, hipotensión, cianosis y pérdida de la conciencia y puede provocar la muerte.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3: Broncoespasmo sintomático, con o sin urticaria edema, angioedema, hipotensión que requiere intervención parenteral.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4: Consecuencias potencialmente mortales; se indica una intervención urgente.

se superponen. Esta reacción está relacionada con el AUMENTO DE AMONIO. Generalmente se resuelve una vez finalizada la infusión y se presenta después de la exposición inicial a la Asparaginasa. Los pacientes que presentan reacción infusional pueden continuar el mismo tratamiento con Asparaginasa, reiniciándose a menor velocidad de infusión.

2 - PANCREATITIS

La pancreatitis aguda se produce por la activación precoz del tripsinógeno a tripsina en los acinos pancreáticos, dando como resultado la destrucción de células acinares, inflamación local y autodigestión pancreática (Figura 7)⁽²⁵⁾.

La Asparaginasa depleciona de asparagina e interfiere en la síntesis de proteínas pancreáticas. Se desconoce el mecanismo directo relacionado con la fisiopatología, pero el aumento del calcio intracelular podría estar involucrado en el mismo. La Asparaginasa actúa sobre el receptor PAR2, provocando entrada del calcio extracelular y salida desde los depósitos intracelulares. El aumento sostenido de calcio intracelular reduce la formación de ATP y provoca activación del tripsinógeno (Figura 8)⁽²⁶⁾. Se demostró que el bloqueo del canal de calcio GSK-7975 disminuye la entrada de calcio inducida por Asparaginasa y así disminuye la necrosis tisular secundaria a la misma⁽²⁶⁾.

El diagnóstico de pancreatitis aguda requiere 2 de 3 criterios, los cuales deben presentarse dentro de las 4 semanas posteriores a la administración de Peg- Asparaginasa⁽²⁷⁾

1. Dolor abdominal
2. Amilasa o lipasa séricas aumentadas 3 veces o más con respecto al límite superior normal
3. Ecografía, TC o RMN compatible con pancreatitis (según los criterios de consenso internacional de Ponte di Legno)⁽²⁰⁾

Dana-Farber pública en el 2009 un trabajo con 403 niños con LLA tratados entre 1987 y 2003, la incidencia de pancreatitis fue 7%, el grupo entre 10 a 18 años tuvo 2,4 veces más riesgo de padecerla. Es más frecuente en las 4 semanas posteriores a la primera dosis de Asparaginasa. El 57% de los re-expuestos tuvieron otro episodio de pancreatitis⁽²⁸⁾.

El grupo de NOPHO publica los resultados del protocolo ALL 2008 que incluye 2448 pacientes entre 1 y 45 años. La incidencia acumulada según edad fue: 0-9,9 años: 7.0% (IC 95% 5.4 - 8.6), 10,0-17,9 años: 10.1% IC (95% 7.0 - 13.3) y 18,0- 45,9 años: 11.0% (IC 95% 7.1 - 14.9) (p = .03). En concordancia con lo publicado anteriormente, la mayor incidencia de pancreatitis se dio en el grupo mayor de 10 años, pero cuando se analiza la incidencia por edad en el grupo de menores de 5 años se observa que entre 1.0- 4.9 años disminuye a 5.4% IC (95% 3.2 - 7.5), entre 5.0-8.9 años es 10.2% (IC 95%, 7.2 - 13.1), entre 9.0-16.9 años 10.4% (IC 95%I, 7.3 -13.4) y entre 17.0-45.9 años 11.3% (IC 95%, 7.6-14.9) (p. 001). Este trabajo demuestra que la incidencia de pancreatitis es menor en niños menores de 5 años. El grupo entre 5 y 10 años tiene una incidencia similar a los mayores de 10 años.

Figura 7. Fisiopatología de la pancreatitis

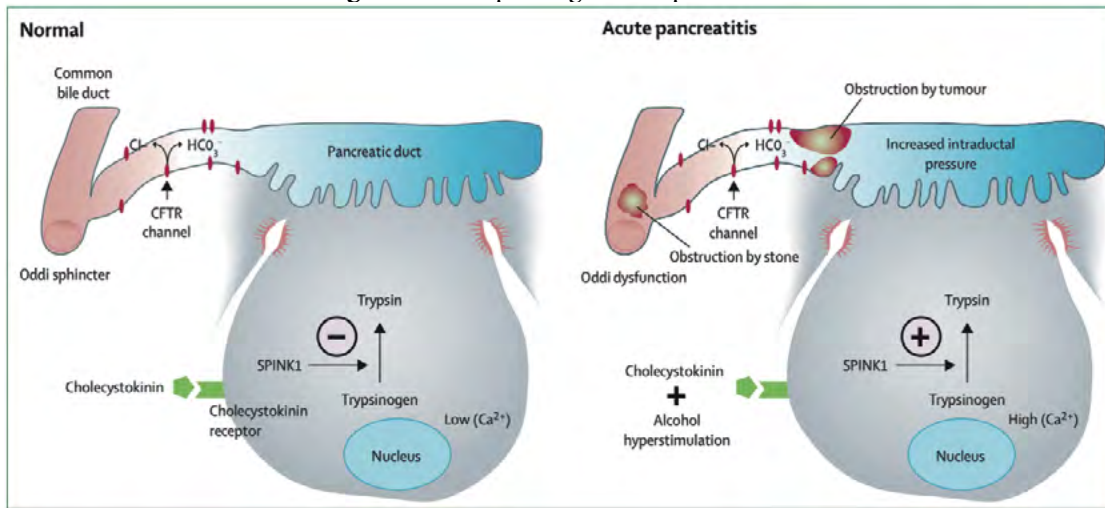
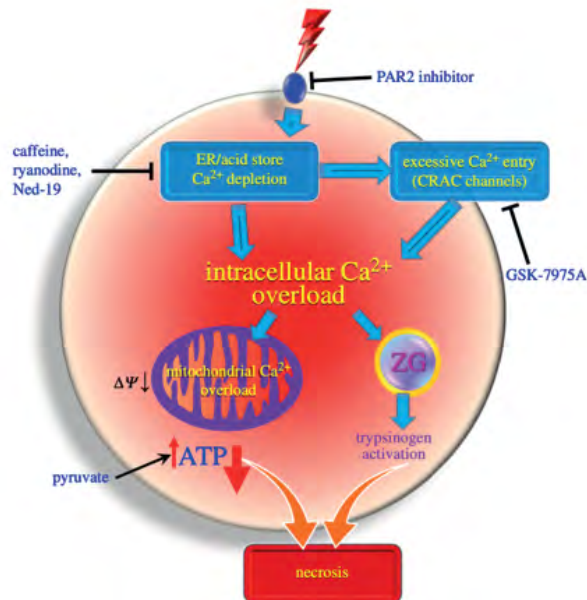


Figura 8. Esquema que ilustra los efectos de Asparaginasa sobre los acinos pancreáticos y los mecanismos relacionados con el aumento del calcio intracelular.



Con respecto a la severidad, define a la pancreatitis en:

- Grado 1: síntomas y aumento de enzimas que duran menos de 72 horas
- Grado 2: síntomas y/o enzimas elevadas más 72 horas o pancreatitis hemorrágica, absceso pancreático o pseudoquiste
- Grado 3: fallece

Las complicaciones relacionadas con pancreatitis aumentaron 7 veces en adolescentes de 9,0 a 16,9 años en comparación con niños menores de 5 años⁽²⁹⁾. Es un grupo vulnerable, se desconocen las razones, pero se piensa que los cambios en las

hormonas sexuales pueden dar lugar a mayor resistencia a la insulina y síndrome metabólico, asociado con dislipidemia y disminución de la capacidad antioxidante. El estrés oxidativo y la inflamación participarán en la patogénesis de la pancreatitis y en el desarrollo de complicaciones.

El 40 % de los pacientes re-expuestos a Asparaginasa desarrollaron un segundo evento de pancreatitis aguda y el 40% de ellos es grave. Por lo tanto la re-exposición a Asparaginasa sólo debería realizarse en pacientes que presentaron pancreatitis grado 1. Pacientes que tuvieron síntomas y/o enzimas elevadas

más de 72 horas o pancreatitis hemorrágica, absceso pancreático o pseudoquiste NO DEBEN RE EXPONERSE a ASPARAGINASA.

3 - TROMBOSIS

Se describen varios factores de riesgo para eventos tromboticos en pacientes con LLA. Los mismos están vinculados con: el estado procoagulante de la enfermedad, la presencia de catéter venoso central, infecciones, reposo, obesidad y el tratamiento relacionado con Asparaginasa, corticoides y la trombofilia hereditaria (Figura 9)⁽³⁰⁾.

La administración de Asparaginasa se ha asociado con disminución en los niveles de factores procoagulantes (FV, FVII, FVIII, FIX, FX y FX I), fibrinógeno, plasminógeno y de inhibidores de la coagulación (proteína C, proteína S y antitrombina), lo que resulta en una disminución de la inhibición y mayor generación de trombina con balance final procoagulante⁽³¹⁾.

La asociación con corticoides produciría inhibición

de la fibrinólisis con aumento en los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)^(31,32).

En un metaanálisis de 17 estudios retrospectivos la tasa de trombosis en pacientes con LLA fue 5,2% (IC 95%: 4,2-6,4). La mayoría de los eventos ocurrió en inducción. El 53,8% fue en SNC y el 42,8% en otros sitios. Las dosis más bajas de Asparaginasa, pero administradas durante períodos más prolongados se asociaron con mayor incidencia de trombosis⁽³³⁾.

En un estudio realizado en el grupo BFM que incluyó 300 pacientes y el COALL 120 pacientes, la incidencia de trombosis venosa sintomática fue de 11,6% en los pacientes del grupo BFM y 2,5% en el grupo COALL. La diferencia estuvo dada en el tratamiento, ya que los niños que recibieron protocolo COALL no recibieron Asparaginasa durante la inducción y si lo hicieron los pacientes del grupo BFM. Al realizar un modelo de regresión logística incluyendo edad, factores de riesgo protrombotico, vía venosa central y protocolos de tratamiento se

Figura 9. Factores de riesgo relacionados a trombosis en niños y adultos jóvenes con LLA

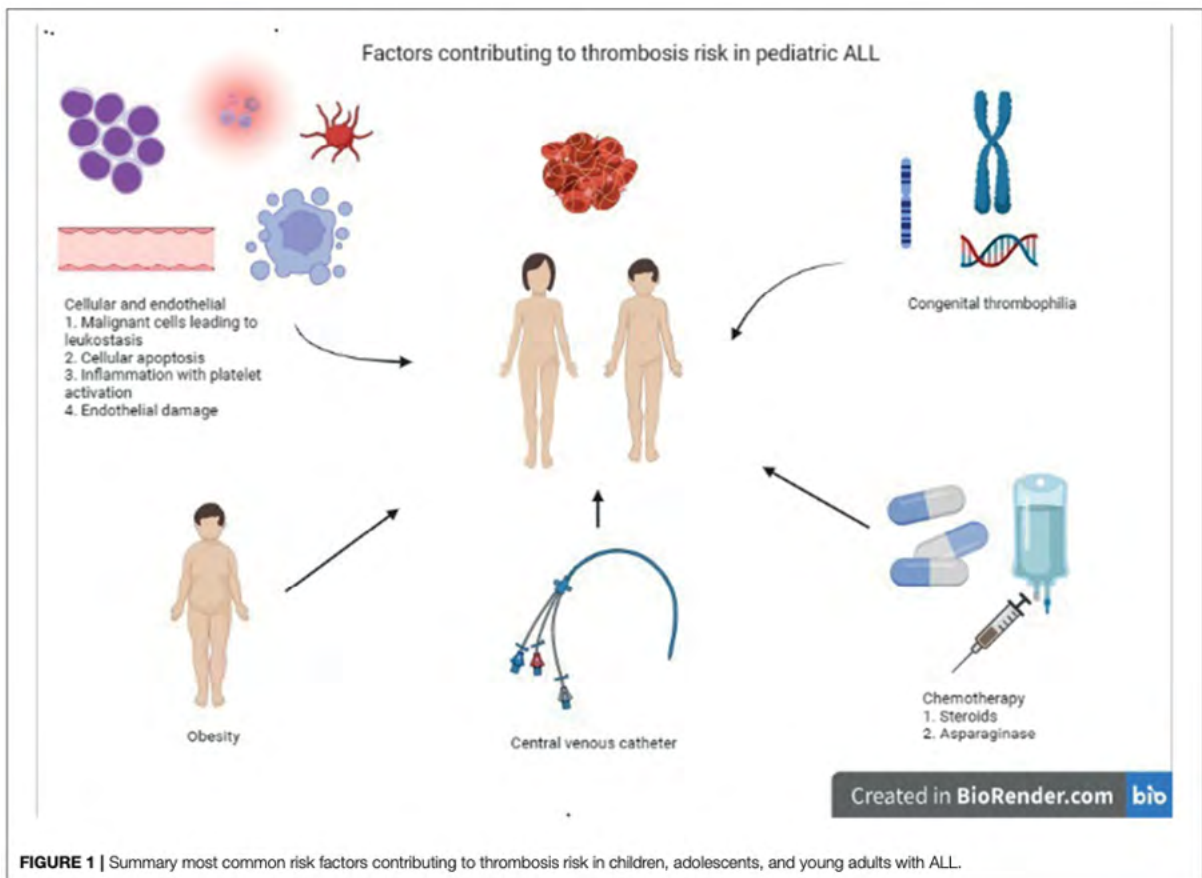


FIGURE 1 | Summary most common risk factors contributing to thrombosis risk in children, adolescents, and young adults with ALL.

encontró que sólo la administración concomitante de Asparaginasa y recibir prednisona aumentaba 34 veces las chances de tener un evento trombotico en presencia de otro factor de riesgo (IC 95 %: 4,39 – 271,42); p:0,0008⁽³⁴⁾.

Se han realizado diferentes estudios para evaluar si la profilaxis de trombosis venosa durante el tratamiento de LLA, en las fases de mayor riesgo, como la inducción era recomendada. Hasta la fecha no hay estudios que demuestran que los pacientes se beneficien con dicha terapéutica (Tabla 2)⁽³⁵⁾.

Conclusiones

La Asparaginasa es una droga que disminuye la síntesis de proteínas por depleción de asparagina lo cual explica sus efectos adversos.

La incidencia de eventos tromboticos es de 5%, es

más frecuente en inducción y la mitad de los mismos ocurre en SNC. Por lo tanto, ante un paciente con LLA, en tratamiento con corticoides y Asparaginasa, que presenta cefalea, déficit neurológico o convulsiones, una vez descartado el sangrado, nos debe alertar a pensar en trombosis de seno venoso, para lo cual es necesario realizar angioRMN con angio con tiempo venoso. Si se confirma el diagnóstico de trombosis el paciente debe recibir anticoagulación y cuando clínicamente esté en condiciones podrá continuar el tratamiento con Asparaginasa. No debemos olvidar además, como diagnóstico diferencial la leucoencefalopatía posterior reversible.

La incidencia de pancreatitis aguda es del 7-10 %, tienen mayor riesgo los niños mayores de 10 años, puede darse dentro de las 4 semanas posterior a la dosis de Peg-Asparaginasa. Si la misma fue grado 2 o 3 no

Tabla 2. Estudios y resultados de prevención de eventos tromboticos en niños con LLA y otros diagnósticos oncológicos

Study	Population	Intervention	Outcome
Hongo et al. (89)	<ul style="list-style-type: none"> Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-97 protocol (n = 127) Multicenter retrospective survey 	<ul style="list-style-type: none"> Forty-eight patients (38%) received AT III concentrate A greater percentage of patients in the AT III-supplement group received FFP 	<ul style="list-style-type: none"> Clinically relevant hemostatic complications: (1.6%; 2/127), one ICH, one stroke Prophylactic administration of AT III concentrate or FFP: no difference in VTE prevention
Mitchell et al. (20)	<ul style="list-style-type: none"> Pediatric randomized controlled AT replacement in children with ALL undergoing asp therapy induction therapy 	<ul style="list-style-type: none"> AT replacement if AT < 30 U/L Radiological imaging used: bilateral venography, ultrasound venous Doppler, echocardiogram, and MRI 	<ul style="list-style-type: none"> VTE was present in 7 of 25 patients treated with AT (28%; 95% CI 12.1–49.4%) vs. 22 of 60 patients (36.7%; 95% CI 24.4–48.8%)
Ruud et al. (90)	<ul style="list-style-type: none"> Randomized, controlled study for the prevention of CVC-associated VTE in children with newly diagnosed malignancies and CVC placed in the jugular vein 	<ul style="list-style-type: none"> Low dose warfarin with an INR goal of 1.3–1.9 in 31 patients compared to a standard of care control 42 patients 	<ul style="list-style-type: none"> CVC associated thrombosis was no different among the study arms (VTE warfarin arm 48% vs. 36% in the control arm).
Meister et al. (91)	<ul style="list-style-type: none"> Prospective study combined LMWH prophylaxis (1 mg/kg/day) and AT supplementation vs. AT alone (with a non-contemporaneous control). 112 children with newly diagnosed ALL treated according to the BFM 95/2000 protocols with the use of E. coli asp 	<ul style="list-style-type: none"> AT levels > 50% with replacement therapy during induction therapy. 	<ul style="list-style-type: none"> Symptomatic VTE developed in 12.7% of the children that did receive AT prophylaxis (n = 71; 95% CI 6.0–22.7) vs. no VTE with LMWH/AT prophylaxis (n = 41, 95% CI 0.0–8.6 p < 0.05).
Sibai et al. (85)	<ul style="list-style-type: none"> Single center retrospective cohort study of Philadelphia-negative ALL receiving asparaginase based intensification 125 children (2011–2017) compared to a historical control (n = 99) 	<ul style="list-style-type: none"> Pharmacologic prophylaxis with LMWH 	<ul style="list-style-type: none"> 17 children developed VTE (13.6%) pharmacologic prophylaxis group while 27 VTE events occurred (27.3%) in the control arm (OR 0.42 95% CI 0.21–0.83).
Greiner et al. (92)	<ul style="list-style-type: none"> THROMBOTECT Prospective randomized trial comparing efficacy and safety of antithrombotic therapy in the leukemia trials ALL BFM 2000 and AIEOP-BFM ALL 2009. Patients with newly diagnosed ALL ages 1–18 y (n = 949) 	<ul style="list-style-type: none"> Patients randomized to receive low dose unfractionated heparin (2 U/kg/hr), prophylactic LMWH (enoxaparin) or AT replacement during induction therapy 	<ul style="list-style-type: none"> VTE 42 patients (4.4%). Unfractionated heparin group had higher risk TE (8.0%) compared with those randomized to enoxaparin (3.5% p = 0.011) or AT (1.9% p < 0.001). Major hemorrhage occurred in eight patients without differences among treatment arms. 5-year EFS 80.7 ± 2.2% AT arm compared to 85.9 ± 2.0% in the enoxaparin group (p = 0.10).
O'Brien et al. (93)	<ul style="list-style-type: none"> PREVAPIX-ALL Open label randomized controlled trial in VTE prevention in children with ALL and LLy and the presence of a CVC, using a DOAC (apixaban) during asparaginase containing induction therapy. Ages 1–18 years old treated with PEG-asparaginase during induction therapy and presence of a CVC 	<ul style="list-style-type: none"> Apixaban prophylactic doses compared to SOC 	<ul style="list-style-type: none"> Study completed randomization and accrual-awaiting publication of results

AT, antithrombin; VTE, venous thromboembolism; Asp, asparaginase; DOAC, direct oral anticoagulant; MRI, magnetic resonance imaging; FFP, Fresh frozen plasma; ICH, intracranial hemorrhage; SOC, standard of care.

se recomienda la re-exposición a Asparaginasa. La incidencia de hipersensibilidad varía según el tipo de Asparaginasa, en protocolos de LLA que utilizan Peg-Asparaginasa en primera línea es de 2 % en inducción y 8% post inducción. Los pacientes con inactivación silente son los pacientes que no

presentan clínica de hipersensibilidad, pero tienen actividad de Asparaginasa menor a 100 UI/l. Los pacientes con hipersensibilidad son los que presentan clínica de hipersensibilidad y actividad de Asparaginasa menor a 100 UI/l. En ambos casos se recomienda cambio de formulación de Asparaginasa.

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

References

- Müller, H. J. & Boos, J. Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol* 28, 97–113 (1998).
- Shrivastava, A. et al. Recent developments in L-asparaginase discovery and its potential as anticancer agent. *Crit Rev Oncol Hematol* 100, 1–10 (2016).
- Rizzari, C. et al. Optimizing asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Oncol* 25 Suppl 1, S1–9 (2013).
- Pieters, R. et al. L-asparaginase treatment in acute lymphoblastic leukemia: a focus on Erwinia asparaginase. *Cancer* 117, 238–249 (2011).
- Silverman, L. B. et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 97, 1211–1218 (2001).
- Vrooman, L. M. et al. Postinduction dexamethasone and individualized dosing of Escherichia Coli L-asparaginase each improve outcome of children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia: results from a randomized study--Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 00-01. *J Clin Oncol* 31, 1202–1210 (2013).
- Panosyan, E. H. et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961. *J Pediatr Hematol Oncol* 26, 217–226 (2004).
- van der Sluis, I. M. et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 101, 279–285 (2016).
- Burke, M. J. & Zalewska-Szewczyk, B. Hypersensitivity reactions to asparaginase therapy in acute lymphoblastic leukemia: immunology and clinical consequences. *Future Oncol* 18, 1285–1299 (2022).
- Leach, M. W. et al. Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. *Toxicol Pathol* 42, 293–300 (2014).
- Rathod, S., Ramsey, M., Relling, M. V., Finkelman, F. D. & Fernandez, C. A. Hypersensitivity reactions to asparaginase in mice are mediated by anti-asparaginase IgE and IgG and the immunoglobulin receptors FcεRI and FcγRIII. *Haematologica* 104, 319–329 (2019).
- Nimmerjahn, F. & Ravetch, J. V. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 8, 34–47 (2008).
- Müller, H. J. et al. Pharmacokinetics of native Escherichia coli asparaginase (Asparaginase medac) and hypersensitivity reactions in ALL-BFM 95 reinduction treatment. *Br J Haematol* 114, 794–799 (2001).
- Avramis, V. I. et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 99, 1986–1994 (2002).
- Albertsen, B. K. et al. Intermittent Versus Continuous PEG-Asparaginase to Reduce Asparaginase-Associated Toxicities: A NOPHO ALL2008 Randomized Study. *J Clin Oncol* 37, 1638–1646 (2019).
- Place, A. E. et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native Escherichia coli L-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16, 1677–1690 (2015).
- Burke, M. J. et al. Severe pegaspargase hypersensitivity reaction rates (grade ≥3) with intravenous infusion vs. intramuscular injection: analysis of 54,280 doses administered to 16,534 patients on children's oncology group (COG) clinical trials. *Leuk Lymphoma* 59, 1624–1633 (2018).
- Brigitha, L. J. et al. Hypersensitivity to Pegylated E.coli

- asparaginase as first-line treatment in contemporary paediatric acute lymphoblastic leukaemia protocols: a meta-analysis of the Ponte di Legno Toxicity working group. *Eur J Cancer* 162, 65–75 (2022).
19. Zalewska-Szewczyk, B. et al. The anti-asparagines antibodies correlate with L-asparagines activity and may affect clinical outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 48, 931–936 (2007).
 20. Schmiegelow, K. et al. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol* 17, e231–e239 (2016).
 21. Gupta, S. et al. Impact of Asparaginase Discontinuation on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 38, 1897–1905 (2020).
 22. Gottschalk Højfeldt, S. et al. Relapse risk following truncation of pegylated asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 137, 2373–2382 (2021).
 23. Menig, S. et al. Lack of benefit from premedication for pegylated asparaginase during pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma therapy: A side-by-side comparison. *Pediatr Blood Cancer* 71, e30716 (2024).
 24. Rizzari, C. et al. Incidence and Characteristics of Hypersensitivity Reactions to PEG-asparaginase Observed in 6136 Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled in the AIEOP-BFM ALL 2009 Study Protocol. *Hemasphere* 7, e893 (2023).
 25. Frossard, J.-L., Steer, M. L. & Pastor, C. M. Acute pancreatitis. *Lancet* 371, 143–152 (2008).
 26. Peng, S. et al. Calcium and adenosine triphosphate control of cellular pathology: asparaginase-induced pancreatitis elicited via protease-activated receptor 2. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371, (2016).
 27. Tram Henriksen, L. et al. Prolonged first-line PEG-asparaginase treatment in pediatric acute lymphoblastic leukemia in the NOPHO ALL2008 protocol-Pharmacokinetics and antibody formation. *Pediatr Blood Cancer* 64, (2017).
 28. Kearney, S. L. et al. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer* 53, 162–167 (2009).
 29. Rank, C. U. et al. Asparaginase-Associated Pancreatitis in Acute Lymphoblastic Leukemia: Results From the NOPHO ALL2008 Treatment of Patients 1-45 Years of Age. *J Clin Oncol* 38, 145–154 (2020).
 30. Athale, U. H. & Chan, A. K. C. Thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: part I. Epidemiology of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Thromb Res* 111, 125–131 (2003).
 31. Appel, I. M., van Kessel-Bakvis, C., Stigter, R. & Pieters, R. Influence of two different regimens of concomitant treatment with asparaginase and dexamethasone on hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 21, 2377–2380 (2007).
 32. van Zaane, B. et al. Systematic review on the effect of glucocorticoid use on procoagulant, anti-coagulant and fibrinolytic factors. *J Thromb Haemost* 8, 2483–2493 (2010).
 33. Caruso, V. et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 108, 2216–2222 (2006).
 34. Nowak-Göttl, U. et al. Thrombotic events revisited in children with acute lymphoblastic leukemia: impact of concomitant *Escherichia coli* asparaginase/prednisone administration. *Thromb Res* 103, 165–172 (2001).
 35. Rodriguez, V. Thrombosis Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk Factors, Management, and Prevention: Is There Any Role for Pharmacologic Prophylaxis? *Front Pediatr* 10, 828702 (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.

Inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: reconocimiento y manejo de efectos adversos severos

Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia: recognition and management of severe adverse effects

Vanesa G. Giménez 

Servicio de Hematología HIAEP Sor María Ludovica, La Plata; Argentina.

vanemed22@gmail.com



**LLA PEDIÁTRICA.
COMPLICACIONES
Y EFECTOS
ADVERSOS CON
DIFERENTES
ESTRATEGIAS
TERAPÉUTICAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{ta} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 153-165
Diciembre 2024

Palabras claves: blinatumomab,
síndrome de liberación de citoquinas,
neurotoxicidad.

Keywords: blinatumomab,
cytokine release syndrome,
neurotoxicity.

Introducción

Actualmente las tasas de sobrevida a largo plazo de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica se encuentran en ascenso, alcanzando en países desarrollados, el 90%, gracias a los regímenes terapéuticos contemporáneos⁽¹⁾. Sin embargo, el 20% de los pacientes (ptes) continúa siendo refractario a terapia de primera línea o experimenta una recaída, llevando a un pobre pronóstico⁽²⁾. Por lo tanto, es necesaria la exploración de nuevos enfoques de tratamiento para pacientes con LLA recaída/refractaria (R/R) que, eventualmente, beneficiarán a esta población. La intensidad de la quimioterapia convencional ha llegado al límite de la tolerancia ya que, en los últimos protocolos de países desarrollados, la sobrevida global (SG) fue similar. Por lo tanto, las mejoras en el tratamiento de la LLA deben apuntar a mejorar la calidad de vida y reducción de daño a corto y a largo plazo, mediante la incorporación de la inmu-

noterapia⁽³⁾.

La activación del sistema inmune para reconocer y erradicar células tumorales, llamada inmunoterapia, ha sido propuesta como alternativa al tratamiento tradicional contra el cáncer y está siendo explorada en las últimas décadas. Particularmente, la inmunoterapia tuvo un rápido desarrollo en el tratamiento de las neoplasias hematológicas, ya que el sistema inmune desempeña un rol importante en la progresión y recaída de la LLA^(1,3). Las categorías de inmunoterapia aprobadas en LLA pediátrica son: (figura 1)

- Anticuerpos (Ac) monoclonales desnudos: rituximab
- Terapias activadoras de linfocitos T (LT) : anticuerpos biespecíficos (BITE) como el blinatumomab y CAR T-cells (LT activados con receptores de antígeno quimérico)
- Anticuerpos monoclonales conjugados: inotuzumab

Los **Ac monoclonales desnudos**, después de su unión a antígenos (Ag) de superficie, inducen lisis, a través de diferentes mecanismos de citotoxicidad, incluyendo fagocitosis dependiente de complemento y mediada por anticuerpos.

Los **Ac biespecíficos (BITE)** se unen a dos Ag diferentes simultáneamente, uniendo los Ag de las células blanco a células efectoras inmunes (LT, células NK, macrófagos).

Los **Ac monoclonales conjugados** combinan la capacidad de unión dirigida del Ac monoclonal a la capacidad antitumoral de drogas citotóxicas. Una vez que el Ac monoclonal se conjuga con el Ag tumoral, el complejo Ag-Ac es internalizado y el agente citotóxico es llevado al interior de la célula target, resultando en una mayor eficacia terapéutica y menor toxicidad al compartimento celular normal^(4,5).

La caracterización de Ag target posibles es esencial para el desarrollo posterior de nuevos Ac dirigidos. Un Ag ideal debe ser exclusiva y altamente expresado sobre la célula neoplásica, y tiene que tener la capacidad de rápida internalización después de la unión del Ac. Múltiples Ag de superficie han sido identificados como potenciales target en LLA^(4,6).

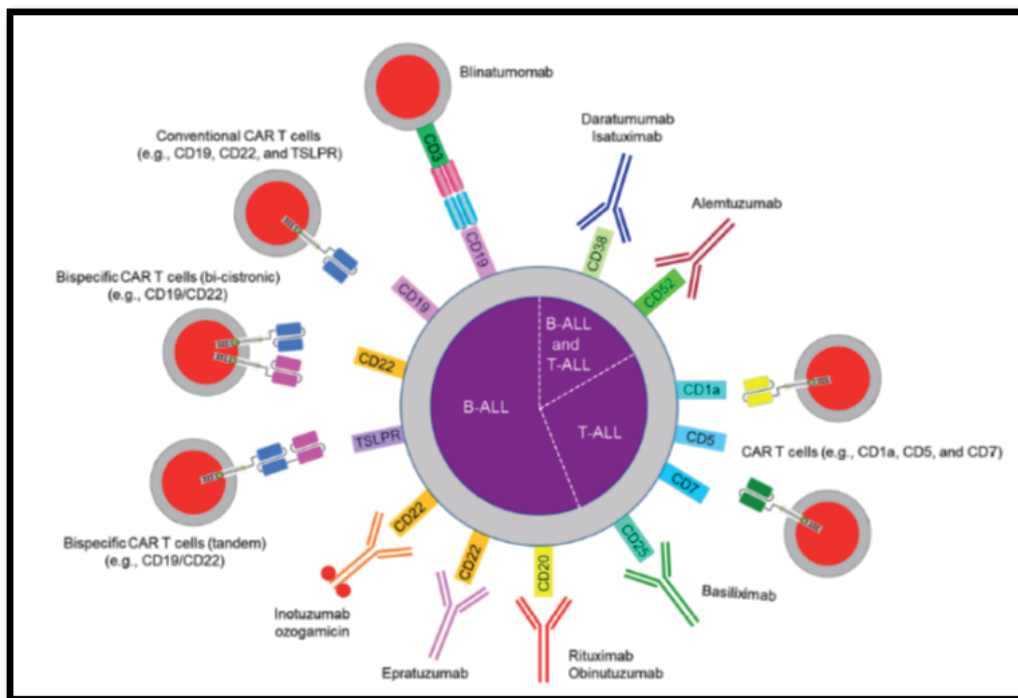
Es importante destacar que dicha citotoxicidad inmunomediada requiere mecanismos efectores funcionales, que pueden ser deficientes en ptes con

LLA. La citotoxicidad de los anticuerpos monoclonales puede aumentar por la unión a fracciones tóxicas, incluidos agentes quimioterapéuticos, toxinas y radioisótopos. Cabe remarcar que dichos reactivos armados con compuestos citotóxicos potentes, no requieren mecanismos de respuesta inmunitaria activa para ejercer su actividad y pueden ser efectivos incluso en ptes con severa inmunodeficiencia⁽⁵⁾.

El **CD19** es expresado en la superficie de los linfocitos B (LB), desde su punto inicial de stem cell hasta la diferenciación terminal a célula plasmática. Es importante destacar que, los LB, mantienen la expresión del CD19 después de su transformación neoplásica, por lo que está presente en la gran mayoría de las neoplasias B malignas, incluyendo el 80% de las LLA-B. Las CAR T cells con especificidad contra CD19 y el blinatumomab, un Ac biespecífico activador de LT que une el CD3 de éstos con los blastos CD19+, han demostrado importante eficacia contra neoplasias malignas B, en fases tempranas de múltiples ensayos clínicos^(4,5,7).

El **CD22** es un miembro de la familia de sialoglicoproteínas de moléculas de adhesión, específico de LB, que regula la supervivencia, activación, proliferación, migración e interacción de éstos con los LT y las células presentadoras de antígenos. Más del 90% de los linfoblastos B expresan CD22, y es rápidamente in-

Figura 1. Inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda³



ternalizado después de su unión al ligando, lo que lo convierte en un target ideal para la entrega de drogas citotóxicas, conjugando a la droga con el anticuerpo. Ejemplos de anti-CD22 son el epratuzumab, con limitada actividad como monoterapia, y el inotuzumab, que se conjuga a un agente citotóxico, que permite aumentar la eficacia clínica^(4,5,8).

El **CD20** es un Ag de linaje específico B, detectado a través de todos los estadios madurativos de los linfocitos B, a excepción de las células plasmáticas y stem cells. Aproximadamente el 30-50% de los linfoblastos B expresan CD20, y su expresión es regulada positivamente por la quimioterapia, convirtiéndolo en un target ideal para inmunoterapia^(4,8). El rituximab es un Ac monoclonal quimérico murino/humano, que exhibe su efecto citotóxico a través de citotoxicidad dependiente de Ac, dependiente de complemento e inducción de apoptosis.

El **CD123** o subunidad alfa del receptor de IL-3, es frecuentemente expresado tanto en blastos y en poblaciones de células progenitoras leucémicas en leucemia mieloide aguda (LMA), como así también en LLA-B y en otros subtipos infrecuentes de leucemias, pero ausente en LLA-T. El CD123 está presente también en las stem cells y células progenitoras. Sin embargo, muestra baja o insignificante expresión en la correspondiente célula benigna. Este patrón de expresión diferencial predefine al CD123, como un atractivo target⁽⁴⁾.

El **CD38** es un receptor transmembrana expresado en los timocitos, LT activados y LB diferenciados terminalmente, pero mínimamente expresado en células mieloides y linfoides normales, lo que lo convierte en un atractivo target, especialmente para LLA-T. El daratumomab, un Ac monoclonal anti-CD38, el cual fue estudiado extensamente y aprobado como primera línea de tratamiento de mieloma múltiple, ha mostrado eficacia pre clínica en modelos de xenoinjerto de LLA-T^(4,9).

La combinación o el reemplazo de la quimioterapia convencional con la inmunoterapia para mejorar las tasas de curación y la calidad de vida de los ptes pediátricos con LLA, ha comenzado a ser papel prioritario en este momento. Sin embargo, la resistencia y las toxicidades asociadas a esta terapia siguen siendo un gran desafío, por lo que esta revisión se focalizará en el reconocimiento y manejo de efectos adversos severos de las inmunoterapias emergentes de la LLA pediátrica.

A. TERAPIAS ACTIVADORAS DE LT

Las estrategias de redireccionamiento del LT han surgido como modalidades terapéuticas prometedoras para el tratamiento de neoplasias hematológicas. En particular, dos de estas terapias, CAR T cells y los Ac biespecíficos, han mostrado sólida eficacia en el tratamiento de LLA⁽¹⁰⁾.

Las **CAR T cells** han revolucionado el manejo de las patologías oncohematológicas, recaídas/refractarias, como mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y LLA. A pesar del notable éxito de las CAR T cells, el lento proceso de ingeniería, que abarca 6-8 semanas aproximadamente, puede hacer que algunos ptes con enfermedad avanzada, no sean elegibles para este tratamiento. Por otro lado, los Ac biespecíficos, como el **blinatumomab**, ofrecen la capacidad de redireccionamiento de las CAR T cells como una terapia lista para su uso, eliminando la problemática de logística y tiempo asociada a las CAR T, sumado a un perfil de toxicidad más favorable^(7,10).

A1. ACTIVIDAD CLÍNICA

El **BLINATUMOMAB** es un Ac biespecífico, monocatenario, murino anti-CD3 y humano anti-CD19, que dirige al LT efector CD3+ a la célula target CD19+. Fue aprobado por FDA en diciembre de 2014, como monoterapia para el tratamiento de LLA-B R/R, o en 1era o 2da remisión completa con enfermedad residual medible (ERM) positiva^(3,4,7). Sin embargo, la primera publicación de blinatumomab data del año 2000⁽¹¹⁾.

Un estudio fase I/II de blinatumomab como único agente en niños con LLA-B R/R y más del 25% de blastos en médula ósea (MO), identificó una dosis gradual de 5 a 15 mcg/m²/d. La tasa de respuesta a la dosis recomendada fue de 39% (52% de aquéllos con ERM negativa). En este trial se registró 24% de pacientes con toxicidad neurológica y 11% con sme de liberación de citoquinas; éste último como resultado de una alta carga tumoral⁽¹²⁾.

El estudio RIALTO evaluó blinatumomab en la misma población R/R, pero incluyendo pacientes con ERM persistente o re-emergente $\geq 0.1\%$, y documentó una menor incidencia de sme de liberación de citoquinas y neurotoxicidad (1.8% y 3.6%, respectivamente). También pudo demostrarse en este estudio, la necesidad de consolidar con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH): sobrevida global (SG) a 1 año con TCPH y sin

TCPH alogénico post blinatumomab: 87% vs 29%, respectivamente⁽¹³⁾.

Después de estas experiencias iniciales con blinatumomab en múltiples estudios de LLA R/R, dos estudios randomizados pusieron a la luz la superioridad (comparado con quimioterapia convencional) de uno o más cursos de blinatumomab como monoterapia como tratamiento de consolidación para primer recaída de LLA. Esto se debió a la mayor actividad antileucémica y menor toxicidad infecciosa que con la quimioterapia estándar^(14,15).

Debido a estos resultados, el blinatumomab se impuso como tratamiento en varios protocolos de recaída de LLA, como consolidación, post inducción. Sin embargo estos resultados no pudieron ser replicados en pacientes con recaída extramedular aislada, ligado a la imposibilidad del blinatumomab para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE)⁽⁷⁾.

Entre los adultos que responden al blinatumomab y experimentan una recaída posterior, el 40 % lo hará en sitios extramedulares, incluidos sitios fuera del SNC. Si bien el tráfico de BiTE puede ser un desafío en estos casos, los factores microambientales del tumor también pueden restringir el reclutamiento o la eficacia de los LT en sitios extramedulares. En apoyo a este principio, la LLA-B parece ser más sensible que el linfoma no Hodgkin (LNH) al blinatumomab, a dosis más bajas. Para éste último las dosis efectivas fueron de 60 µg/m²/día, pero aún se necesitan estudios para examinar el papel del blinatumomab en dosis más altas en pacientes con LLA extramedular⁽¹⁶⁾.

Los lactantes con LLA, portadores del rearreglo KMT2A, tienen un pobre pronóstico, con SLE a 4 años, de 47%, y post recaída, de 20%. La incorporación de blinatumomab post inducción, en el protocolo Interfant 06, mostró un claro beneficio, con aumento significativo de la tasa de negativización de la ERM, con SLE a 2 años, de 81.6%, comparado con el 49% del Interfant histórico⁽⁴⁾. Este importante aporte sugiere que, éste, debería ser el nuevo enfoque de tratamiento para lactantes con KMT2A rearreglado, hecho que será confirmado prospectivamente en el trial Interfant 21⁽¹⁷⁾. Estos excelentes resultados y los hallazgos prometedores de los inhibidores de menina como revumenib, podrían modificar el pobre pronóstico de estos pacientes en un futuro cercano⁽¹⁸⁾.

Actualmente la investigación está focalizada en

colocar al blinatumomab como terapia de primera línea en pacientes con LLA y sme de Down. El estudio ALLTogether 1 evalúa blinatumomab como tratamiento de consolidación en este grupo especial, quienes tienen pobre tolerancia a la quimioterapia convencional⁽⁴⁾. Un reporte interino del trial del COG (Children's Oncology Group) AALL1731, advirtió sobre una preocupación acerca del aumento de la frecuencia de convulsiones durante la infusión de blinatumomab en pacientes con sme de Down, mayores de 10 años de edad⁽¹⁹⁾. Mientras que es prematuro hacer cualquier predicción con respecto a seguridad y eficacia de blinatumomab en este grupo de interés, los resultados de estos estudios informarán sobre la toma de decisiones para esta cohorte, dando una respuesta más objetiva si el uso de blinatumomab tiene el potencial de mejorar los resultados, disminuyendo la mortalidad relacionada con el tratamiento, sin comprometer la eficacia⁽¹⁷⁾.

Otra área de interés está relacionado al uso de esta droga post-TCPH para prevención de recaída, teniendo en cuenta su buena tolerancia y bajo riesgo de infecciones y hepatotoxicidad⁽⁴⁾. Un estudio del MD Anderson, que incluyó ptes pediátricos, evaluó blinatumomab como tratamiento profiláctico en ptes de alto riesgo de recaída post-TCPH (ERM + pre-TCPH). La comparación con el grupo control no mostró un claro beneficio clínico de esta intervención. Esto pone a la luz que la respuesta al blinatumomab es dependiente de la reconstitución inmune post-TCPH⁽²⁰⁾. La administración de blinatumomab en este contexto también podría, potencialmente, inducir un efecto GVL (injerto vs leucemia) más extenso, por inducción de LT policlonales del donante, reactivando los LT memoria y suprimiendo los LB reguladores. Ésto aumentó la preocupación con respecto al riesgo aumentado de EICH (enfermedad de injerto vs huésped). Sin embargo, en ptes adultos que recibieron blinatumomab para LLA-B recaída post-TCPH, el EICH (enfermedad de injerto contra huésped) fue observado en el 11% de los casos; la mayoría leves a moderados, que no requirieron discontinuación del blinatumomab. De manera similar estos resultados se replicaron en estudios pediátricos^(4,21).

A raíz del éxito del blinatumomab en el escenario refractario, el estudio D-ALBA, evaluó el uso de dasatinib más corticoides en primera línea, en ptes con LLA-Phi +, seguido de consolidación con

blinatumomab. Este estudio mostró una alta tasa de respuesta molecular: 29% después de la inducción con dasatinib, seguido por 60% después de la consolidación con blinatumomab⁽²²⁾. Estos resultados fueron replicados en múltiples estudios posteriores, por lo que esta estrategia de combinación de biespecíficos más inhibidores de tirosin kinasa (ITK) en LLA Phi+, ha llevado a la discusión si el TCPH alogénico es necesario en ptes con LLA Phi+ en primera remisión completa.

Finalmente, el uso de blinatumomab está siendo evaluado en ptes con LLA de novo con ERM negativa, post inducción, con y sin quimioterapia. El estudio randomizado, fase III, en adultos, ECOG-ACRIN E1910, mostró que, ptes con LLA en remisión completa (ERM <0.01%) post inducción, tenían mejor supervivencia y menor tasa de recaída, cuando recibían 4 ciclos de blinatumomab durante la consolidación con quimioterapia que cuando recibían quimioterapia sola. Por el contrario, este beneficio no pudo ser confirmado cuando los ptes recibían únicamente 1 o 2 ciclos de blinatumomab⁽²³⁾.

Quedará por delante establecer con más estudios, duración, esquema secuencial o combinado con quimioterapia u otra inmunoterapia del blinatumomab, para determinar su potencial para erradicar la enfermedad sin la consolidación posterior con TCPH. Otro desarrollo innovador que cambió el paradigma del manejo de las leucemias agudas es la terapia **CAR T cell**. Se trata de LT diseñados genéticamente, que actúan uniendo un dominio extracelular, el cual reconoce un Ag tumoral, independiente de las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). El primer target CAR T exitoso fue el tisa-genleucel, un CAR T autólogo anti CD19/41BB/CD3, evaluado en el estudio ELIANA, lo que lo llevó a la aprobación por parte de FDA, para el tratamiento de niños y adultos jóvenes, hasta 25 años de edad, con LLA-B en 2da remisión completa, recaída post TCPH o refractaria a inducción^(3,9). Uno de los desafíos encontrados con las CAR T autólogas es el tiempo en la fabricación y proceso de manufacturación, que no permitía incluir a los pacientes a tiempo por progresión de enfermedad y muerte. Esto llevó al desarrollo de CAR T alogénicas para poder superar esta dificultad. Su mayor desventaja radica en su alto costo lo que dificulta el acceso y por ende, datos de resultados de eficacia y seguridad limitados a pocos pacientes. Su mayor ventaja, que la coloca

en un lugar de privilegio por encima de las otras terapias activadoras de LT, es el control de la enfermedad extramedular, ya que las CAR T cells tiene la capacidad de migrar⁽⁹⁾. No es objetivo de esta revisión focalizar en esta terapia, por lo que se sugiere remitirse a bibliografía específica.

A2. TOXICIDAD:

Garantizar la seguridad y tolerancia de estas terapias activadoras de LT es de vital importancia para poder incorporarlas en protocolos de tratamiento de neoplasias hematológicas. Los principales eventos adversos asociados son:

- Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)
- Neurotoxicidad
- Toxicidad hematológica
- Infecciones

Dado los potenciales beneficios de estas terapias y la promesa de que la inmunoterapia se volverá más potente y prevalente, es fundamental reconocer y manejar el SLC y la neurotoxicidad.

SINDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS (SLC)

La activación del sistema inmune es crítica para la eficacia observada tanto con blinatumomab como con CAR T cells, y también es responsable de esta toxicidad específica. El SLC es una condición potencialmente fatal que se correlaciona con la activación no fisiológica de los LT⁽²⁴⁾. Es un fenómeno que se observa en el 4-22% de los ptes que reciben blinatumomab, con sólo 0-3% SLC grado 3⁽¹⁶⁾.

El SLC se caracteriza por una respuesta inflamatoria suprafisiológica, con niveles elevados de citoquinas: IL-2, IL-6, INF-gamma y TNF-a. Este perfil de hipercitoquinemia es idéntico al encontrado en niños con linfocitosis hemofagocítica (HLH)⁽⁷⁾. Un área de investigación actual es saber si los perfiles de citoquinas pueden ser usados para predecir severidad del SLC y utilizarse como guía preventiva para el tratamiento dirigido anticitoquina. Los marcadores clásicos de inflamación, como la PCR (proteína C reactiva) y la ferritina, están universalmente elevados en ptes con SLC⁽²⁴⁾.

Las manifestaciones clínicas son variables y van desde fiebre y malestar hasta severa hipotensión e hipoxia^(7,10). Existen varias escalas para medir la severidad del SLC y si bien difieren muy poco entre cada una de ellas es importante que las instituciones

puedan adoptar la misma para que, a la hora de analizar resultados de toxicidad, no haya disparidad entre los mismos. Es por ello que en el año 2014, se redefinieron los síntomas y signos asociados al SLC, denominados criterios de Lee^(10,24,25):

SLC grado 1: síntomas no amenazantes para la vida que sólo requieren tratamiento sintomático: fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgias.

SLC grado 2: los síntomas requieren y responden a intervención moderada: requerimiento de oxígeno con FIO₂ <40%, o hipotensión que responde a volumen o a bajas dosis de vasopresores.

SLC grado 3: los síntomas requieren y responden a intervención agresiva: requerimiento de oxígeno con FIO₂ >40% o hipotensión que requiere altas dosis de vasopresores.

SLC grado 4: síntomas amenazantes para la vida. Requerimiento de ARM (asistencia respiratoria mecánica).

El SLC ocurre dentro de 1-14 días de la administración de CAR T cells y durante el primer ciclo de blinatumomab, especialmente en la primer semana. La duración es variable y depende del grado de intervención^(24,25). Dada la naturaleza potencialmente agresiva del SLC, es útil tratar de identificar factores de riesgo relacionados al pte, al tratamiento o a la enfermedad, que puedan predecir la severidad del síndrome. La carga tumoral se correlaciona con la severidad del SLC: el SLC grado 3-4 se presenta con mayor frecuencia con recuento de blastos en MO >50%. No hay una relación evidente entre dosis de CAR T cell y toxicidad, a diferencia de lo que ocurre con el blinatumomab, donde el aumento progresivo de dosis, disminuye la incidencia de SLC^(7,24,26). Después que el SLC resolvió, algunos ptes pueden experimentar síntomas opuestos al SLC: hipotermia, bradicardia e hipertensión. La fisiopatología es desconocida, aunque algunos ptes con neurotoxicidad concurrente, sugieren que estos signos son debidos a alteraciones en SNC⁽²⁶⁾.

Prevención y manejo de SLC: el manejo de SLC en ptes que reciben blinatumomab difiere de los que reciben CAR T cells. El blinatumomab se considera una medicación “disponible para su uso” (off the shelf), que puede ser interrumpida y reanudada con ajuste de dosis, como sea necesario, en respuesta a la toxicidad. Con CAR T cell esto no es posible ya que cada producto es exclusivamente manufacturado para cada pte e infundido en un determinado punto

en el tiempo. Las CAR T son drogas “vivas”, capaces de una expansión in vivo de LT, de varios logaritmos, luego de su infusión. Por lo tanto, las estrategias de ajustes de dosis farmacológicos en respuesta a toxicidad, es impracticable para las CAR T cells^(24,26). Con blinatumomab se implementaron diferentes intervenciones para mitigar los riesgos de SLC: dosis menor la primer semana (5 mcg/m²/día para menores de 45 kg y 9 mcr/día para mayores de 45 kg), con dosis en ascenso las subsecuentes 3 semanas (15 mcg/m²/día para menores de 45 kg y 28 mcr/día para mayores de 45 kg). Por otro lado, la citorreducción para ptes con más de 50% de blastos en MO o más de 15000/mm³ blastos en sangre periférica, se recomienda con dexametasona y/o ciclofosfamida (200mg/m²/día por 4 días pre-blina)^(8,24,27).

El **tocilizumab** es un Ac monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de IL-6. Fue aprobado por FDA para el tratamiento de SLC por CAR T cells, pero ha demostrado su eficacia contra el SLC ocasionado por blinatumomab. Su fundamento radica en que la IL-6 está altamente expresada en estos ptes y se correlaciona temporalmente con la máxima activación y proliferación de LT^(7,27). En ptes con SLC grado 4 se recomienda la discontinuación permanente de blinatumomab. Se reserva la terapia anti-citoquina para SLC grado 3 y grado 2 con condiciones preexistentes. La dosis indicada para ptes mayores de 30 kg es 8mg/kg/dosis cada 8hs, en un máximo de 800mg/dosis, vía endovenosa, en una hora; para menores de 30 kg, 12mg/kg/dosis, con igual frecuencia. La experiencia sugiere que no hay anulación de la respuesta antitumoral con tocilizumab o corticoides si se inician después del comienzo de SLC. El uso preventivo de tocilizumab no ha sido formalmente investigado y, de hecho, puede predisponer a los ptes a neurotoxicidad severa^(24,26,27). Por otro lado, la IL-6 representa parte del circuito de retroalimentación de citoquinas que aumenta la proliferación de LT, por lo que bloquear la IL-6 en forma temprana podría inhibir la eficacia del blinatumomab⁽²⁴⁾.

NEUROTOXICIDAD:

El síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunes efectoras (**ICANS**) es un efecto adverso asociado con inmunoterapias target. Es un trastorno ocasionado por la activación de LT endógenos o infundidos a nivel del SNC. Éstos migran a través del endotelio de la microvasculatura cerebral. Las

moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, P-selectina, VCAM-1) son reguladas positivamente una vez que el blinatumomab ingresa a circulación. Esto podría inducir una disminución en el recambio de LT, aumento de la adhesión endotelial y activación del endotelio^(25,27). Para confirmar esta hipótesis, fueron testeados 3 agentes con propiedades antiadhesivas: pentosato de sodio que bloquea la P-selectina, minociclina que interfiere con la unión a ICAM-1 y el natalizumab, un Ac monoclonal humanizado, que bloquea la unión a VCAM-1. Estos 3 agentes demostraron una disminución en la adhesión de LT al endotelio vascular cerebral y, consecuentemente, una reducción de la neurotoxicidad⁽²⁸⁾. Los LT adheridos, atraviesan el endotelio vascular por extravasación. El blinatumomab activa los LT en presencia de células target, lo cual induce secreción de citoquinas. Esta afluencia masiva causa neuroinflamación transitoria local que, a su vez, atrae leucocitos circulantes^(25,27).

Algunos de los factores predictores de neurotoxicidad son: LB: LT menor de 1:8, edad avanzada, signos previos de neurotoxicidad, y más de 2 líneas de tratamiento post-recaída⁽²⁷⁾.

La aplicación regular de escalas de evaluación neurológica, es crítica para la detección temprana de ICANS. La afasia de expresión es uno de los síntomas más tempranos y específicos, y puede ser predictor de neurotoxicidad severa⁽²⁶⁾. El sistema de clasificación CARTOX-10, utilizado en adultos, evalúa múltiples dominios neurológicos que abarcan la constelación de signos y síntomas asociados con neurotoxicidad: orientación temporo-espacial, capacidad de nombrar objetos, escritura y atención. Esta escala fue posteriormente modificada, y se denominó ICE

(encefalopatía asociada a célula efectora inmune) para proveer objetividad ante otras causas de encefalopatía, agregando evaluación de órdenes simples, para abarcar afasia de comprensión^(25,26). Tabla 1

Su uso se limita a adultos y mayores de 12 años; para niños menores de 12 años, la escala CAPD (Cornell Assessment of Pediatric Delirium) es la recomendada, la cual se basa en preguntas con respecto a la interacción del niño con el entorno⁽²⁵⁾.

Los síntomas o signos pueden ser progresivos e incluyen: afasia, alteración del nivel de conciencia, alteraciones cognitivas, debilidad motora, convulsiones y edema cerebral^(24,25). La incidencia de neurotoxicidad es de 3.7-24% en ptes pediátricos, con eventos grado 3 o más en el 2-3.6%, mientras que en adultos la incidencia es mayor, cercana al 52%, con 17% que sufren ICANS grado 3 o más. Estas anomalías se presentan típicamente dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, con una mediana de comienzo a los 9 días. Dada la corta vida media del blinatumomab, el cese transitorio de la droga, con o sin corticoides, es, generalmente, suficiente, y la mayoría de los ptes pueden ser exitosamente redesarafiados a igual o menor dosis. El blinatumomab debe suspenderse con ICANS grado 2 ó más e iniciar dexametasona. La premedicación debe ser considerada en las dosis subsecuentes y profilaxis anticonvulsivante en el re-desafío. Es recomendación que el blinatumomab se discontinúe en forma permanente luego de cualquier convulsión, ICANS grado 4 o retraso en la recuperación neurológica más allá de los 7 días de ocurrido el evento^(16,29).

Aunque no hay datos que avalen el uso profiláctico de anticonvulsivantes, el levetiracetam es recomendado para ICANS grado 1 o más.

Tabla 1.

SCORE ICE
• Orientación: sobre año, mes, ciudad: 4 puntos
• Nombramiento: capacidad de nombrar 3 objetos: 3 puntos
• Comandos: capacidad para órdenes simples: 1 punto
• Escritura: capacidad para escribir oración simple: 1 punto
• Atención: capacidad para conteo descendente: 1 punto

7-9 ptos: ICANS grado 1

3-6 ptos: ICANS grado 2

0-2 ptos: ICANS grado 3

0: (pte incapaz de realizar escala ICE) ICANS grado 4

B. AC CONJUGADOS: INOTUZUMAB

B1. ACTIVIDAD CLÍNICA

El Inotuzumab es un Ac monoclonal anti-CD22, conjugado con calicheamicina, potente antibiótico citotóxico, que causa muerte celular por ruptura de la doble cadena de ADN. En estudios in vitro, el inotuzumab demostró eficacia contra LLA-B, relacionado a la alta sensibilidad de los blastos B a la calicheamicina y a las propiedades de internalización del ligando CD22, que hace que los ciclos repetitivos de saturación, internalización y expresión renovada de CD22 no sean necesarios para alcanzar el umbral intracelular de calicheamicina suficientes para la apoptosis^(4,30,31).

El estudio INO-VATE⁽³²⁾ es un estudio fase III, abierto, randomizado, en adultos, que mostró tolerabilidad y eficacia superior del inotuzumab comparado con quimioterapia a elección del investigador, como primer o segundo tratamiento de rescate en ptes con LLA-B R/R, Phi+ o Phi-. La tasa de remisión completa fue de 80.7% en la rama del inotuzumab y 29.4% para la rama control de quimioterapia. Esto llevó a la aprobación de inotuzumab para adultos con LLA-B R/R CD22+, por FDA, en el año 2017. El seguimiento a largo plazo también mostró un beneficio en la sobrevida con inotuzumab vs quimioterapia: SG a 2 años 22.8% vs 10%, respectivamente. Los únicos ptes para quienes la remisión no fue estadísticamente significativa entre ambas ramas, fue para aquéllos Phi+ o con t (4;11). Las tasas de remisión completa fueron similares con inotuzumab en ptes con alta y baja carga tumoral, previa al inicio del tratamiento, a diferencia de lo que sucede con blinatumomab, donde los mejores resultados se obtienen en ptes con baja carga tumoral.

Los primeros datos de inotuzumab en LLA-B pediátrica R/R, fueron recabados de un programa de uso compasivo, que demostró que, el inotuzumab como monoterapia, resultó en tasas de remisión completa en el 67% de los casos⁽³⁰⁾. Posteriormente, el estudio del COG, AALL1621, con ptes pediátricos y adultos jóvenes (AYA) con múltiples recaídas de LLA-B, demostró una tasa de respuesta global de 58.6% para inotuzumab⁽³³⁾. Ninguno de estos trials incluyó menores de 1 año, y la experiencia con inotuzumab en lactantes, es limitada. Este grupo etéreo, con rearrreglo del KMT2A, se caracteriza por una resistencia intrínseca a la quimioterapia y una baja expresión de CD22⁽³⁴⁾. Sin embargo, a la fecha, no hay datos que

confirman que el nivel de expresión de CD22 se correlacione con la respuesta de la terapia anti-CD22. De manera interesante, se publica, en 2021, la experiencia con inotuzumab en 15 lactantes (12 menores de 1 año), con LLA-B R/R, con una media de tres líneas previas de tratamiento. En este grupo, el inotuzumab como monoterapia, resultó en una tasa de remisión completa de 47%, con perfil de seguridad aceptable, comparado con el 40% de respuesta inducida con quimioterapia de segunda línea⁽³⁵⁾.

B2. TOXICIDAD

SINDROME DE OBSTRUCCIÓN SINUSOIDAL (SOS)

Previamente conocido como enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD), el SOS es un síndrome clínico que puede aparecer luego de diferentes tratamientos quimioterápicos pero, más frecuentemente, post TCPH. Se caracteriza por una constelación de signos y síntomas incluyendo: hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, dolor en hipocondrio derecho, ascitis, trombocitopenia y coagulopatía, como consecuencia de la injuria del endotelio sinusoidal hepático. El diagnóstico es avalado por los síntomas clínicos y hallazgos de flujo reverso en vena porta por ecografía Doppler⁽³⁴⁾.

La injuria hepática y el SOS inducido por drogas, están bien documentadas con la terapia con inotuzumab y se postula que se deben a la captación no específica de inotuzumab por las células endoteliales sinusoidales del hígado, dada la falta de expresión de CD22 en el hígado normal. El SOS también es un efecto adverso del gemtuzumab ozogamicin, Ac monoclonal conjugado anti-CD33 con calicheamicina, sugiriendo que esta toxicidad se relaciona con la calicheamicina y no específico del Ac^(30,34). Es importante destacar que no hay efecto sobre los megacariocitos ni sobre la actividad de las plaquetas en sangre periférica, lo que sugiere que el mecanismo de trombocitopenia inducido por este Ac conjugado se relaciona a injuria endotelial, activación y secuestro plaquetario más que por supresión medular⁽³⁴⁾.

En el estudio INO-VATE, la incidencia de SOS fue mayor en el grupo de inotuzumab comparado con la rama de quimioterapia estándar (13% vs <1%, respectivamente). La mediana de tiempo desde el comienzo de SOS después de la primera dosis de inotuzumab fue de 30 días (r: 14-238 días). Entre los ptes que recibieron inotuzumab y luego TCPH,

la mediana de comienzo de SOS fue de 15 días post TCPH. Particularmente la incidencia de SOS aumenta con la cantidad de ciclos de inotuzumab pre-TCPH: 8% en los ptes que recibieron un ciclo, 19% en los que recibieron 2 ciclos y 29% con más de 2 ciclos^(32,36).

Con respecto a los factores de riesgo asociados con el desarrollo de SOS, hay datos limitados, sobre todo en pediatría. Aquéllos que fueron surgiendo de los diferentes estudios son: uso de regímenes de acondicionamiento mieloablativos con agentes alquilantes y TBI (irradiación corporal total), hepatitis viral activa, elevado nivel de bilirrubina pre-TCPH, uso de sirolimus como profilaxis de EICH, más allá de segunda remisión completa y la edad (adultos mayor incidencia que niños)^(4,34,36). No hay estudios clínicos a la fecha que detallen y protocolicen uniformemente recomendaciones manejo de inotuzumab y TCPH posterior. Es así que, el tiempo al TCPH, régimen de acondicionamiento, elección del donante, uso de profilaxis de SOS y selección de profilaxis de EICH, queda a criterio del médico tratante. Hay que tener en cuenta aquéllos esquemas que utilizan inotuzumab en combinación con quimioterapia, donde la incidencia de SOS es mayor. Esto fue observado en el estudio ITCC-059 donde el inotuzumab se combinaba con régimen R3 modificado (5 días de dexametasona a 20 mg/m²/d más vincristina semanal) y la toxicidad hepática fue un limitante, requiriendo reducción de dosis a 10 mg/m²/d y contraindicación de añadir asparaginasa a este régimen. En el estudio del COG, AALL1732, donde se combina inotuzumab con quimioterapia, se advirtió sobre la ocurrencia de SOS durante el tratamiento, especialmente durante la administración de tioguanina post inotuzumab⁽⁴⁾.

Prevención de SOS: las estrategias profilácticas para disminuir el riesgo de SOS, particularmente en el escenario del TCPH, continúan bajo investigación y no hay medidas efectivas claras hasta el momento. De todos modos, existen recomendaciones publicadas de un panel de expertos:^(34,36)

- En ptes candidatos a TCPH, el número de ciclos de inotuzumab pre-TCPH no debe ser mayor a 2.
- Evitar regímenes de acondicionamiento pre-TCPH que contengan doble agentes alquilantes
- Evitar agentes hepatotóxicos, como por ejemplo, azoles
- Ácido ursodesoxicólico (AUDC)

El beneficio del defibrotide profiláctico no está claro y si bien hay reportes en donde se usa en este contexto, las poblaciones son muy pequeñas como para dar una robusta recomendación. En el estudio HARMONY, multicéntrico, randomizado, fase III, con ptes adultos y pediátricos, candidatos a TCPH, con aumento de riesgo de SOS, no se observó beneficio con defibrotide profiláctico, por sobre el estándar de cuidado⁽³⁷⁾.

Manejo de SOS: la atención cuidadosa del balance hidroelectrolítico es recomendado para todos los ptes con SOS, independientemente de la severidad. Los cuidados sintomáticos como diuréticos, oxígeno y hemodiálisis/hemofiltración, son requeridos en algunas oportunidades. La paracentesis es recomendada cuando la ascitis genera compromiso respiratorio mecánico. En los casos severos se debe considerar un shunt portosistémico intrahepático transyugular⁽³⁶⁾.

No debe suspenderse el AUDC durante el desarrollo del SOS.

Más allá del tratamiento sintomático, el defibrotide es el único agente aprobado por EEUU y Europa para el tratamiento de SOS con compromiso renal o pulmonar. La dosis recomendada es 6.25 mg/kg cada 6 hs, por un mínimo de 21 días, y debe continuar hasta que los síntomas y signos de SOS resuelvan (máximo 60 días). Con SOS o hepatotoxicidad severa, el inotuzumab se debe discontinuar en forma permanente^(34,36).

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La toxicidad hematológica fue observada en todos los estudios que utilizaron inotuzumab. En el estudio AALL1621, la toxicidad hematológica, definida como: incapacidad de alcanzar recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >500 células/uL y de recuento plaquetario >20.000/mm³, independiente de transfusión, no debido a infiltración medular, durante 42 días o más desde el inicio del ciclo, ocurrió en el 25% de los ptes con respuesta completa, cuando se utilizó el inotuzumab como monoterapia. Cuando el inotuzumab se combina con quimioterapia, la trombocitopenia fue reportada en más del 60% de los ptes. La neutropenia fue el efecto adverso más común reportado en el estudio INO-VATE: 48% en la rama de inotuzumab, vs 44% en la rama de quimioterapia estándar. Se recomienda la administración de filgrastim en ptes con RAN < 1000/uL^(32,36).

TOXICIDAD INFECCIOSA

Cuando el inotuzumab se utiliza como monoterapia, la toxicidad infecciosa fue relativamente baja. En el estudio pediátrico AALL1621⁽³³⁾, 29% de los ptes tuvieron neutropenia febril en el 1er ciclo, y ningún caso en el 2do ciclo. Por el contrario, surgieron datos acerca de que, la toxicidad infecciosa, es mayor cuando el inotuzumab se combina con quimioterapia. Un estudio del COG, AALL1732, encontró inesperadamente que, mientras que los bloques con inotuzumab fueron bien tolerados con toxicidad infecciosa mínima, hubo riesgo aumentado de sepsis, cuando se combinaba con quimioterapia mielosupresora, llevando a tener que hacer una enmienda en dicho estudio, de reducción de dosis de inotuzumab en un 20% y administración de antibióticos profilácticos en períodos de neutropenia⁽³⁴⁾.

El régimen del MD Anderson, que combina inotuzumab con miniHyperCVAD, registró un 73% de ptes con toxicidad infecciosa, comparado con el 17% de ptes tratados con inotuzumab como monoterapia⁽³⁸⁾.

SINDROME QT PROLONGADO:

La torsada de puntas o taquicardia ventricular polimorfa, asociada con prolongación del QT, es una arritmia súbita y potencialmente fatal. Algunas medicaciones que prolongan el QT son: antipsicóticos (haloperidol), antibióticos (macrólidos), antiarrítmicos, etc. En el estudio INO-VATE, el síndrome QT prolongado fue reportado en el 2% de los ptes de la rama de inotuzumab y ninguno en la de quimioterapia estándar. Aunque no es un efecto adverso frecuente con inotuzumab, es importante el monitoreo con electrocardiograma y nivel de electrolitos basal y durante el tratamiento, para prevenir este síndrome potencialmente amenazante para la vida⁽³⁶⁾.

C. AC MONOCLONALES DESNUDOS

El rituximab es un Ac quimérico murino-humano, monoclonal, anti-CD20, que exhibe su efecto a través de la citotoxicidad dependiente de complemento, dependiente de Ac e inducción de apoptosis^(4,9,31). La expresión de CD20 tiene significancia pronóstica adversa en adultos con LLA, mientras que su impacto en LLA pediátrica aún no está establecido^(4,9).

Recientemente, el grupo de estudio GRAALL (Group for Research on adult ALL), randomizó ptes jóvenes con diagnóstico de novo de LLA Phi- CD20+,

a recibir quimioterapia con regímenes pediátricos con y sin rituximab. La SLE a 2 años fue significativamente mayor en el grupo de rituximab que en el grupo control: 65% vs 52%, respectivamente, confirmando que el rituximab, en combinación con quimioterapia, es capaz de sobrepasar el pronóstico adverso de la expresión de CD20 en ptes jóvenes con LLA⁽³⁹⁾.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados en los diferentes protocolos son: reacciones infusionales, riesgo de reactivación de hepatitis B, muy raros casos de leucoencefalopatía y linfodepleción B con hipogammaglobulinemia persistente subsecuente, que requiere, en muchos casos, la suplementación con inmunoglobulina hiperinmune, para evitar infecciones severas recurrentes^(8,9).

El **daratumomab**, Ac monoclonal anti-CD38 que tiene su aprobación para el tratamiento de mieloma múltiple en adultos, está siendo explorado actualmente para el tratamiento de LLA pediátrica. Aunque la expresión de CD38 en LLA parece ser más baja que en mieloma, datos pre clínicos prometedores y la robusta expresión de CD38 en superficie, tanto al diagnóstico como en la recaída, especialmente en LLA-T, ha llevado al desarrollo de trials clínicos^(4,9). Un reciente estudio retrospectivo, de centros italianos, que analizó daratumomab con y sin quimioterapia en LLA-T R/R, respalda aún más la idea del efecto terapéutico de dirigirse contra el CD38, sobre todo en LLA-T R/R⁽⁴⁰⁾. En vista de estos estudios alentadores, se llevó a cabo el estudio DELPHINUS, un ensayo clínico de fase II en niños, adolescentes y adultos jóvenes, para evaluar la eficacia y seguridad de daratumomab en LLA-T R/R. Se evaluó en combinación con quimioterapia (vincristina, doxorrubicina, asparaginasa pegilada y meprednisona). Entre los ptes pediátricos con LLA, 41.7% (10 ptes), alcanzaron remisión completa al final del ciclo 1. Los resultados preliminares de este estudio mostraron mejores resultados cuando el daratumomab se añade a la quimioterapia que con quimioterapia sola, con tasas de respuesta completa de 83% en niños y 60% en adultos⁽⁴¹⁾. Los efectos adversos más comúnmente reportados fueron: reacciones infusionales, toxicidad hematológica y las infecciones, lo que la convierte en una atractiva droga por su perfil de seguridad aceptable.

Un desafío diagnóstico específico, relacionado al tratamiento con daratumomab, es la persistencia

prolongada de este Ac en la superficie celular. Debido a que todos los anticuerpos de diagnóstico CD38 se unen a epítopes que se superponen con el sitio de unión de daratumumab, esto puede interferir con la detección de CD38 por citometría de flujo durante un período prolongado (hasta varios meses, como en el mieloma múltiple), especialmente en el contexto de enfermedad residual medible. Por otro lado, el CD38 se expresa en bajos niveles sobre los glóbulos rojos y el daratumumab puede enmascarar la detección de Ac en el suero del paciente, interfiriendo con las pruebas de compatibilidad, que forman parte de una evaluación de rutina pre-transfusional. La combinación con anti-CD47 está siendo considerada como tratamiento para LLA-T R/R^(4,9).

El **isatuximab** es un Ac monoclonal, clase inmunoglobulina G1, dirigido también contra CD38, que exhibe su actividad por los mismos mecanismos que el daratumumab. El estudio ISAKIDS testeó isatuximab con quimioterapia en ptes pediátricos con LLA B y T, y leucemia mieloide aguda (LMA). Una remisión completa con o sin recuperación hematológica completa, fue observada en el 52% de los ptes de la cohorte de LLA-B, en el 45.5% de LLA-T, y en

el 60.9% de la cohorte de LMA. Estas tasas de remisión en cohortes individuales, no cumplieron los criterios pre-especificados para proceder a la fase II del ISAKIDS, por lo tanto, fue terminado⁽⁴²⁾.

Conclusión

Afortunadamente podemos contar ahora con varios anticuerpos para proporcionar una terapia de rescate efectiva para pacientes con LLA recaídos refractarios que demuestran tasas de respuesta significativamente más altas que la quimioterapia tradicional. Sin embargo la duración de la respuesta y la supervivencia con sólo inmunoterapia en LLA, continúa siendo insatisfactoria.

Los altos costos de las mismas dificultan la incorporación en todos los protocolos y el acceso efectivo a los pacientes.

La toxicidad es aceptable y manejable, lo que la coloca en un lugar de privilegio, con respecto a la quimioterapia.

Con las múltiples opciones disponibles, la mejor combinación o secuencia de tratamiento para LLA R/R, continúa siendo una de las preguntas no respondidas, más importantes hasta el momento.

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

References

1. Lv M, Liu Y, Liu W, Xing Y y col. Immunotherapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Recent Advances and Future Perspectives. *Front Immunol.* 2022 Jun 13; 13:921894.
2. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood.* 2020 Oct 15;136(16):1803-1812.
3. Inaba H, Pui CH. Advances in the Diagnosis and Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Med.* 2021 Apr 29;10(9):1926.
4. Brivio E, Bautista F, Zwaan CM. Naked antibodies and antibody-drug conjugates: targeted therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2024 Jun 1;109(6):1700-1712.
5. Kantarjian H, Thomas D, Wayne AS, O'Brien S. Monoclonal antibody-based therapies: a new dawn in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3876-83.
6. Bauer J, Nelde A, Bilich T, Walz JS. Antigen Targets for the Development of Immunotherapies in Leukemia. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 20;20(6):1397.
7. Barrett DM, Teachey DT, Grupp SA. Toxicity management for patients receiving novel T-cell engaging therapies. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Feb;26(1):43-9.
8. Dinner S, Liedtke M. Antibody-based therapies in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):9-15.
9. Chergui A, Reagan JL. Immunotherapy in Acute Leukemias: Past Success Paves the Way for Future Progress. *Cancers (Basel).* 2023 Aug 17;15(16):4137.
10. Omer MH, Shafqat A, Ahmad O, Alkattan K, Yaqinuddin A, Damlaj M. Bispecific Antibodies in Hematological Malignancies: A Scoping Review. *Cancers (Basel).* 2023 Sep 14;15(18):4550.

11. Löffler A, Kufer P, Lutterbüse R, Zettl F, Daniel PT, Schwenkenbecher JM y col. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood*. 2000 Mar 15;95(6):2098-103.
12. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, y col. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-4389.
13. Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, Bader P, Jeha S, Schlegel PG y col. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv*. 2022 Feb 8;6(3):1004-1014.
14. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(9):833-842
15. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(9):843-854
16. Lyons KU, Gore L. Bispecific T-cell engagers in childhood B-acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2024 Jun 1;109(6):1668-1676.
17. Kállay KM, Algeri M, Buechner J, Krauss AC. Bispecific Antibodies and Other Non-CAR Targeted Therapies and HSCT: Decreased Toxicity for Better Transplant Outcome in Paediatric ALL? *Front Pediatr*. 2022 Feb 2;9:795833.
18. Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, y col. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia. *Nature*. 2023;615(7954):920-924
19. Li AM, Rabin KR, Kairalla J. Blinatumomab associated seizure risk in patients with Down syndrome and B-lymphoblastic leukemia: an interim report from Children's Oncology Group (COG) study AALL1731. *Blood*. 2021;138(Suppl 1):2304
20. Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR y col. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2022;139(12):1908-1919
21. Sakaguchi H, Umeda K, Kato I, Sakaguchi K, Hiramatsu H, Ishida H y col. Transplantation and Cellular Therapy Committee of Japanese Childhood Cancer Group. Safety and efficacy of post-hematopoietic cell transplantation maintenance therapy with blinatumomab for relapsed/refractory CD19-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: protocol for a phase I-II, multicentre, non-blinded, non-controlled trial (JPLSG SCT-ALL-BLIN21). *BMJ Open*. 2023 Apr 17;13(4):e070051.
22. Chiaretti, S.; Bassan, R.; Vitale, A. Updated Results of the GIMEMA LAL2116 D-ALBA Trial for Newly Diagnosed Adults with Ph+ ALL. *HemaSphere* 2021, 5, e566.
23. Litzow MR, Sun Z, Paietta E, et al. Consolidation therapy with blinatumomab improves overall survival in newly diagnosed adult patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia in measurable residual disease negative remission: results from the ECOG-ACRIN E1910 randomized phase III National Cooperative Clinical Trials Network trial. *Blood*. 2022;140(Suppl 2):LBA-1.
24. Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):567-572.
25. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN y col. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):625-638. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758. Epub 2018 Dec 25. PMID: 30592986.
26. Varadarajan I, Lee DW. Management of T-Cell Engaging Immunotherapy Complications. *Cancer J*. 2019 May/Jun;25(3):223-230.
27. Mocquot P, Mossazadeh Y, Lapierre L, Pineau F, Despas F. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Sep;47(9):1337-1351.
28. Klinger M, Zugmaier G, Nägele V, Goebeler ME, Brandl C, Stelljes M y col. Adhesion of T Cells to Endothelial Cells Facilitates Blinatumomab-Associated Neurologic Adverse Events. *Cancer Res*. 2020 Jan 1;80(1):91-101.
29. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M y col. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol*. 2019 Jan;98(1):159-167.
30. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodriguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M y col. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lym-

- phoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):884-892. Erratum in: *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):1061-1062.
31. Brivio E, Baruchel A, Beishuizen A, Bourquin JP, Brown PA, Cooper T y col. Targeted inhibitors and antibody immunotherapies: Novel therapies for paediatric leukaemia and lymphoma. *Eur J Cancer*. 2022 Mar;164:1-17
 32. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W y col. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):740-53.
 33. O'Brien MM, Ji L, Shah NN, Rheingold SR, Bhojwani D, Yuan CM, Xu X y col. Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 20;40(9):956-967
 34. Rubinstein JD, O'Brien MM. Inotuzumab ozogamicin in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: efficacy, toxicity, and practical considerations. *Front Immunol*. 2023 Aug 3;14:1237738.
 35. Brivio E, Chantrain CF, Gruber TA, Thanos A, Rialland F, Contet A y col. Inotuzumab ozogamicin in infants and young children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia: a case series. *Br J Haematol*. 2021 Jun;193(6):1172-1177.
 36. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, Giralt S, Lee SJ, Marks D y col. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Apr;53(4):449-456.
 37. Grupp SA, Corbacioglu S, Kang HJ, Teshima T, Khaw SL, Locatelli F y col. Defibrotide plus best standard of care compared with best standard of care alone for the prevention of sinusoidal obstruction syndrome (HARMONY): a randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2023 May;10(5):e333-e345.
 38. Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, Huang X, Short NJ, Thomas D y col. Salvage Chemoimmunotherapy With Inotuzumab Ozogamicin Combined With Mini-Hyper-CVD for Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):230-234.
 39. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F y col. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1044-53.
 40. Cerrano M, Bonifacio M, Olivi M, Curti A, Malagola M, Dargenio M y col. Daratumumab with or without chemotherapy in relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia. A retrospective observational Campus ALL study. *Haematologica*. 2022 Apr 1;107(4):996-999.
 41. Hogan LE, Bhatla T, Teachey DT, et al. Efficacy and safety of daratumumab (DARA) in pediatric and young adult patients (pts) with relapsed/refractory T-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) or lymphoblastic lymphoma (LL): results from the phase 2 DELPHINUS study. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):10001
 42. Baruchel A, Bertrand Y, Nysom K, et al. Isatuximab plus chemotherapy for pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia or acute myeloid leukemia (ISAKIDS): interim efficacy analysis. *Hemasphere*. 2023;7(S3):e121813



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.

Análisis de situación laboral y académica en el grupo de hematólogos jóvenes de Argentina: trabajo de campo

Analysis of the professional and academic situation among young hematologists from Argentina: field work

Rodriguez, P¹; Moreno FI²; Sorasio L³; Troccoli Moretti, J⁴; Acuña MA⁵; Antelo Pérez, GB⁶; Comelles MF⁷; Orlova M⁸.

¹ Hospital Alemán, CABA, Argentina.

² Clínica San Camilo, CABA, Argentina. Fundación Favalaro, CABA, Argentina.

³ Hospital de Agudos Dr. Diego Paroissien, Bs As, Argentina.

⁴ Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina.

⁵ Sanatorio Anchorena de San Martín, Bs As, Argentina.

⁶ Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), CABA, Argentina. Hospital Municipal Dr. Bernardo Houssay, Bs As, Argentina.

⁷ St. Michael 's Hospital, Toronto, Canada. Canadian Clinical Trial Group, Toronto, Canada.

⁸ Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

pm.guez@gmail.com

joveneshematologos@gmail.com



GRUPO
DE HEMATÓLOGOS
JÓVENES

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 166-172
Diciembre 2024

Palabras claves: Mentoría,
Factores socioeconómicos,
Académico.

Keywords: Mentorship,
Socioeconomic Factors,
Academic.

Resumen

Se detalla el diseño de un estudio que examina la situación socioeconómica y profesional de jóvenes hematólogos en Argentina. El enfoque principal fue la evaluación de la situación demográfica, socioeconómica y académica. Como objetivo secundario, se exploró el conocimiento acerca de los mentores y el rol que éstos ejercieron sobre los hematólogos más jóvenes. Se utilizaron encuestas estructuradas para la recolección de datos y se emplearon métodos estadísticos para la evaluación de la situación actual.

Summary

This protocol details the design of a study that examines the socioeconomic and professional situation of young hematologists in Argentina. The main focus is the evaluation of the demographic, socioeconomic and academic situation. As a secondary objective, knowledge about mentors and the role they played on younger hematologists will be evaluated. Structured surveys were used to collect data and statistical methods were used to evaluate the survey results.

Introducción

Según los datos obtenidos del Ministerio de Salud de Argentina, en 2016 el país contaba con 190.966 médicos, de los cuales 548 eran especialistas en hematología. La distribución geográfica de los mismos revela una significativa disparidad, con una alta concentración en la Ciudad autónoma de Buenos Aires (CABA) y el área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA), donde se estima que trabajan más del 60% de los hematólogos del país⁽¹⁾.

La Sociedad Argentina de Hematología estima que, en promedio, se gradúan alrededor de 25 nuevos hematólogos por año, habiéndose recibido un total de 495 entre 2014 y 2024. Sin embargo, a pesar de este flujo de nuevos especialistas, existe escasa información publicada sobre la situación laboral y formativa de los hematólogos jóvenes en el país, dificultando un análisis profundo sobre los retos y oportunidades que enfrentan en su inserción profesional. En este contexto, es fundamental investigar las características sociodemográficas y económicas de esta población con el objetivo de identificar factores que afectan su desarrollo profesional y bienestar personal.

Debido a la escasez de estudios realizados a nivel mundial, acerca de la situación demográfica y socioeconómica de las distintas especialidades médicas, no contamos con información suficiente para basarnos en estudios previos y poder a partir de ellos, comparar la información obtenida en nuestro estudio.

Además de los desafíos inherentes a la formación técnica y asistencial, la mentoría ha sido reconocida en la literatura como un elemento determinante para el desarrollo de las carreras médicas. Varios estudios destacan que los programas de mentoría tienen un impacto positivo en la satisfacción laboral, la productividad académica y la reducción del “burnout” entre los médicos jóvenes.

El término mentor proviene del griego. En la obra literaria “La Odisea” de Homero, uno de los personajes cuyo nombre es Mentor, era una persona de confianza de Odiseo, reconocido por ser sabio consejero⁽²⁾.

Existen varias definiciones para la palabra “mentor”, una de las más utilizadas por los autores es la propuesta por Oxley junto al Comité de Postgrado de Educación Médica y dental, donde argumentan que una mentoría es un proceso en el cual un individuo, el mentor, siendo alguien experimentado, respetado

y empático guía a otro generalmente más joven, el aprendiz, en el desarrollo y reexamen de sus propias ideas, aprendizajes y experiencias personales⁽³⁾.

Al mismo tiempo, Henry et al., consideran a la mentoría como un sistema de relación y crecimiento bidireccional en el que una de las partes, el mentor, deposita conocimiento, energía y tiempo para ayudar a la otra parte, el aprendiz, en su desarrollo personal y profesional⁽⁴⁾.

Podrían existir situaciones en las que el sistema de mentoría no sea efectivo. En este sentido, Geraci y Thigpen destacan las características que hacen a un buen mentor, entre las que se incluyen el altruismo y compromiso con su aprendiz, la confiabilidad, la ética y la moral. Además, señalan la importancia de que el mentor sea capaz de proveer apoyo emocional, actuar como facilitador y tener la habilidad de identificar y crear oportunidades para el aprendiz. La ausencia de varias de estas cualidades podría ser perjudicial para ambas partes⁽⁵⁾.

Finalmente, la bibliografía coincide en que tanto mentor como aprendiz suelen considerar satisfactoria la experiencia, aun pudiendo existir situaciones donde haya problemas^(2,3,5).

Debido a la escasez de datos sociodemográficos presentes tanto en la literatura como en el Ministerio de Salud de Argentina, se realizó una encuesta, en la cual se evaluó la situación demográfica, socioeconómica, académica/formativa y se incluyeron también preguntas acerca del conocimiento del “mentor” como figura de referencia y el impacto de éste en la carrera de los hematólogos más jóvenes.

El objetivo primario del presente trabajo fue determinar las características socioeconómicas y demográficas de los hematólogos con menos de diez años de recibidos y secundariamente, evaluar el conocimiento acerca del sistema de mentoría y el rol que los mentores cumplieron en la formación.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo observacional de corte transversal. Para ello, se confeccionó una encuesta estructurada, la cual fue enviada, a través de la “Sociedad Argentina de Hematología” (SAH), a todos los hematólogos que forman parte de la misma.

Materiales y métodos

a) Tipo de estudio: Estudio descriptivo observacional de tipo corte transversal, dirigido a hematólogos con menos de 10 años de experiencia, identificados

por medio de una encuesta la cual se envió por correo electrónico a todos los hematólogos de Argentina.

b) Ámbito y población del estudio: El estudio se llevó a cabo en diversos hospitales y centros de salud en Argentina que emplean hematólogos jóvenes. La población incluyó hematólogos jóvenes que están trabajando en diferentes tipos de instituciones (públicas y privadas) socios de la SAH.

c) Selección de la población de estudio:

- Criterios de inclusión: ser hematólogo; ser miembro o tener acceso a la Sociedad Argentina de Hematología.
- Criterios de Exclusión: Hematólogos que no quieren participar de la encuesta y aquellos que tengan más de diez años de recibidos.
- Muestra: Se seleccionó una muestra representativa de hematólogos jóvenes basada en un muestreo continuo de la lista de hematólogos recibidos durante el periodo correspondiente a los últimos 10 años.
- Análisis estadístico: Para la recolección de datos, se diseñó una encuesta de 32 preguntas sobre situación laboral, ingresos, oportunidades académicas y experiencia con mentoría.
- Variables analizadas:
 - Género
 - Edad
 - Estado Civil
 - Número de Hijos
 - Años de graduado de la especialidad
 - Tipo de especialidad
 - Lugar de formación
 - Lugar/lugares donde trabaja actualmente
 - Sector donde se desempeña como hematólogo
 - Número de lugares donde trabaja actualmente
 - Horas promedio trabajados
 - Realización de guardias
 - Sueldo
 - Modalidad de trabajo
 - Lugar de formación como hematólogo
 - Realización de cursos
 - Formación académica
 - Actividad docente
 - Significado de mentor
 - Existencia o no de mentor para cada hematólogo
 - Influencia del mentor en la carrera de hematólogo

Limitaciones:

Sesgos: Sesgo de Selección, de Información, de Confirmación y de Respuesta.

Tipo de estudio: se trata de un estudio transversal, cuyas limitaciones generales son la imposibilidad de determinar causalidad y factores de riesgo. También se caracteriza por estudiar características en un determinado tiempo.

Resultados

Se obtuvieron 217 respuestas de las cuales 151 correspondieron a hematólogos con menos de 10 años de recibidos en la especialidad. De ellas, se pudo concluir que la mayoría tienen entre 25 y 35 años, representando un 40,4% de la población. El 83,4% pertenecieron al género femenino.

La hematología forma parte de las especialidades clínicas, dentro del sistema argentino de residencias. Las mismas pueden ser consideradas “Básicas” o “Articuladas” según si se realiza previamente la especialidad de clínica médica completa. Según nuestros datos obtenidos, el 69,5% de nuestra población realizó la especialidad como post básica, mientras que un 30,46% la realizó de forma articulada.

El 63,45% de los hematólogos se formó en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), perteneciendo la mayoría (37,24%) al sistema de salud público. La segunda provincia, según los datos analizados, donde se formó la mayor cantidad de profesionales, fue Mendoza, representando un 34,6% de aquellos que se formaron fuera de CABA y GBA. Si bien en la Argentina la ciudad con más médicos hematólogos después de CABA es Córdoba⁽¹⁾, esta discrepancia con la bibliografía podría corresponder a un sesgo de selección ya que se utilizó el “mailing” de la SAH y es probable que no todos los hematólogos de la Argentina sean socios de la SAH, ya que pueden estar nucleados en otras sociedades regionales.

Con respecto al ejercicio de la profesión, un 46,6% ejercen en CABA, y el 36,6% lo hacen fuera de capital federal y el Gran Buenos Aires, siendo la de mayor representatividad nuevamente Mendoza con un 27,36%. La encuesta pone de manifiesto que un 43,8% trabaja tanto en el ámbito público como privado, el 41,7% sólo lo hace en el ámbito privado y 12% en el público exclusivamente.

Cuando se indagó acerca de la situación laboral actual, el 41,8 % respondió que tenía 3 o más trabajos. La mayoría de ellos cumplen entre 31 y 40 horas

semanales (45,7%) de trabajo, habiendo un 35,7% que trabaja entre 41 y 50 horas semanales. Con respecto a la realización de guardias, el 57,5% realizan guardias, tanto activas como pasivas.

Sólo el 27,1% de los profesionales encuestados trabaja en relación de dependencia, habiendo un 37,1% que lo hace de forma independiente (monotributista o responsable inscripto).

En relación con la modalidad de trabajo que realizan los hematólogos en nuestro país, gran parte de ellos realizan tareas de tipo asistencial, incluyéndose dentro de esta categoría a los hospitales, clínicas, sanatorios, consultorios, entre otros. El 70,2% trabaja en forma asistencial exclusiva, un 13,25% además realiza tareas de docencia, y otros realizan en forma conjunta tarea asistencial, tareas de investigación, o trabajan para la industria farmacéutica.

El 81,69% de los hematólogos encuestados realizó su formación en el curso superior de la SAH. La mayoría de ellos, el 85,42%, sigue su formación realizando cursos, asistiendo a jornadas de formación entre otros eventos formativos tanto de la SAH como de otras sociedades científicas.

Cuando se interrogó acerca de la parte académica y el tiempo que los hematólogos podían dedicarle, la mayoría (62,5%) realiza ateneos en sus lugares de trabajo. Además, en dichos centros, el 81,25% manifestó que se les facilita asistir a jornadas científicas hematológicas, mientras que al 18,75% no se les brinda esta posibilidad.

Según resultados obtenidos, el 51,39% realiza actividades docentes, mientras que al 34,72% le gustaría hacerlo, pero no dispone de tiempo. En cuanto a la investigación, aunque el 29,17% lleva a cabo actividades de investigación, un 44,42% se manifestó interesado, pero no dispone de tiempo o de los conocimientos necesarios para realizarlo.

Se indagó acerca del conocimiento de la definición de "mentor" y según los datos obtenidos de nuestra encuesta, el 37,5% sabía el significado de éste y reconoció haber tenido un mentor a lo largo de su carrera. Aquel 75,9% que consideraron no tenerlo, expresó que le hubiese gustado contar con ello. Aquellos que lo tuvieron consideran que éste influyó de forma positiva en su formación profesional.

Si bien el 68,3% conoció su mentor en la misma institución donde se formó, en aquellos casos en los que los mentores no pertenecían a la institución de formación, el 50% manifestó que lo conocieron a

través de una sociedad científica y el 29,1% lo conoció a través de la SAH.

En cuanto a las características positivas de tener un mentor, la mayoría de los encuestados reconoció mediante las preguntas realizadas, que la presencia de un mentor los ayudó tanto a nivel profesional como en la participación en actividades de investigación y jornadas científicas, y en el crecimiento profesional.

Si bien no estaba dentro de los objetivos primarios del trabajo, varios hematólogos de más de 10 años completaron la encuesta, haciendo posible hacer un análisis parcial y comparativo.

Cuando se compararon los datos entre los hematólogos jóvenes, y aquellos que tenían más de diez años de recibidos, se pudieron observar diferencias que se expresan en la Tabla 1.

Discusión

A pesar de las limitaciones de este estudio, como el tamaño de la muestra y el método de selección, identificamos puntos clave que sugieren estrategias para mejorar la proyección profesional de los hematólogos jóvenes en Argentina. Entre estos puntos destacan:

1. La alta prevalencia de multiempleo.
2. La insatisfacción con los honorarios percibidos.
3. El interés por la investigación y los obstáculos para desarrollarla.
4. La importancia atribuida a la formación continua.
5. La percepción positiva sobre la mentoría y su valor potencial.
6. Las diferencias en el ejercicio de la docencia y la investigación según los años de experiencia.
7. La concentración de hematólogos en CABA, en contraste con la vasta extensión geográfica del país.

Es relevante mencionar que el 37,7% de los hematólogos reportó haber tenido uno o más mentores, y de aquellos que no los tuvieron, el 79,9% expresó interés en contar con esta figura. Aquellos que sí tuvieron mentoría consideraron que esta relación les ayudó a alcanzar objetivos en investigación, docencia y desarrollo profesional, evidenciando la necesidad de contar con mentores en su carrera.

La SAH ya ha implementado iniciativas que abordan parcialmente estas dificultades, como subcomisiones de trabajo, programas de formación continua y actividades académicas, como congresos y workshops. Sin embargo, los resultados de nuestra

Tabla 1. Comparación de respuestas entre hematólogos con menos y más de 10 años de recibidos en la especialidad.

		Hematólogos con menos de 10 años de recibidos en la especialidad N =151	Hematólogos con más de 10 años de recibidos en la especialidad N = 66	p
Sector de trabajo	Público	18 (13%)	8 (12.3%)	0.35
	Privado	58 (41.7 %)	21 (32.3 %)	
	Ambos	63 (45.3 %)	36 (55.4 %)	
Número de trabajos	1	41 (28.1%)	13 (20%)	0.43
	2	44 (30.1 %)	24 (36.9 %)	
	3 o más	61 (41.8 %)	28 (43.1 %)	
Guardias	No	60 (41%)	30 (46.2%)	0.007
	Activa	31 (21.2 %)	3 (4.6 %)	
	Pasiva	55 (37.8 %)	32 (49.2 %)	
Situación fiscal	Rel de dependencia	91 (62.3%)	48 (73.85%)	0.1
	Independiente	55 (37.7 %)	17 (26.15 %)	
Cómo considera su remuneración?	No acorde	23 (15.75%)	8 (12.3%)	0.5
	Poco acorde	81 (55.5 %)	41 (63 %)	
	Acorde	42 (28.75 %)	16 (24.7 %)	
Horas de trabajo	31-40 hs	66 (45.2%)	25 (38.5%)	0.07
	41-50 hs	52 (35.6 %)	21 (32.3 %)	
	Menos de 30 hs	12 (8.2 %)	3 (4.6 %)	
	Más de 50 hs	16 (11 %)	16 (24.6 %)	
Formación en SAH	No	25 (18.25%)	23 (35.4%)	0.008
	Si	112 (81.75 %)	42 (64.6 %)	
Mentor	No	34 (24.5%)	12 (18.8%)	0.16
	Si	53 (38.1 %)	19 (29.7 %)	
	Más de 1	52 (37.4 %)	33 (51.5 %)	
Asistencia jornadas académicas	Sí	113 (81.3%)	56 (86.2%)	0.39
	No	26 (18.7 %)	9 (13.85 %)	
Número de asistencia anual a actividad científica		3,51 (3.1-3.9)	4.8 (3.92-5.67)	0.003
Actividades docentes	Me interesa pero no tengo tiempo	48 (34.5%)	14 (21.5%)	0.006
	No	20 (14.4 %)	3 (4.6 %)	
	Sí	71 (51.1 %)	48 (73.9 %)	
Investigación	Sí	40 (28.8%)	SI: 29 (44.6%)	0.025
	No	9 (6.5 %)	7 (10.8 %)	
	Me interesa pero no tengo recursos	90 (64.7 %)	29 (44.6 %)	

encuesta indican que no todos los hematólogos disponen del tiempo o de los recursos necesarios para participar en estas actividades, y muchos carecen de la formación para iniciar proyectos de investigación de manera autónoma.

El déficit en investigación, junto con la falta de conocimiento y recursos, es un obstáculo notable. Sin embargo, es importante destacar que en el subanálisis de hematólogos con más de diez años de experiencia, este déficit es considerablemente menor en comparación con aquellos con menos de diez años de egresados, lo que sugiere que esta brecha podría ser un recurso valioso al desarrollar estrategias para mejorar el acceso y la implementación de la investigación a través de un programa de mentoría.

Entender a Argentina como un país extenso que presenta una concentración de profesionales en CABA nos lleva a considerar cómo la SAH y sus posibles programas pueden facilitar la vinculación entre hematólogos de diferentes regiones. En este contexto, surge la necesidad de identificar estrategias adicionales para aumentar la satisfacción laboral, mejorar la productividad académica y profesional, y ampliar la red de colaboración entre hematólogos jóvenes. Una herramienta prometedora es el establecimiento de un programa de mentoría estructurado.

Durante las últimas cinco décadas, los países de altos ingresos han implementado programas de mentoría para médicos en formación, lo cual ha demostrado beneficios significativos, particularmente en el desarrollo de la investigación clínica. En Latinoamérica, sin embargo, la cultura de la mentoría formal es aún limitada. Ante la iniciativa de institucionalizar un programa de mentoría, y en línea con las recomendaciones del proyecto AAZPIRE⁽⁷⁾ resulta fundamental considerar tres aspectos clave.

- 1. Objetivos:** transferencia de conocimiento, seguimiento y resolución de conflictos, fomento de iniciativas, y provisión de retroalimentación.
- 2. Debilidades/barreras:** falta de una cultura de mentoría, carencia de tiempo protegido para actividades académicas y científicas, insuficiente financiamiento, y una distribución de recursos heterogénea geográficamente.
- 3. Soluciones:** desarrollo de un marco de políticas, adaptación de programas extranjeros exitosos al contexto local, asociación con empresas farmacéuticas para el apoyo en actividades educativas y de investigación de interés mutuo, plantear un

programa con extensión federal⁽⁷⁾.

Para planificar de manera concreta el diseño de un programa de mentoría aplicable a la situación actual de los hematólogos jóvenes en Argentina, proponemos estructurarlo en base a siete principios ampliamente respaldados en la literatura, que detallamos a continuación^(8,9,10).

1. Objetivo de la mentoría: Definir claramente el propósito del programa es esencial para orientar el diseño de cada componente. Un ejemplo es el programa de Qureshy y colaboradores, orientado a fortalecer áreas de déficit, como la investigación en hemostasia, que logró un aumento en el número de especialistas en áreas específicas en Estados Unidos⁽¹¹⁾.

2. Perfil de mentores y aprendices: Es fundamental establecer los criterios de participación tanto para mentores como para aprendices. Esto puede incluir una selección basada en experiencia o permitir la participación abierta de miembros de la SAH. La necesidad de un mentor varía según la etapa profesional: los jóvenes en formación requieren un acompañamiento intensivo, mientras que profesionales con experiencia también pueden beneficiarse de la mentoría al enfrentar nuevos desafíos académicos⁽⁶⁾.

3. Duración y estructura: Es importante determinar si la mentoría será a corto o largo plazo y la frecuencia de las sesiones^(6,10).

4. Formato de la mentoría: En un país tan extenso como Argentina, un formato virtual o híbrido facilita el acceso descentralizado y promovería la colaboración entre especialistas de diferentes regiones^(6,10).

5. Criterios de emparejamiento: Es esencial definir si el emparejamiento entre mentores y aprendices se basará en habilidades, intereses o experiencia^(6,10).

6. Recursos y herramientas: La disponibilidad de plataformas tecnológicas puede facilitar la interacción y el seguimiento de los objetivos establecidos en la mentoría^(6,10).

7. Métricas de éxito: Evaluar el impacto del programa a través de indicadores como el número de publicaciones, participación en congresos y satisfacción de los involucrados proporcionará una medida objetiva de su éxito^(6,10).

¿Es posible implementar un programa de mentoría federal en nuestro país? La experiencia del Curso Superior de Hematología de la SAH demuestra no sólo que es posible, sino también necesario para homogeneizar la formación y descentralizar el

conocimiento. Este curso, impartido de manera híbrida con participación de especialistas de todo el país, se ha consolidado como una iniciativa de excelencia y alcance federal.

Conclusión

La implementación de programas de mentoría en hematología en Argentina representa una oportunidad valiosa para mejorar la formación profesional y académica de los hematólogos jóvenes. En el presente trabajo, teniendo en mente sus limitaciones, se intentó realizar un análisis exhaustivo de la situación socio-demográfica y académica de estos profesionales para identificar sus necesidades, limitaciones y fortalezas. Se espera que este análisis sirva de disparador para una planificación estratégica que fomente la calidad y la excelencia en la práctica hematológica, alineándose con modelos exitosos implementados en otros países, donde la mentoría ha demostrado ser un recurso efectivo para el fortalecimiento de la investigación y la atención médica.

En América Latina, la cultura de la mentoría sigue siendo limitada, lo que restringe el desarrollo y la colaboración entre profesionales. Esta investigación ha señalado desafíos clave, como la falta de financiamiento, la escasez de tiempo dedicado a actividades académicas y la distribución desigual de recursos en el sistema de salud. Sin embargo, se han identificado oportunidades para avanzar en esta iniciativa.

Si bien los resultados de este trabajo no son concluyentes, se espera que sirvan como un impulso para futuras investigaciones y publicaciones que profundicen en esta temática, contribuyendo potencialmente al desarrollo de un programa de mentoría federal en Argentina. La mejora en el desarrollo académico y profesional de jóvenes hematólogos es crucial para su bienestar económico, social y mental, así como para optimizar la calidad de atención de los pacientes. Esto no solo beneficiaría a los jóvenes hematólogos, sino que también fortalecería las redes de colaboración y el avance en la investigación dentro de la especialidad.

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

Referencias


1. Ministerio de Salud. Secretaría de Regulación y Gestión Sanitaria. Dirección Nacional de Calidad de Servicios de Salud y Regulación Sanitaria (2019, April 12). Profesionales Médicos por provincia según domicilio electoral. [Http://Datos.Salud.gob.ar/](http://Datos.Salud.gob.ar/). Retrieved October 25, 2024, from <http://datos.salud.gob.ar/dataset/profesionales-medicos-por-jurisdiccion>
2. Taherian, K., y Shekarchian, M. Mentoring for doctors. Do its benefits outweigh its disadvantages?. *Med Teach* 2008; 30: e95–e99.
3. Oxley, J., y Standing Committee on Postgraduate Medical and Dental Education. Supporting doctors and dentists at work : an enquiry into mentoring. *SCOPME* 1998, p 10-25.
4. Henry-Noel, N., Bishop, M., Gwede, C. K., y col. Mentorship in Medicine and Other Health Professions. *J Cancer Educ*, 2019; 34:629–637.
5. Geraci, S. A., y Thigpen, S. C. A Review of Mentoring in Academic Medicine. *Am J Med* 2017; 353:151–157.
6. Burgess, A., van Diggele, C., y Mellis, C. Mentorship in the health professions: a review. *Clin Teach* 2018; 15:197–202.
7. Angel MO, Colombo Bonadio R, Harada G y col. Mentoring as an opportunity to improve research and cancer care in Latin America (AAZPIRE project). *ESMO Open* 2020;5:e 000988.
8. Shen MR, Zhuo L, Madison K y col. How We Do It: An Innovative General Surgery Mentoring Program. *J Surg Educ*. 2022;79:1088-1092.
9. Davis JS, Sakwe AM, Ramesh A y col . How to be a GREAT mentor. *Adv Physiol Educ*. 2023; 47:584-588.
10. Bolton-King RS. Student mentoring to enhance graduates' employability potential. *Sci Justice*. 2022; 62:785-794.
11. Qureshy Z, Nair P, Vesely SK y col. Evaluating the impact of a year-long external mentorship pilot program in classical hematology. *Blood Adv*. 2024;8:4833-4844.



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.

Diagnóstico molecular de la leucemia mieloide aguda en pediatría

Acute myeloid leukemia in children: molecular diagnosis

Cecilia Lang 

Laboratorio LEB; Bahía Blanca; Argentina.

citogenetica@leblaboratorio.com.ar



LMA
EN PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{ta} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 173-181
Diciembre 2024

Palabras claves: leucemia mieloide aguda;
pediatría;
diagnóstico.

Keywords: acute myeloid leukemia;
children;
diagnosis.

Introducción

Las leucemias agudas (LA) son las neoplasias más frecuentes en la población pediátrica (25-30%), de las cuales alrededor del 80% son de estirpe linfoide, o leucemias linfoblásticas agudas (LLA), mientras que sólo en el 15-20% de los casos se trata de leucemias mieloides agudas (LMA)⁽¹⁾. A diferencia de lo que ocurre en los adultos, las LMA son raras en niños y adolescentes, con un pronóstico que suele ser más desfavorable que el de otros tipos de cáncer en el mismo grupo etario. A pesar de que los resultados han mejorado en los últimos 20 años, con tasas de supervivencia global que alcanzan el 65-70%, un tercio de los pacientes aún siguen recayendo⁽²⁻⁵⁾. La frecuencia de las anomalías genéticas (AG) recurrentes en LMA es diferente entre niños y adultos, y en muchos casos también el impacto pronóstico y terapéutico de las mismas. Durante los últimos años

han surgido nuevos conocimientos que impactaron significativamente en la práctica clínica, como los avances en la comprensión de la LMA a nivel genético y molecular, que han permitido estratificar mejor a los pacientes de acuerdo con el riesgo. Estos avances han sido posibles, en parte, gracias al desarrollo y mejoramiento de las técnicas de estudio, tanto para la caracterización de la población neoplásica como para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Por otro lado, los nuevos enfoques de tratamiento han experimentado un rápido avance, como la aparición de terapias dirigidas a moléculas blanco. Aunque el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas sigue siendo una opción de tratamiento inespecífica, con efectos secundarios agudos y a largo plazo, combinado con una mejor estratificación de los grupos de riesgo, ha logrado mejorar significativamente la supervivencia en ni-

ños y adolescentes con LMA de alto riesgo⁽⁶⁾. Por todo esto, cada vez resulta más importante, y es una responsabilidad de todo el equipo de salud, realizar una buena caracterización de las LMA al momento del diagnóstico para ofrecer a los pacientes las mejores opciones terapéuticas.

Clasificación de entidades dentro de las LMA

Basado en la integración de los estudios citogenéticos y moleculares para definir entidades al momento del diagnóstico, en el 2022 se revisaron la clasificación de la Organización Mundial para la Salud (OMS) de neoplasias mieloides⁽⁷⁾, y la Clasificación de Consenso Internacional (CCI) de neoplasias mieloides y leucemias agudas⁽⁸⁾ (tablas 1 y 2).

Las clasificaciones de la OMS y la CCI emplean diferentes umbrales en cuanto al porcentaje de blastos para definir LMA en determinadas situaciones. Si bien no hay un umbral mínimo en los criterios de la OMS para la leucemia mieloide aguda con AG definitorias (excepto $\geq 20\%$ para LMA con BCR::ABL1 y LMA con mutaciones de CEBPA), la CCI requiere al menos 10% blastos en la médula ósea o sangre periférica para definir la LMA con anomalías genéticas

recurrentes (con la excepción de $\geq 20\%$ en LMA con BCR::ABL1, para evitar superposición con LMC en fase acelerada). Para todos los demás subgrupos de LMA, el umbral de blastos del 20% fue retenido por la OMS. Sin embargo, la CCI introdujo una nueva categoría de SMD/LMA con 10%-19% de blastos en la médula ósea o sangre periférica, reconociendo las similitudes en cuanto a la biología y el pronóstico entre estos pacientes y aquellos con $\geq 20\%$ de mieloblastos^(9,10).

La nómina de AG que definen LMA se ha ampliado en esta actualización para incluir translocaciones adicionales que involucran a los genes RARA, KMT2A, y MECOM, y otras translocaciones recurrentes menos frecuentes. Tanto OMS como CCI reconocen a NPM1 como una mutación que define LMA, así como también a las del gen CEBPA. En este sentido, OMS ahora define LMA con mutaciones de CEBPA como una entidad que incluye tanto a la mutación bialélica como a la monoalélica en la región bZIP. La definición de la CCI de LMA con mutación en CEBPA solo requiere la presencia de la alteración por desplazamiento del marco de lectura en bZIP.

Tabla 1. Clasificación de Organización Mundial de la Salud (OMS) de las LMA

Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas definitorias
Leucemia Promielocítica Aguda con PML::RARA
Leucemia Mieloide Aguda con RUNX1::RUNX1T1
Leucemia Mieloide Aguda con CFBF::MYH11
Leucemia Mieloide Aguda con DEK::NUP214
Leucemia Mieloide Aguda con RBM15::MRTFA
Leucemia Mieloide Aguda con BCR::ABL1
Leucemia Mieloide Aguda con rearrreglos de KMT2A
Leucemia Mieloide Aguda con rearrreglos de MECOM
Leucemia Mieloide Aguda con rearrreglos de NUP98
Leucemia Mieloide Aguda con mutación de NPM1
Leucemia Mieloide Aguda con mutación de CEBPA
Leucemia Mieloide Aguda, relacionada con mielodisplasia
Leucemia Mieloide Aguda con anomalías genéticas definitorias
Leucemia mieloide aguda, definida por diferenciación
Leucemia Mieloide Aguda con mínima diferenciación
Leucemia Mieloide Aguda sin maduración con maduración
Leucemia Basofílica Aguda
Leucemia Mielomonocítica Aguda
Leucemia Monocítica Aguda
Leucemia Eritroide Aguda
Leucemia Megacariocítica Aguda

Tabla 2. Clasificación de Consenso Internacional (CCI) de las LMA con porcentaje de blastos necesarios para el diagnóstico

Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) con t(15;17)(q24.1;q21.2)/ <i>PML::RARA</i> ≥ 10%
LPA con otros rearrreglos de <i>RARA</i> ≥ 10%
LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/ <i>RUNX1::RUNX1T1</i> ≥ 10%
LMA con inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/ <i>CBFB::MYH11</i> ≥ 10%
LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/ <i>MLLT3::KMT2A</i> ≥ 10%
LMA con otros rearrreglos de <i>KMT2A</i> ≥ 10%
LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/ <i>DEK::NUP214</i> ≥ 10%
LMA con inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/ <i>GATA2; MECOM(EV1)</i> ≥ 10%
LMA con otros rearrreglos de <i>MECOM</i> ≥ 10%
LMA con otras translocaciones recurrentes raras ≥ 10%
LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)/ <i>BCR::ABL1</i> ≥ 20%
LMA con mutación de <i>NPM1</i> ≥ 10%
LMA con mutación in frame de <i>CEBPA bZIP</i> ≥ 10%
LMA y SDM/LMA con mutación de <i>TP53</i> 10-19% (MDS/AML) y ≥ 20% (AML)
LMA y SDM/LMA con mutaciones relacionadas con mielodisplasia 10-19% (SDM/LMA) y ≥ 20% (LMA) Definidas por mutaciones en <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, o ZRSR2</i>
LMA con alteraciones citogenéticas relacionadas con mielodisplasia 10-19% (SDM/LMA) y ≥ 20% (LMA) Definido por la presencia de un cariotipo complejo (≥ 3 anomalías cromosómicas clonales no relacionadas en ausencia de otras anomalías genéticas recurrentes que definan entidad), del(5q)/t(5q)/ add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q), y/o idic(X)(q13)
LMA no especificada de otra manera (NOS) 10-19% (SDM/LMA) y ≥ 20% (LMA)
Sarcoma Mieloide

Por otra parte, CCI incorpora una nueva entidad que es la LMA con mutación de TP53, asociado en general a cariotipo complejo y con un pronóstico muy desfavorable^(11,12). A diferencia de los que ocurre en los SMD, en las LMA es suficiente con la presencia de una única variante patogénica con VAF mayor a 10%.

Las definiciones de LMA con cambios relacionados a mielodisplasia y LMA relacionadas a terapias previas ya no están incluidas en ninguno de los sistemas de clasificación. En cambio, ambos introdujeron categorías con características moleculares y citogenéticas que definen la ontogenia secundaria, y están asociadas con mal pronóstico, aunque difieren ligeramente en cuáles son las anomalías moleculares y citogenéticas que se consideran relacionadas a

mielodisplasia. La entidad para OMS incluye alteraciones en los genes: SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2, ASXL1, EZH2, BCOR y STAG2; mientras que CCI incluye además al gen RUNX1.

La revisión de OMS define entidades dentro de las LMA de acuerdo con dos criterios: por una parte, pueden ser definidas de acuerdo a las alteraciones genéticas (AG), y por otro lado de acuerdo a la diferenciación. En cambio, CCI establece un orden jerárquico para las alteraciones genéticas que permite definir entidades específicas (ver figura 1).

Estratificación de riesgo en LMA

A pesar de la aplicación de algunos de los hallazgos de los estudios en adultos en el contexto pediátrico, aún persisten ciertas disparidades entre la LMA

infantil y adulta, tanto en el tratamiento como en la clasificación de riesgo de los pacientes. Actualmente, la estratificación de riesgo de los pacientes con LMA en pediatría se realiza de acuerdo a

los lineamientos establecidos por el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) (13) (tabla 3), con algunas diferencias con respecto a la que se utiliza en adultos (European Leukemia Net

Figura 1. Clasificación jerárquica de la Clasificación de Consenso Internacional (CCI) de LMA.

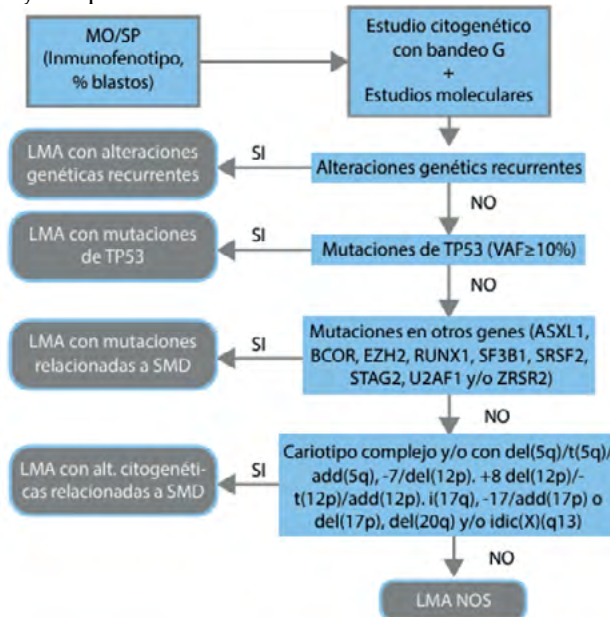


Tabla 3. Estratificación de grupos de riesgo para LMA en pacientes pediátricos (GATLA 2018)

GRUPOS DE RIESGO		
Riesgo Estándar (RE) Prevalencia estimada 20%	Riesgo Alto (RA) Prevalencia estimada 50-55%	Riesgo muy Alto (VHR) Prevalencia estimada 25-30%
t(8;21) (q22;q22) e inv 16 (p13;q22) con buena respuesta luego de la doble inducción	t(8;21) con +4	FLT3/ITD+ y NPM1-
t(16;16) (p23;q22) con buena respuesta luego de la doble inducción	FLT3/ITD+ y NPM1+	t(9;11)(p22;q23) asociada a otra anomalía t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p12;q23), t(11;17)(q23;q21), t(4;11)(q21;q23), t(5;11), t(X;11), t(6;9)(p23;q34), t(7;12), 12p-, t(8;16)(p11;p13), t(9;22)(q34;q11) t(3,3), inv 3, FAB M0-M6-M7 sin t(1;22) cariotipo monosómico (-7, -5 y otros) cariotipo complejo (≥ 3 anomalías numéricas o estructurales)
Citogenéticos no incluidos en RA y VHR con NPM1+ y FLT3/ITD-, con buena respuesta luego de la doble inducción	t(9;11)(p22;q23) sin otra anomalía, t(1;11)(p32;q23), t(11;19)(p23;q23), t(16;21)(p11;q22), t(3,5)(q25;q34), M7 con t(1,22)	Todos los pacientes con mala respuesta a la inducción (MAE+HAM)
CEBPα+/+ t(1;11)(q21;q23) con buena respuesta luego de la doble inducción	Todos los otros no RE y no VHR	

(ELN)), que podrían ser tomadas para pediatría en el futuro.

Al igual que ocurrió con las clasificaciones de OMS y CCI, en 2022 se actualizó también el sistema de estratificación de grupos de riesgo para LMA en pacientes adultos por parte de European Leukemia Net (ELN)⁽¹⁴⁾. (ver tabla 4)

Algunas consideraciones con respecto a la estratificación de riesgo: a) debe tomarse en consideración para el caso de las leucemias de tipo CBFb (t(8;21) e inv(16)/t(16;16)) que la presencia de mutaciones en KIT y FLT3 no les cambia la categoría de riesgo; b) las LMA con mutación de NPM1 y presencia de AG de alto riesgo son de riesgo adverso; c) el pronóstico favorable de las mutaciones por desplazamiento del marco de lectura en la región bZIP de CEBPA es independiente de que sea monoalélica o bialélica; d) el cariotipo complejo (CC) se define como 3 o más anomalías cromosómicas (AC) no relacionadas en ausencia de otras anomalías genéticas recurrentes que definan entidad (excluye hiperdiploides con tres o más trisomías (o polisomías) sin anomalías estructurales); e) el cariotipo monosomal (CM) se define como presencia de dos o más monosomías distintas (excluyendo la pérdida de X o Y), o una única monosomía autosómica en combinación con al menos una anomalía cromosómica estructural (excluyendo CBFb); f) las mutaciones en genes asociados a mie-

lodisplasia no deben utilizarse como marcadores de pronóstico adverso si coexisten con alteraciones de riesgo favorable.

La relación de carga alélica (CA) de FLT3-ITD ya no se tiene en cuenta para la clasificación de riesgo de 2022; por lo tanto, los pacientes con LMA con mutación FLT3-ITD se consideran en el grupo intermedio, independientemente de su RA o la presencia de mutación NPM1. Otra consideración acerca del FLT3 es que aún no está disponible para pediatría el uso de inhibidores, por lo cual sólo es un factor pronóstico y no un blanco terapéutico como en los pacientes adultos.

¿Cómo estudiar a un paciente con LMA al diagnóstico?

Ante un paciente con sospecha de LMA los objetivos son, en primer lugar confirmar la sospecha clínica, y luego: a) caracterizar fenotípica y genéticamente a la población neoplásica; b) realizar la estratificación de riesgo; c) determinar la mejor estrategia para evaluar la respuesta al tratamiento (determinación de enfermedad residual medible (ERM)); y d) identificar posibles blancos para terapias dirigidas. Para poder llevar adelante todos los estudios requeridos, y los que potencialmente se necesiten, es sumamente importante que al momento del diagnóstico se disponga de **muestra anticoagulada con EDTA y con heparina.**

Tabla 4. Estratificación de grupos de riesgo para LMA en pacientes adultos (ELN 2022)

Categoría de riesgo	Alteraciones genéticas (AG)
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 NPM1 mutada, sin FLT3-ITD Mutación <i>in-frame</i> de CEBPA bZIP
Intermedia	<ul style="list-style-type: none"> NPM1 mutada, con FLT3-ITD NPM1 no mutada, con FLT3-ITD (sin AG de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A Anomalías citogenéticas y/o moleculares no clasificadas como favorables o adversas
Adversa	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A rearrreglado (no PTD) t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/ GATA2, MECOM (EV11) t(3q26.2;v)/MECOM (EV11) rearrreglado -5 o del(5q); -7; -17/alt(17p) Cariotipo complejo, cariotipo monosomal Mutaciones en ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, y/o ZRSR2 TP53 mutado

Las técnicas disponibles para el diagnóstico de LMA son:

Citometría de Flujo Multiparámetro (CFM): permite determinar el linaje y el estadio de diferenciación de la leucémica, y define el porcentaje de blastos. La identificación del fenotipo asociado a la leucemia puede permitir el seguimiento de la ERM, y también la identificación de antígenos target para inmunoterapia. Por otra parte, el fenotipo en muchos casos está asociado y es orientativo de la presencia de alteraciones genéticas específicas. Se requiere médula ósea (MO) anticoagulada preferentemente con **EDTA**, aunque también puede ser **heparina**.

Estudio Citogenético con Bando G (CTG): es una técnica sencilla y de bajo costo, que permite una visión global del genoma (alteraciones numéricas y estructurales). Se requiere médula ósea (MO) anticoagulada con **heparina**.

Hibridación fluorescente in situ (FISH): es una técnica citomolecular para la detección de rearrreglos específicos, deleciones, amplificaciones y aneuploidías. Es especialmente importante para detectar alteraciones crípticas (que no se ven por citogenética convencional), o para confirmar rearrreglos génicos en cariotipos complejos y translocaciones variantes, o en cariotipos no concluyentes o con escasas metafases analizables. No requiere metafases ya que puede ser realizado en núcleos interfásicos, permitiendo la obtención rápida de resultados (6 a 8 hs). Se requiere médula ósea (MO) anticoagulada con **EDTA o heparina**.

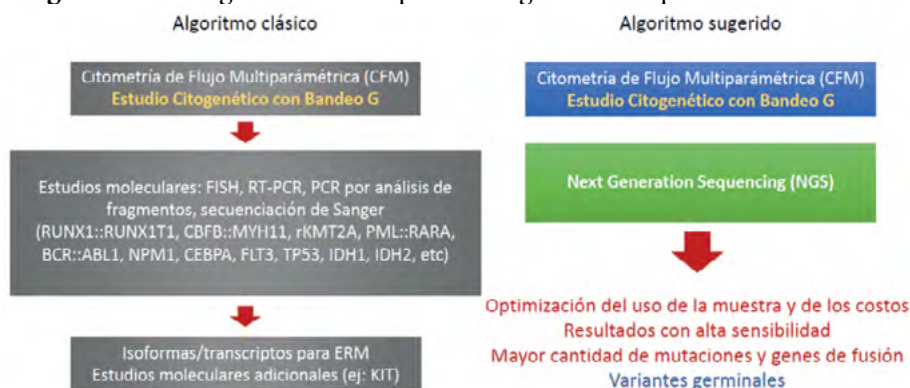
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): utiliza polimerasas que replican in vitro la síntesis natural de ADN. Son técnicas rápidas y de bajo costo, sensibles y específicas, que permiten amplificar pequeñas cantidades de ADN (o ADNc) para detectar

la presencia de alteraciones (mutaciones o genes de fusión). Los resultados pueden ser cuali o cuantitativos, y en este último caso permite el seguimiento de la respuesta al tratamiento (ERM). Se requiere médula ósea (MO) anticoagulada con **EDTA**. **Secuenciación de Sanger:** permite detectar cambios en la secuencia nucleotídica del ADN a partir de fragmentos previamente amplificados por PCR, es el patrón de oro para caracterizar los diversos tipos de mutaciones. Se requiere médula ósea (MO) anticoagulada con **EDTA**.

Panel de genes target por Secuenciación de Próxima Generación (NGS, Next Generation Sequencing): los paneles para NGS están diseñados para secuenciar genes específicos (completos o regiones target) y genes de fusión clínicamente relevantes para la patología mieloide. Es una técnica con alta sensibilidad (profundidad de lectura), que permite obtener información simultánea sobre gran número de genes, optimizando el aprovechamiento de la muestra y el tiempo de resultados. Se requiere médula ósea (MO) anticoagulada con **EDTA**, aunque en algunas circunstancias la sangre periférica (SP) puede ser una alternativa útil.

Es importante al momento del diagnóstico que los resultados sean obtenidos en tiempo y forma de acuerdo a las necesidades terapéuticas. Para ello se presentan dos algoritmos de estudio (ver figura 2). En principio siempre se requiere el estudio del inmunofenotipo por citometría de flujo y el estudio citogenético con bando G. El CTG es mandatorio e indispensable en el estudio de las LMA, y permite detectar la mayoría de las AG recurrentes. Un cariotipo normal en pediatría (22–26% de las LMA) descarta en general la presencia de AC, y sobre todo de CC, cuando se analizan al menos 20 metafases.

Figura 2. Estrategias de estudio para el diagnóstico de pacientes con LMA.



En ciertos casos, como rearrreglos complejos o alteraciones crípticas, se puede requerir la confirmación molecular de la presencia de alteraciones cromosómicas.

Antes de disponer de la tecnología de NGS, la identificación de AG específicas en los pacientes con LMA estaba limitada a aquellas de las cuales hubiera disponibles sondas de FISH o PCR, las cuales debían ser evaluadas una por una en cada caso. El inmunofenotipo, la presentación clínica y el cariotipo en muchos casos son orientadores de las AG presentes, pero si se utiliza esta estrategia (algoritmo clásico) deben ser realizados, al menos, la evaluación de: RUNX1::RUNX1T1, CBFβ::MYH11, BCR::ABL1, KMT2A, NPM1, CEBPA, FLT3 y TP53. Es muy importante tener presente que de esta manera quedarían sin evaluar muchas de las AG recurrentes para LMA, que definen entidad, y que en algunos casos son de alto riesgo.

Por esta razón, se propone un algoritmo alternativo, que sugiere realizar la citometría de flujo y el estudio citogenético, y luego determinar el perfil genético completo por NGS. En este sentido, es imprescindible conocer el panel de genes disponible y la tecnología utilizada a fin de que el estudio de NGS pueda aportar la información necesaria para el paciente en estudio. Dado que los resultados de la secuenciación demoran 20-30 días, deberá ser considerada la necesidad de realizar estudios moleculares puntuales en los casos que se requieran con urgencia (por ejemplo PML::RAR).

Es importante recordar que la respuesta al tratamiento debe ser evaluada por el método más sensible del que se disponga, si es posible por un método molecular. Los pacientes que presentan los rearrreglos t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1, inv(16)(p13.1q22)/CBFβ::MYH11, t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA, o t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1, y los pacientes con mutaciones de NPM1, pueden ser evaluados por cuantificación del transcrito por PCR (RT-qPCR) para el seguimiento de la **Enfermedad Residual Medible (ERM)**. Es imprescindible realizar la identificación del transcrito o isoforma del gen de fusión al momento del diagnóstico, antes de que el paciente comience el tratamiento.

Como parte de los estudios al diagnóstico, realizar lo antes posible el estudio de HLA, sobre todo en los pacientes de muy alto riesgo y candidatos a trasplante.

Si se utiliza la estrategia clásica se recomienda siempre, y previo a la indicación del tratamiento, preservar muestra para un eventual estudio por NGS.

Predisposición germinal a neoplasias mieloides

Con los avances recientes en el diagnóstico y análisis molecular, ahora se pueden identificar a más personas con neoplasias mieloides, incluso aquellas que se presentan en edades avanzadas, que resultan de una predisposición hereditaria debido a una mutación de la línea germinal⁽¹⁵⁾. Por lo tanto, se ha recomendado que cualquier paciente con LMA con ciertas lesiones moleculares/citogenéticas, una presentación sindrómica o antecedentes familiares sugestivos se someta a un análisis genético para evaluar una predisposición de la línea germinal⁽¹⁶⁾.

Las indicaciones para el estudio de una posible neoplasia hematológica con predisposición germinal (NHPG) incluyen: (1) antecedentes familiares de NH (≥ 1 familiar de primer grado diagnosticado a ≤ 50 años, o ≥ 2 familiares de segundo grado); (2) antecedente personal de una NH más: a) historia personal o familiar (de primer o segundo grado) de un tumor sólido diagnosticado < 50 años, b) un familiar (primer o segundo grado) con NH o alguna anomalía de la hematopoyesis; (3) diagnóstico de SMD o LMA en paciente joven (< 50 años); (4) síndromes de insuficiencia/falla medular a cualquier edad o variante hipocelular de SMD/LMA; (5) antecedentes personales o familiares de pancitopenia, trombocitopenia o infecciones atípicas recurrentes; (6) antecedentes personales de ≥ 2 cánceres, uno de los cuales es una NH; (7) identificación de una posible variante de línea germinal en NGS somática⁽¹⁷⁾.

Puede sospecharse que una variante en determinado gen es de origen germinal cuando se detecta en un estudio de NGS somático con una VAF entre 40-60% (estado heterocigoto) o $> 80\%$ (estado homocigoto o LOH). En estos casos se debe confirmar el origen germinal en un tejido con baja probabilidad de sufrir mutaciones somáticas y donde pueda excluirse la contaminación con células hematopoyéticas (el cultivo de fibroblastos es el *gold standard*, otros tejidos aceptados: folículos pilosos, biopsias de piel o hisopado de mucosa yugal). Tener en cuenta que la predisposición puede ocurrir de novo en el caso índice, y que la penetrancia en algunas neoplasias hematológicas con predisposición germinal (NHPG) puede ser

de leve a moderada, por lo que la ausencia de historia familiar no excluye la presencia de NHPG.

Discusión

La baja incidencia de LMA en niños y adolescentes dificulta la recolección de evidencias acerca del impacto pronóstico de las alteraciones genéticas, y los resultados de nuevas opciones terapéuticas. El desafío en los próximos años será trasladar la información disponible para LMA en adultos a la población pediátrica.

Si bien los avances en el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda podrían ayudar a elegir la mejor terapia para cada subgrupo, la existencia de dos sistemas de clasificación desafía la comunicación entre los profesionales del laboratorio, los médicos tratantes y los pacientes⁽¹⁸⁾. Sin embargo, seguirá siendo responsabilidad de todos los miembros del equipo de salud, integrar los datos clínicos y los resultados citogenéticos/moleculares para llegar a una correcta actitud terapéutica adaptada al riesgo.

Es importante disponer de los resultados de laboratorio en los tiempos requeridos para la toma de decisiones terapéuticas. Aunque CCI recomienda un tiempo de respuesta de 3 a 5 días para las pruebas moleculares, esto no es posible en todos los

centros, por ello se considera seguro esperar hasta una semana en casi todos los pacientes con LMA. El cariotipo es un dato sumamente importante y debe estar disponible dentro de los 7 días, por lo que el laboratorio de citogenética tiene la responsabilidad de evaluar la obtención de metafases antes de las 72hs, y de comunicarlo en caso de ser negativo por la posibilidad de obtener una nueva muestra para cultivo. No olvidar que, si bien los síndromes predisponentes o las mutaciones de la línea germinal se asocian con menos del 10% de las LMA pediátricas, el hallazgo de mutaciones en ciertos genes (DDX41, TP53, ETV6, RUNX1, GATA2, entre otros) con VAF cercanos al 50% debe ser una alerta para evaluar una patología hereditaria. La detección de una mutación de la línea germinal no solo puede ayudar a adaptar el plan de tratamiento óptimo para un paciente individual, sino también a identificar individuos en riesgo dentro de su familia.

El tratamiento de la LMA pediátrica todavía plantea muchos desafíos, con nuevos enfoques actualmente en ensayos clínicos con resultados prometedores, que pueden conducir a terapias menos tóxicas y más efectivas, especialmente para los casos de enfermedades resistentes o refractarias⁽¹⁹⁾.

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

References

1. De Rooij, J.D.E.; Zwaan, C.M.; Van den Heuvel-Eibrink, M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J. Clin. Med.* 2015, 4, 127–149.
2. Conneely, S.E.; Stevens, A.M. Acute Myeloid Leukemia in Children: Emerging Paradigms in Genetics and New Approaches to Therapy. *Curr. Oncol. Rep.* 2021, 23, 16.
3. Pession A, Masetti R, Rizzari C, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2013;122(2):170- 178.
4. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease- directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(6):543-552.
5. Aplenc R, Meshinchi S, Sung L, et al. Bortezomib with standard chemotherapy for children with acute myeloid leukemia does not improve treatment outcomes: a report from the Children's Oncology Group. *Haematologica.* 2020;105(7):1879-1886.
6. Abrahamsson, J.; Forestier, E.; Heldrup, J.; Jahnukainen, K.; Jónsson, O.G.; Lausen, B.; Palle, J.; Zeller, B.; Hasle, H. Response guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J. Clin. Oncol.* 2011, 29, 310–315.
7. Khoury, J.D.; Solary, E.; Abla, O.; Akkari, Y.; Alaggio, R.; Apperley, J.F.; Bejar, R.; Berti, E.; Busque, L.; Chan, J.K.C.; et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022, 36, 1703–1719.
8. Arber, D.A.; Orazi, A.; Hasserjian, R.P.; Borowitz, M.J.; Calvo, K.R.; Kvasnicka, H.M.; Wang, S.A.; Bagg, A.; Barbui, T.; Branford, S.; et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and ge-


9. Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood*. 2022;139(3):323-332.
10. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Kantarjian HM. Time to blur the blast boundaries. *Cancer*. 2022;128(8):1568-1570.
11. Weinberg OK, Siddon A, Madanat YF, et al. TP53 mutation defines a unique subgroup within complex karyotype de novo and therapy-related MDS/AML. *Blood Adv*. 2022;6(9):2847-2853.
12. Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2022; 139(15):2347-2354.
13. Guía de tratamiento leucemia mieloblástica aguda pediátrica 9-LMAP-18 protocolizada por el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA).
14. Dohner, H.; Wei, A.H.; Appelbaum, F.R.; Craddock, C.; DiNardo, C.D.; Dombret, H.; Ebert, B.L.; Fenau, P.; Godley, L.A.; Hasserjian, R.P.; et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022, 140, 1345–1377.
15. Trottier AM, Godley LA. Inherited predisposition to haematopoietic malignancies: overcoming barriers and exploring opportunities. *Br J Haematol*. 2021;194(4):663-676.
16. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017;130(4): 424-432.
17. Atluri H, Gerstein YS, DiNardo CD. Approach Toward Germline Predisposition Syndromes in Patients with Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2022 Dec;17(6):275-285. doi: 10.1007/s11899-022-00684-2. Epub 2022 Oct 24. PMID: 36279069.
18. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 Mar;98(3):502-526. doi: 10.1002/ajh.26822. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36594187.
19. Tseng, S.; Lee, M.-E.; Lin, P.-C. A Review of Childhood Acute Myeloid Leukemia: Diagnosis and Novel Treatment. *Pharmaceuticals* 2023,16,1614.



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.

Actualización en LMA pediátrica sobre nuevas terapias dirigidas

Update on new targeted therapies in pediatric AML

Alejandra Deana 

¹ Servicio de Hematología y Oncología Infantil. Hospital Nacional Dr. Alejandro Posadas. El Palomar (Morón). Prov. Buenos Aires; Argentina
Coordinadora de la Comisión de LMA pediátrica del Grupo GATLA

adeana@intramed.net



LMA
EN PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{as} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 182-190
Diciembre 2024

Palabras claves: leucemia mieloide aguda, pediátrica, refractario/recidivante, terapias dirigidas.

Keywords: acute myeloid leukemia, pediatric, refractory/relapsed, targeted therapies.

Resumen

La tasa de recaída de los niños con leucemia mieloide aguda (LMA) sigue siendo alta a pesar de los avances en la clasificación del riesgo, la intensificación de la quimioterapia, el trasplante de células madre y las pautas de atención médica complementaria. El pronóstico para este subgrupo de niños con LMA recaída o resistente al tratamiento sigue siendo precario. Es bien sabido que se ha alcanzado el límite máximo de la intensificación de la quimioterapia, limitado por la toxicidad aguda y crónica, lo que requiere enfoques de tratamiento alternativos. En los últimos años, nuestra mejor comprensión de la biología de la enfermedad y las vías moleculares críticas en la LMA ha producido una variedad de nuevos medicamentos para dirigirse a estas vías específicas. Esta revisión proporciona un resumen de los conjugados de anticuerpos y fármacos (ADC), los inhibidores de moléculas pequeñas y los inhibidores de la tirosina quinasa, con énfasis en los que se encuentran actualmente en evaluación clínica o que se abrieron en ensayos de fase temprana para niños con LMA recaída o refractaria al tratamiento.

Abstract

The relapse rate for children with acute myeloid leukemia (AML) remains high despite advancements in risk classification, multi-agent chemotherapy intensification, stem cell transplantation, and supportive care guidelines. The prognosis for this subgroup of children with relapsed/refractory AML remains poor. It is well known that the ceiling of chemotherapy intensification has been reached, limited by acute and chronic toxicity, necessitating alternative treatment approaches. In the last several years, our improved understanding of disease biology and critical molecular pathways in AML has yielded a variety of new drugs to target these specific pathways. This review provides a summary of antibody drug conjugates (ADCs), small molecule inhibitors, and tyrosine kinase inhibitors with an emphasis on those that are currently under clinical evaluation or that have opened in early phase trials for children with relapsed/refractory AML.

1. Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA), un trastorno de células madre hematopoyéticas caracterizado por la expansión clonal de blastos de linaje mieloide anormalmente diferenciados, representa el 20% de la leucemia infantil⁽¹⁾. La LMA sigue planteando un desafío terapéutico significativo debido a la heterogeneidad de la enfermedad, la alta tasa de recaída y la toxicidad de la terapia⁽²⁾. En comparación con una supervivencia global (SG) del 90% en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) infantil, la SG se acerca solo al 69-75% en la LMA pediátrica en los países desarrollados^(2,3,4). A pesar de los avances significativos en la clasificación de riesgo y los enfoques terapéuticos de primera línea, aproximadamente el 20-40% de los niños con LMA recaen y el pronóstico para estos niños sigue siendo pobre⁽³⁾.

A partir de la iniciativa Therapeutic Applicable Research to Generate Effective Treatments (TARGET) AML, un proyecto colaborativo del Children's Oncology Group (COG) y el National Cancer Institute (NCI) que permitió caracterizar el panorama mutacional, transcripcional y epigenético de la leucemia mieloide aguda infantil, se ha ampliado significativamente la comprensión de la biología de la leucemia mieloide aguda en niños y en qué se diferencia de los adultos. La secuenciación retrospectiva a gran escala de todo el genoma, ADN y ARN, así como el perfil de metilación, han revelado nuevos genes de fusión, deleciones focales y mutaciones recurrentes exclusivas en pediatría, algunas de las cuales se asocian con pronósticos particularmente desfavorables. Ha quedado claro que la leucemia mieloide

aguda pediátrica es una enfermedad molecularmente diversa con fenotipo similar, lo que ha llevado a una mejoría en la clasificación de riesgo molecular y a un aumento de los esfuerzos hacia enfoques de terapia dirigida personalizada⁽⁵⁾. Es evidente que se ha alcanzado el techo de la intensificación de la quimioterapia, limitada por la toxicidad infecciosa y cardíaca, lo que requiere del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Los enfoques alternativos a la quimioterapia citotóxica incluyen la terapia epigenética, la inmunoterapia, los conjugados de anticuerpos y fármacos (ADC) y las terapias con inhibidores de moléculas pequeñas. Por lo tanto, muchas de las terapias dirigidas desarrolladas para la LMA en adultos pueden tener una utilidad comparativamente limitada en los niños.

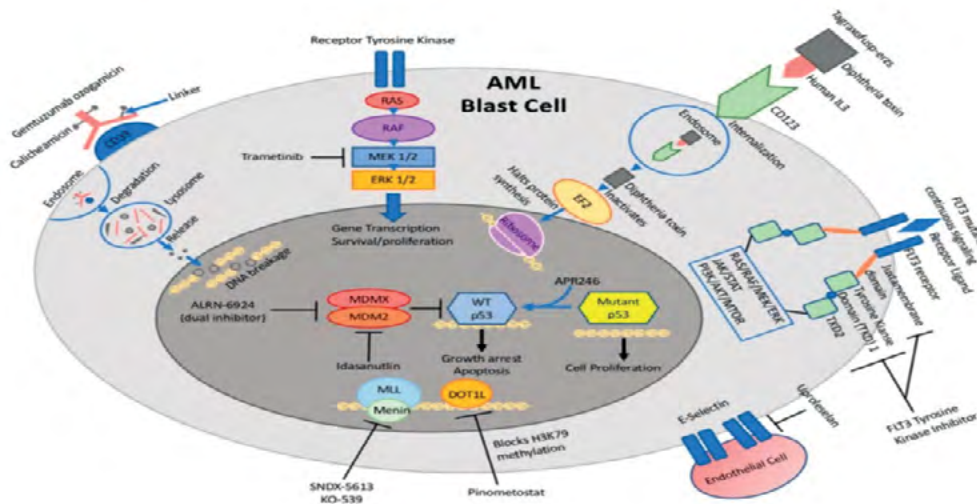
Sin embargo, la LMA recaída/refractaria (r/r) es un escenario en el que el pronóstico es particularmente pobre y para el cual las opciones de tratamiento adicionales, incluidos los agentes novedosos, son una necesidad relativamente insatisfecha⁽⁶⁾.

2. Nuevas terapias dirigidas en LMA

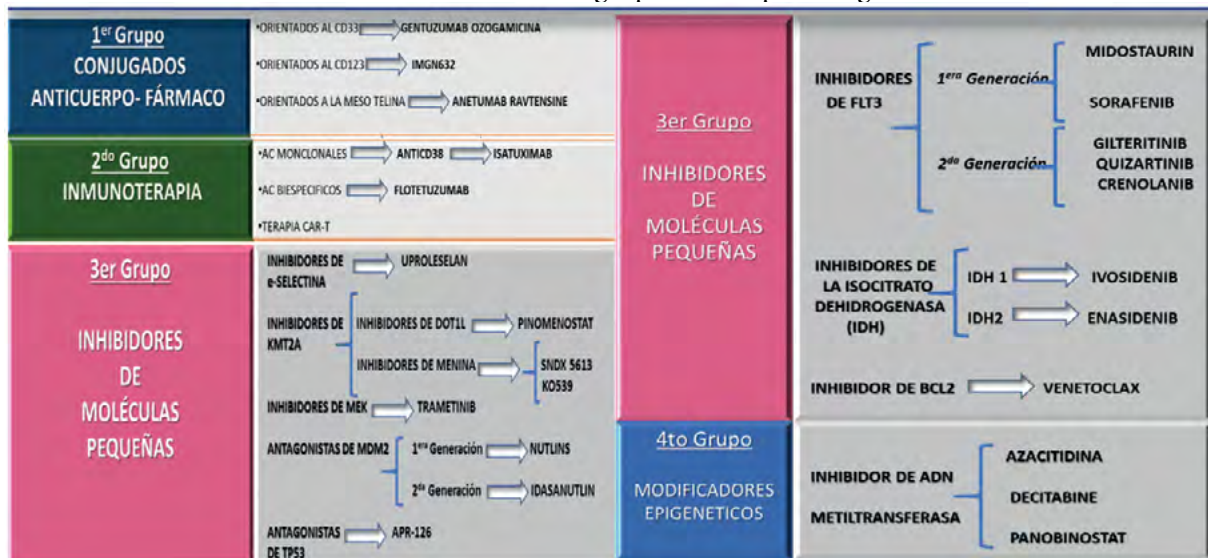
El desafío en la LMA ha sido identificar proteínas de la superficie celular a las que se puede dirigirse y que se expresan en los blastos de LMA, pero no en las células hematopoyéticas normales⁽⁷⁾.

Las terapias basadas en anticuerpos han surgido como un enfoque eficaz y bien tolerado para el tratamiento del cáncer, mediante el cual la unión de un fármaco citotóxico a un anticuerpo puede conducir a una mayor intensidad de la dosis con una toxicidad reducida^(7,8). (figura 1)

Figura 1. Ilustración esquemática de vías dirigibles y mecanismos farmacológicos en la LMA



El cuadro 1 resume los diferentes grupos de terapias dirigidas en LMA



En esta revisión abordaremos solamente dentro del grupo de conjugados anticuerpo fármaco los dirigidos al CD33, dentro del grupo de inhibidores de moléculas pequeñas a los inhibidores de FLT3 e inhibidor de BCL2.

2.1 Conjugados anticuerpo – fármaco Dirigidos al CD33

El antígeno de superficie celular, CD33, está presente en más del 80% de los pacientes con LMA, pero está ausente de las células madre hematopoyéticas, lo que lo convierte en un objetivo inmunoconjugado ideal⁽²⁾.

Los datos más prometedores para dirigirse al CD33 tanto en niños como en adultos provienen de estudios con Gemtuzumab ozogamicina (GO), un anticuerpo anti-CD33 IgG4 humanizado conjugado con caliqueamicina, un agente citotóxico que escinde el ADN, que condujo a su aprobación por la FDA en 2000. Un ensayo controlado aleatorio posterior en adultos, Southwest Oncology Group (SWOG) S0106, no logró cumplir con sus puntos finales primarios de mejora de la inducción de la remisión y seguridad, lo que resultó en la retirada de la aprobación^(2,9). Sin embargo, los resultados de este estudio fueron controvertidos y otros estudios concurrentes en adultos mostraron una mejor supervivencia con la adición de GO^(10,11). COG demostró la viabilidad y seguridad de agregar 2 dosis de GO a la quimioterapia intensiva estándar para niños con LMA no tratada previamente

en su estudio piloto AAML03P1⁽¹²⁾. En el ensayo controlado aleatorizado posterior, AAML0531, los pacientes pediátricos con LMA recién diagnosticados fueron asignados aleatoriamente para recibir la quimioterapia estándar inicial con o sin 2 dosis de GO a 3 mg/m²/dosis. Este estudio de referencia mostró que la supervivencia libre de eventos (SLE) a los 3 años mejoró significativamente con la adición de GO (53% frente a 46,9%, $p=0,04$) mediante una reducción significativa en el riesgo de recaída (RR) a los 3 años (32,8% frente a 41,3%, $p=0,006$), particularmente en los grupos de riesgo bajo e intermedio. Además, el estudio no demostró un mayor riesgo de síndrome obstructivo sinusoidal en el grupo de GO como había sido el caso en los primeros estudios que utilizaron dosis más altas de GO⁽²⁾. Con base en los resultados de estos estudios, GO obtuvo nuevamente la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 2017 para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) CD33-positiva recién diagnosticada en adultos y en pediatría en ≥ 1 mes y en LMA recaída en adultos y en niños ≥ 2 años⁽¹³⁾. Esta historia de éxito ha llevado a la incorporación de GO en el ensayo clínico controlado aleatorizado del COG, AAML1831, que compara CPX-351, una preparación liposomal de citarabina y daunorrubicina versus citarabina y daunorrubicina estándar más el agregado de GO.

En la tabla 1 se pueden ver los diferentes ensayos clínicos que investigaron el uso de GO.

Tabla1.

STUDY NAME	RECRUITMENT PERIOD	PATIENTS (n)	AGE RANGE	GO DOSE REGIMEN	CLINICAL EFFICACY	TOXICITY
NRCI MRC AML15	July 2002- June 2006	1113, 58 patients age 0-14 years	0 -71 years	Patients were randomized to receive: Induction 1 (n=113) -A single dose of GO (3 mg/m ²), in combination with 1)DA, or 2)ADE, or 3)FLA-Ida (n=8 patients age 0-14) or -no GO (n=6 patients age 0-14) Consolidation 1 -A single dose of GO (3 mg/m ²), in combination with 1)MACE, or 2)Ara-C (n=29 patients age 0-14) or -no GO (n=6 patients age 0-14)	Total cohort : GO vs no GO: -5 year OS 43% vs 41% p=0.03 -RFS 39% vs 35% p=0.09 -5 year CIR 46% vs 50% p=0.12 Total cohort : GO vs no GO In patients with favorable cytogenetics: -5 year OS 79% vs 51% p<0.001 Total cohort : GO vs no GO In intermediate risk patients: -OS : OR 0.86 (95% CI 0.7-1.07) Patients age 0-14 years: -OS : OR 0.09 (95& CI 0.01-1.43)	-GO was well tolerated. No significant increase in toxicity vs the no-GO group -No increased liver toxicity -No results separately for pediatric population
NRCI MRC AML17	June 2009- October 2011	788, 29 patients age 0-16 years	0-60 years	Patients were randomized to receive: Induction 1 (n=788): -A single dose of GO (3 mg/m ²), in combination with ADE (n=14, patients age 0-16) or -A single dose of GO (6 mg/m ²), in combination with ADE (n=15, patients age 0-16)	Total cohort 6mg/m² vs 3 mg/m² GO dose: -4 years OS 47% vs 50% p=0.3 -4 years RFS: 38 vs 44% p=0.3 Patients 0-16 years: -OS: OR. 0.56 (95% CI 0.14-2.23)	Total cohort 6mg/m² vs 3 mg/m² GO dose: -VOD 5.6% vs 0.5%, p<0.001 -30 day mortality: 7% vs 3%, p=0.02 -60 day mortality: 9% vs 5%, p=0.01 -ALT: 17% vs 7%, p=0.01 -creatinine: 1% vs 2%, p=0.02 -hematuria: 1% vs 2%, p=0.02 -No results separately for pediatric population
St. JUDE AML 02	2002-2008	216	2 days-21.4 years	Patients were non-randomly to receive: Induction 2: -ADE with or without GO (3mg/m ²), for patients with >25% bone marrow blats after induction 1 (GO n=9) Induction3 -GO monotherapy (6mg/m ²) for patients with MRD >0,1% after Induction 2 (GO n=17) Amendment: Induction 2: -ADE with GO (3mg/m ²) for patients with MRD >1% after Induction 1 (GO n=20)	GO vs no GO: -5 year OS 55% vs 36.4% p=0.28 -5 year EFS 50% vs 31.8% p=0.28 In the GO group: 27 of the 29 patients has decreased MRD levels after treatment	-Toxicity was nor separately reported for the GO group
COG AAML 03P1	Dec 2003 - Nov 2005	350	25 days-21.6 years	All patients non-randomly receive: Induction 1 (day 6): -A single dose of GO (3 mg/m ²), in combination with ADE 10 (n=511) and Consolidation 2 (day 7) -A single dose of GO (6 mg/m ²), in combination with ADE (n=511) (for patients nor undergoing HSCT) Or standard for five course chemotherapy alone (n=511)	-CR: 83% after 1 course, 87% after 2 course -3 years OS: 66% -3 years EFS: 53% In FLT3-ITD patiens (AAML03PI and AAML0531) GO vs no-GO: -3 years OS: 50% vs 49%, p=0.74 -RR: 37% vs 59%,p=0.02 -DFS: 47% vs 41%, p=0.5 -TRM: 16% vs 0%, p=0.01 In KMT2A-rearranged patients GO vs no-GO: -3 years OS: 63% vs 53%, p=0.05 -3 years EFS: 48% vs 29%, p<0.001 -RR: 40% vs 66%, p<0.001 -DFS: 57% vs 33%, p<0.01 In infants patients (age < 1 year) GO vs no-GO: -5 years OS: 66% vs 57%, p=0.22 -5 years EFS: 47% vs 37%, p=0.19 -RR: 37% vs 55%, p=0.06 -DFS: 57% vs 42%, p=0.09	-The toxicity were comparable to a normal AML chemotherapy regimen, with infections being frequently repoted -VOD rate did not differ significantly from those seen with other regimens
COG AML 0531	August 2006- June 2010	1022	30 days-29 years	Patients were randomized to receive: Induction 1 (day 6): -A single dose of GO (3 mg/m ²), in combination with ADE 10 (n=511) and Consolidation 2 (day 7) -A single dose of GO (6 mg/m ²), in combination with ADE (n=511) (for patients nor undergoing HSCT) Or standard for five course chemotherapy alone (n=511)	Total cohort GO vs no-GO -3 years OS: 69.4% vs 65.4%, p=0.3 -3 years EFS: 51.3% vs 46.9%, p=0.04 -RR: 32.8% vs 41.3%, p=0.01 -3 years DFS: 60.6% vs 54.7%, p=0.07 In FLT3-ITD patiens (AAML03PI and AAML0531) GO vs no-GO: -3 years OS: 50% vs 49%, p=0.74 -RR: 37% vs 59%,p=0.02 -DFS: 47% vs 41%, p=0.5 -TRM: 16% vs 0%, p=0.01 In KMT2A-rearranged patients GO vs no-GO: -3 years OS: 63% vs 53%, p=0.05 -3 years EFS: 48% vs 29%, p<0.001 -RR: 40% vs 66%, p<0.001 -DFS: 57% vs 33%, p<0.01 In infants patients (age < 1 year) GO vs no-GO: -5 years OS: 66% vs 57%, p=0.22 -5 years EFS: 47% vs 37%, p=0.19 -RR: 37% vs 55%, p=0.06 -DFS: 57% vs 42%, p=0.09	GO vs no-GO: -5 years TRM: 8.6% vs 5.9%,p=0.09 (especially in the low- risk group (8 vs 2 patients, p=0.02)) -VOD rate was similar in the both group

2.2 Inhibidores de FLT3

FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3), un receptor de citoquinas (CD135) que pertenece a la clase III de receptores de tirosina quinasa, se expresa principalmente en células hematopoyéticas y desempeña un papel fundamental en la proliferación y supervivencia de células mieloides y linfoides. Las duplicaciones internas en tándem de FLT3 (FLT3-ITD), la clase más común de mutaciones del gen FLT3 encontradas en LMA, conducen a la activación constitutiva de la quinasa, promoviendo el crecimiento celular, la supervivencia y la señalización antiapoptótica. Las FLT3-ITD se asocian con un mal pronóstico debido a una alta tasa de recaída⁽⁸⁾.

Los inhibidores de FLT3 de primera generación, incluidos sorafenib y midostaurina, son inhibidores de múltiples quinasas que muestran actividad contra una serie de factores de crecimiento, incluidos FLT3, KIT, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), lo que conduce a una mayor toxicidad fuera del objetivo. Sorafenib está aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma de células renales. Ha habido resultados mixtos en ensayos clínicos de fase temprana de sorafenib en combinación con quimioterapia para adultos con LMA de novo FLT3-ITD^(14,15). Sin embargo, el ensayo clínico COG AAML 1031, que evaluó la adición de sorafenib a la quimioterapia estándar, así como el mantenimiento con sorafenib después del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCHP) para niños con LMA FLT3-ITD⁺ de alta relación alélica, mostró tasas de remisión completa (RC) mejoradas en comparación con los controles históricos después de la inducción I (73 % frente a 56 %, $p=0,078$) y después de la inducción II (91 % frente a 70 %, $p=0,007$). Además, la SLE a 3 años mejoró al 57,5 % desde el control histórico (COG AAML 0531) del 34,3 % ($p=0,007$), y el RR se redujo con el tratamiento con sorafenib (18,2 % frente al 52,5 % histórico, $p=0,006$), aunque la SG a 3 años no fue significativamente diferente (63,9% frente al 54,1%, $p=0,375$)⁽¹⁶⁾. Sorafenib también se está investigando en un ensayo de fase I en combinación con palbociclib en adolescentes y adultos con leucemia r/r (NCT03132454).

La midostaurina, otro inhibidor de FLT3 de primera generación, es el primer inhibidor de la tirosina quinasa aprobado por la FDA para el tratamiento de la

LMA en primera línea en adultos. La aprobación se debió en gran medida al ensayo Alliance 10603, en el que los adultos con LMA recién diagnosticada con mutación de FLT3 que recibieron midostaurina en combinación con quimioterapia estándar tuvieron una SLE y una SG superiores en comparación con la quimioterapia estándar sola⁽¹⁷⁾. En niños, la midostaurina se ha investigado como monoterapia en la leucemia pediátrica r/r, incluida la LLA con reordenamiento de KMT2A o la LMA con mutación de FLT3 (NCT0866281), que desafortunadamente demostró una eficacia limitada en los 22 participantes inscritos (el ensayo finalizó antes de tiempo debido a la falta de inscripción)⁽¹⁸⁾. Ahora se está investigando la midostaurina en combinación con quimioterapia en niños con LMA recién diagnosticada con mutación de FLT3 (NCT03591510), que está en curso. Los inhibidores de FLT3 de segunda generación son mucho más selectivos en la focalización de FLT3, mostrando así una toxicidad fuera del objetivo más limitada⁽⁸⁾. Quizartinib ha completado la investigación a través de un ensayo clínico de Fase I en combinación con quimioterapia de rescate en LMA r/r en niños, ambos albergando mutaciones de FLT3-ITD y FLT3-TKD, y demostró 4/17 RC y 10/17 enfermedad estable (SD). De los 7 pacientes con mutación de FLT3-ITD en el ensayo, hubo 3 RC y 4 SD, demostrando cierta eficacia clínica en todos los pacientes con mutación de FLT3⁽¹⁹⁾. Quizartinib se está investigando actualmente en un ensayo clínico de Fase I/II en combinación con quimioterapia de reinducción y como monoterapia para el mantenimiento en LMA r/r con mutación de FLT3-ITD en niños y adolescentes/adulto joven (NCT03793478). Finalmente, gilteritinib es otro inhibidor potente y altamente selectivo de segunda generación de FLT3 que ejerce una actividad dual contra FLT3 y AXL, una tirosina quinasa receptora adicional que promueve la proliferación y supervivencia de las células de LMA⁽⁸⁾. Debido a los resultados prometedores de un ensayo de Fase I/II sobre gilteritinib en adultos con LMA r/r que albergaban mutaciones de FLT3⁽²⁰⁾, se realizó un ensayo de Fase III aleatorizado que comparó la monoterapia con gilteritinib versus quimioterapia de rescate en adultos con LMA r/r, FLT3 mutado. Los pacientes que recibieron gilteritinib demostraron una tasa de RC/Rhi significativamente más alta (34% frente a 15%), una mediana de SG más larga (9,3 meses frente a 5,6 meses) y una sobrevida

postrasplante más larga (16,2 meses frente a 8,4 meses) en comparación con los que recibieron quimioterapia de rescate, lo que resultó en la aprobación de la FDA para adultos con LMA r/r, FLT3 mutado⁽²¹⁾. El ensayo COG AAML 1831 para niños con LMA recién diagnosticada está investigando gilteritinib.

Se están llevando a cabo estudios con varios inhibidores de FLT3 en LMA pediátrica y algunos se han introducido en el tratamiento de primera línea:

- La midostaurina en combinación con quimioterapia está en estudio en niños recién diagnosticados en un estudio en curso patrocinado por la industria (NCT03591510);
- En la actualidad, el gilteritinib se investiga en niños con LMA (NCT04293562) con diagnóstico reciente y con mutaciones en *FLT3-ITD* o *TKD*; (NCT04240002);
- Quizartinib para la LMA recién diagnosticada con FLT3-ITD/NPM1 negativa (EudraCT: 2022-002886-14).

2.3 Inhibidores de BCL2

Las vías mitocondriales de la apoptosis están estrictamente reguladas, con un equilibrio de proteínas proapoptóticas (BAX y BAK) y antiapoptóticas (BCL-2, BCL-XL, MCL-1) que regulan la permeabilización de la membrana externa, la liberación de citocromo c, la activación de caspasas y la muerte celular apoptótica. Venetoclax es un inhibidor altamente selectivo de BCL-2 que promueve la apoptosis en células dependientes de BCL-2⁽²²⁾.

Venetoclax es un inhibidor de BCL-2 aprobado por la FDA y la EMA en combinación con azacitidina, decitabina o citarabina en dosis bajas para la LMA recién diagnosticada en adultos de 75 años o más o que tienen comorbilidades que impiden la quimioterapia de inducción intensiva⁽²³⁾.

En el ámbito pediátrico, el ensayo multicéntrico VENAML (NCT03194932), un estudio de fase I de venetoclax en combinación con citarabina con o sin idarrubicina en la LMA pediátrica r/r demostró RC/RC con recuperación hematológica incompleta (RChi) del 70 % con tasas altas de ERM negatividad en los tratados con la dosis de 360 mg/m² de venetoclax⁽²⁴⁾. Venetoclax ahora se está estudiando en un ensayo aleatorizado de fase III con FLA/GO en pacientes pediátricos con LMA en segunda recaída o en pacientes con primera recaída que no pueden tolerar antraciclinas (NCT05183035, número

EudraCT 2021-003212-11). Es el primer subensayo abierto bajo el protocolo ITCC-10/APAL202D PedAL/EuPAL. Hay dos ciclos de tratamiento: el Ciclo 1 consiste en FLA + GO y el Ciclo 2 consiste solo en FLA. Los pacientes se aleatorizan para recibir esta quimioterapia con venetoclax o sin este durante ambos ciclos. Los pacientes que responden después de los dos primeros ciclos pueden someterse a un TCHP alogénico. Los pacientes que han respondido al tratamiento de protocolo pero que no pueden tolerar el TCHP pueden recibir tratamiento de mantenimiento que consiste en azacitidina o la combinación de azacitidina y venetoclax según el grupo aleatorizado⁽²⁵⁾.

3. La necesidad de establecer un estándar de atención para los pacientes con recaídas

Existe una clara distinción en el resultado entre una primera recaída temprana (dentro de un año desde el diagnóstico inicial de LMA) y una recaída tardía (más de un año desde el diagnóstico inicial), y esta última logra tasas de supervivencia más altas⁽²⁶⁾. El tiempo hasta la recaída también está relacionado con los grupos de riesgo genético, ya que los pacientes con citogenéticos de riesgo estándar/favorable tienden a recaer más tarde que los pacientes con citogenéticos de riesgo alto/desfavorable, que generalmente recaen dentro del primer año. A diferencia de los pacientes recién diagnosticados, menos del 20-25% de los pacientes con recaída son tratados en un ensayo debido a la falta de acceso o a la falta de ensayos clínicos^(27,28,29). Desde el protocolo AML BFM 2001/01⁽²⁸⁾, no ha habido un estándar internacional de atención que establezca ensayos en niños con LMA. El TCHP alogénico en segunda remisión es el estándar terapéutico para todos los pacientes con recaídas y, por lo general, se aplica después de uno o dos bloques de terapia intensiva de reinducción. La LMA primaria resistente al tratamiento y la LMA recidivante suelen tratarse como una sola entidad clínica⁽³⁰⁾.

Aunque los regímenes que contienen antraciclinas generalmente inducen mejores tasas de respuesta, especialmente en pacientes con LMA-CBF, no todos los pacientes pueden tolerar antraciclinas adicionales en la recaída debido a una alta exposición acumulativa previa o evidencia de disfunción cardíaca durante la terapia de primera línea⁽²⁸⁾. Dada la preocupación por la toxicidad cardíaca a largo plazo con altas dosis acumulativas de antraciclinas, la mayoría

de los grupos colaborativos internacionales han intentado reducir la exposición a las antraciclinas y/o utilizar agentes cardioprotectores como el dexrazoxano o las formulaciones liposomales de antraciclinas en el momento de la recaída. Las antraciclinas liposomales han mostrado evidencia de cardiotoxicidad reducida^(31,32).

Para pacientes con primera recaída en Europa (daunorrubicina liposomal-FLA) se estableció en el protocolo AML BFM 2001/01 por Kaspers et al.⁽²⁸⁾, pero la daunorrubicina liposomal ya no está disponible comercialmente. En los EE. UU., los pacientes han sido tratados históricamente con dosis altas de citarabina o FLA con o sin antraciclinas, como daunorrubicina o mitoxantrona. Más recientemente, se probó una formulación liposomal de citarabina y el agente de daunomicina llamado CPX-351 en un estudio de fase I/II de niños con LMA de primera recaída y fue reportado por Cooper et al⁽³³⁾.

Hasta ahora, los pacientes con una segunda recaída o que son refractarios (r/r) a la segunda línea de tratamiento se han considerado candidatos para enfoques terapéuticos experimentales en ensayos clínicos de fase temprana. Además, algunos grupos consideran que los pacientes con una primera recaída temprana o alteraciones genéticas específicas de alto riesgo también son elegibles para estudios de fase I/II dada su mala evolución. En conjunto, a pesar de los éxitos, es evidente que sigue existiendo una importante necesidad médica insatisfecha de desarrollar tratamientos más eficaces y menos tóxicos, especialmente para los pacientes con LMA r/r. Además, dado que los resultados de la LMA en la primera recaída han mejorado ligeramente con el tiempo, es posible que haya espacio para definir un abordaje para la segunda recaída, especialmente para los pacientes que todavía tienen opciones para el TCHP (o el 2do TCHP)⁽³⁴⁾.

Se requieren tratamientos innovadores con nuevos mecanismos de acción para erradicar la enfermedad

resistente en todas sus etapas. Los recientes esfuerzos de descubrimiento a gran escala, como los métodos de secuenciación de próxima generación, han identificado dianas mutacionales recurrentes, de vías de señalización y antígenos de superficie celular para nuevas terapias. En la actualidad, se dispone de fármacos oncológicos innovadores con nuevos mecanismos de acción para los adultos con LMA. Sin embargo, el acceso a terapias innovadoras sigue siendo insuficiente y lento para los niños y adolescentes⁽³¹⁾. Dadas las diferencias clínicas y biológicas entre la LMA infantil y la de adultos, también es necesario probar moléculas desarrolladas específicamente para la biología de la LMA pediátrica.

Conclusiones

En resumen, los últimos años han sido cruciales para LMA, lo que representa un período de descubrimiento y desarrollo sólido de fármacos dirigidos para la LMA. Muchos de estos fármacos, tal como se describen en esta revisión, han avanzado desde el laboratorio hasta la cabecera del paciente y se están evaluando en adultos con estudios en curso o emergentes en niños. El impacto de estos ADC, inhibidores de moléculas pequeñas e inhibidores de FLT3 en la mejora de la supervivencia de los niños con leucemia y otros cánceres aún está por verse a medida que los ensayos clínicos pediátricos estén disponibles. En la LMA pediátrica el régimen de quimioterapia intensiva adaptada al riesgo sigue siendo el estándar de tratamiento. Si bien las terapias dirigidas prometen reducir la necesidad de altas dosis de agentes convencionales, con una posterior disminución de la toxicidad, la eficacia de estas estrategias siguen siendo aún insuficientes. Siendo la LMA una enfermedad tan heterogénea y molecularmente compleja, la mejor estrategia para vencer la LMA será combinar o aplicar secuencialmente quimioterapia, inmunoterapia y terapia dirigida.

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

Bibliografía

1. Gamis AS, Alonzo TA, Perentesis JP, Meshinchi S. COG Acute Myeloid Leukemia Committee Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Acute myeloid leukemia. *Pediatr. Cancer.* 2013; 60: 964-971.
2. Gamis AS, Alonzo TA, Meshinchi S, Sung L et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: Results from the randomized phase III children's oncology group trial AAML0531. *J.Clin.Oncol.* 2014; 32: 3021-3032.
3. Rasche M, Zimmermann M, Borschel L et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: A retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia.* 2018; 32: 2167-2177.
4. Kuhlen M, Klusmann JH, Hoell JI. Molecular approaches to treating pediatric leukemias. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 368.
5. Bolouri H, Farrar JE, Triche T, Jr, et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. *Nat. Med.* 2018; 24: 103-112.
6. De Wolf, S; Tallman, MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood* 2020; 136: 1023-1032.
7. Thol, F. What to use to treat AML: The role of emerging therapies. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2021. 2021; 16-23.
8. Bohl SR, Bullinger L, Rucker FG. New targeted agents in acute myeloid leukemia: New hope on the rise. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20
9. Garfin PM, Feldman EJ. Antibody-based treatment of acute myeloid leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2016; 11: 545-552.
10. Castaigne S, Pautas C, Terre 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: 1508-1516.
11. Burnett AK, Hills RK, Milligan D et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: Results of the MRC AML15 trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 369-377.
12. Cooper TM, Franklin J, Gerbing RB et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: A report from the children's oncology group. *Cancer.* 2012; 118: 761-769.
13. Norsworthy KJ, Ko CW, Lee JE et al. FDA approval summary: Mylotarg for treatment of patients with relapsed or refractory CD33-positive acute myeloid leukemia. *Oncologist.* 2018; 23: 1103-1108.
14. Rollig, C; Servir, H; Huttmann, A et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015, 16: 1691-1699.
15. Pollard JA, Alonzo TA, Brown PA et al. Sorafenib in Combination with Standard Chemotherapy for Children with High Allelic Ratio FLT3/ITD+ AML Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse Risk: A Report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *American Society of Hematology; Washington, DC, USA:* 2019.
16. 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: 454-464.
17. Zwaan CM, Söderhäll S, Brethon B et al. A phase 1/2, open-label, dose-escalation study of midostaurin in children with relapsed or refractory acute leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2019; 185: 623.
18. Cooper TM, Cassar J, Eckroth E et al. A phase I study of quizartinib combined with chemotherapy in relapsed childhood leukemia: A therapeutic advance in childhood leukemia & lymphoma (TACL) study. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22: 4014-4022.
19. Reinhardt D, Zwaan CM, Hoenekopp A et al: Phase II study of midostaurin + chemotherapy in pediatric patients with untreated, newly diagnosed, FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2019; 134: 3835.
20. Inaba H, van Oosterwijk JG, Panetta JC, et al: Pre-clinical and pilot study of type I FLT3 tyrosine kinase inhibitor, crenolanib, with sorafenib in acute myeloid leukemia and FLT3-internal tandem duplication. *Clin Cancer Res.* 2022; 28: 2536-2546
21. Perl, AE, Martinelli, G, Cortés, JE et al. Gilteritinib o quimioterapia para la LMA con mutación en FLT3 en recaída o resistente al tratamiento. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1728-1740.
22. Valentin R, Grabow S, Davids MS. The rise of apoptosis: targeting apoptosis in hematologic malignancies. *Blood.* 2018 ;132(12):1248-1264.

23. Di Nardo CD, Jonas BA, Pullarkat V et al. Azacitidine and Venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383:617-629.
24. Karol SE, Alexander TB, Budhraj A et al. Venetoclax in combination with cytarabine with or without idarubicin in children with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: A phase 1, dose-escalation study. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 551-560.
25. Ishimaru S, Gueguen G, Karol SE et al. ITCC-101/APAL2020D: A Randomized Phase 3 Trial of Fludarabine/Cytarabine/Gemtuzumab Ozogamycin with or without Venetoclax in Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2022; 140: 3369-3370.
26. Aladjidi N, Auvrignon A, Leblanc T et al. Outcome in children with relapsed acute myeloid leukemia after initial treatment with the French Leucemie Aigue Myeloide Enfant (LAME) 89/91 protocol of the French Society of Pediatric Hematology and Immunology. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4377-4385.
27. Hoffman AE, Schoonmade LJ, Kaspers GJ. Pediatric relapsed acute myeloid leukemia: A systematic review. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2021; 21: 45-52.
28. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 599-607.
29. Pearson ADJ, Zwaan CM, Kolb EA et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development for acute myeloid leukaemia in children and adolescents: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur. J. Cancer.* 2020; 136: 116-129.
30. Selim A, Alvaro F, Cole CH et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia in second remission: A report from the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry and the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group. *Pediatr. Blood Cancer.* 2019; 66: e27812.
31. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B et al. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: A meta-analysis. *Exp. Hematol. Oncol.* 2012; 1: 10.
32. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1444-1454.
33. Cooper TM, Alonzo TA, Gerbing RB et al. AAML0523: A report from the Children's Oncology Group on the efficacy of clofarabine in combination with cytarabine in pediatric patients with recurrent acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2014; 120: 2482-2489.
34. Pearson ADJ, Zwaan CM, Kolb EA et al. Paediatric Strategy Forum for medicinal product development for acute myeloid leukaemia in children and adolescents: ACCELERATE in collaboration with the European Medicines Agency with participation of the Food and Drug Administration. *Eur. J. Cancer.* 2020; 136: 116-129.



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.

Biopsia líquida, una revolución en el diagnóstico y seguimiento de los linfomas

Liquid biopsy, a revolution in the diagnosis and treatment of lymphomas

Juan Pablo Arriola 

*Hospital de Oncología María Cuerie; CABA; Argentina
Centro de Hematología Pavlovsky; CABA; Argentina*

juanpa.arriola@gmail.com



**BIOPSIA LIQUIDA
Y MCL**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{tas} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 191-196
Diciembre 2024

Palabras claves: biopsia líquida,
linfomas,
ADN tumoral circulante.

Keywords: Liquid biopsy,
Lymphomas,
circulating tumor DNA.

Introducción

El *gold-standard* para el diagnóstico de los linfomas es la evaluación anatómo patológica del tejido afectado. Sin embargo, las biopsias tisulares son invasivas y sólo reflejan características estáticas del tumor, del sitio y del momento de la toma.

Además de células y proteínas, la sangre contiene fragmentos de ácidos nucleicos libres de doble cadena que circulan en el plasma. El **ADN celular libre** circulante (cfDNA) fue descubierto en la sangre de individuos sanos en 1948, pero recién en 1977 se reconoció que los pacientes con enfermedades oncológicas tienen niveles más altos de cfDNA comparados con los individuos sanos⁽¹⁾.

En la “biopsia líquida” se accede al ADN tumoral a través de muestras de sangre, sin la necesidad de toma de biopsia invasivas. Los fragmentos de cfDNA son liberados al torrente sanguíneo por células apoptóticas, y circulan en bajas concentraciones como fragmentos de doble cadena predominantemente cortos (< 200 pares de bases). En individuos sanos el cfDNA proviene principalmente de células

apoptóticas de linaje hematopoyético, con una mínima contribución de otros tejidos, y en concentraciones de 1-10 ng/ml de plasma. En cambio, la concentración total de cfDNA en pacientes con linfoma se encuentra aumentada, con una concentración media de 30 ng/ml plasma⁽²⁾. El tamaño de los fragmentos de ADN libre circulante promedio es de 166-167 pares de bases, el ADN tumoral circulante (ctDNA), forma parte del cfDNA y es habitualmente de menor tamaño (en pares de bases). La proporción de ctDNA del ADN celular libre oscila entre 3 y 93%.

Los niveles de ADN tumoral circulantes (ctDNA) varían de acuerdo al tipo de linfoma, siendo mayor en linfomas agresivos que indolentes. Además del tipo de linfoma, el volumen tumoral también afecta los niveles de ctDNA, siendo más altos en estadios avanzados que en enfermedad localizada; y en enfermedad en progresión comparativamente con enfermedad que responde al tratamiento⁽²⁾. Adicionalmente, las concentraciones de ctDNA son significativamente más bajas en pacientes con tumores confinados al sistema nervioso central (SNC)

presumiblemente por la presencia de la barrera hematoencefálica⁽³⁾.

El término biopsia líquida se acuñó para describir métodos utilizados para obtener información diagnóstica de una lesión tumoral a través de muestras de sangre. En la actualidad se utiliza en un sentido más amplio para referirse a muestras y análisis de distintos fluidos biológicos, más comúnmente la sangre, pero también orina, ascitis, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural; todos con un método de obtención más directo y simple que la tradicional biopsia tisular. Existen varios análisis de interés en los líquidos biológicos, que incluyen: células tumorales circulantes, ctDNA, ARN celular libre (cfRNA), nucleosomas, vesículas extracelulares, proteínas y metabolitos. Debido a que la mayoría de los pacientes con linfoma se presentan sin enfermedad circulantes, **el foco de interés de la biopsia líquida en linfomas se ha centrado en el ADN tumoral circulante**⁽³⁾.

En las neoplasias hematológicas con masas sólidas, como los linfomas, el perfil genómico del tumor se estudia generalmente en la biopsia tisular. Diferentes análisis genómicos y moleculares se utilizan para la detección de biomarcadores con implicancias pronósticas y terapéuticas; que complementan al diagnóstico histológico. Sin embargo, el acceso al material tumoral se ve limitado por lo invasivo del procedimiento y, por la dificultad de realizar tomas seriadas para un monitoreo en tiempo real. Además, la biopsia tisular queda confinada a un único sitio tumoral, y por lo tanto se limita la caracterización genómica del tumor, la cual puede variar en distintos sitios anatómicos⁽⁴⁾.

En los últimos años se ha demostrado la heterogeneidad genética tanto espacial como temporal en linfomas no Hodgkin (LNH) como difuso de grandes células B (LDCGB), linfoma del manto y folicular; evidenciando que **una única biopsia sitio y tiempo específica resulta inadecuada para evaluar**

la totalidad de la carga tumoral, que puede comprometer múltiples sitios nodales, órganos sólidos y extenderse a sitios inmunoprivilegiados⁽⁵⁾.

Las limitaciones de la biopsia tisular única son más notables en ciertas circunstancias clínicas, como puede ser la presencia de transformación en pacientes que han sido tratados por linfomas de bajo grado⁽⁵⁾. En el contexto de enfermedades hematológicas, **la biopsia líquida es un procedimiento mínimamente invasivo y en tiempo real**, que potencialmente puede superar las limitaciones intrínsecas de la biopsia tisular, que expone al paciente a procedimientos riesgosos y que no considera la heterogeneidad espacial intratumoral⁽⁴⁾.

METODOLOGÍA PARA LA DETECCIÓN Y ANÁLISIS DE cfDNA y ctDNA:

El ADN libre circulante tiene una vida media corta, de aproximadamente 2 horas. En pacientes con cáncer los niveles de cfDNA se encuentran aumentados ya que las células apoptóticas y necróticas del tumor no son removidas efectivamente por fagocitosis, lo que lleva a una acumulación de débris celular. El cfDNA comprende moléculas derivadas tanto de células normales como tumorales.

La cantidad de fragmentos de ctDNA es similar en plasma y suero, sin embargo, se prefiere el plasma porque las cantidades de cfDNA liberado de los leucocitos normales puede diluir el ctDNA. La sangre debe colectarse en tubos con EDTA y procesarla para la separación del plasma dentro de las 6 horas. Para minimizar la lisis de los leucocitos se aconseja realizar centrifugaciones seriales. En forma alternativa, tubos específicos (Ej Streck BCT) permiten la preservación y estabilización del ADN por hasta 14 días; y el traslado seguro de las muestras⁽⁴⁾.

El ctDNA se puede utilizar para evaluar la presencia de mutaciones genéticas por NGS o, el rearrreglo único de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (VDJ) en casos de neoplasias B.

ANATOMÍA PATOLÓGICA	BIOPSIA LÍQUIDA
<i>Gold-standard</i> para el diagnóstico.	Información genética relevante para el diagnóstico y seguimiento.
Procedimiento invasivo .	Procedimiento mínimamente invasivo (venopuntura periférica).
Taco de parafina: bajo rédito en la recuperación de ADN	Fácil acceso al ADN tumoral (ctDNA)
Información estática (temporal y espacial) del sitio de biopsia.	Heterogeneidad de la enfermedad (distintos sitios y momentos) → Evaluación longitudinal .

A diferencia de la PCR, cuyo único target es una secuencia específica de ADN, el rango de detección por NGS es mucho más amplio ya que el target de esta técnica es el genoma o el exoma completo⁽⁵⁾.

Evaluación de mutaciones genéticas a través de next-generation sequencing (NGS): la genotipificación de la enfermedad a través de ctDNA permite identificar mutaciones somáticas en genes vinculados al cáncer, sin la necesidad de un análisis previo de la biopsia tumoral y, por lo tanto, trabajar de manera independiente al tejido de biopsia (*enfoque agnóstico*). Esta técnica tiene la capacidad potencial de identificar mutaciones de distintos sitios del tumor y, por ende, tener una caracterización completa de la heterogeneidad tumoral⁽⁴⁾.

Sin embargo, análisis del perfil genómico de ctDNA sin datos de referencia pareados de la biopsia tumoral (*enfoque agnóstico de tumor*) presenta desafíos, incluyendo la detección de variantes falsamente positivas debido a que no se dispone como “preselector” el panel de mutaciones conocidas de la biopsia tumoral⁽⁵⁾. Incluso en los casos que se dispone de información del tejido tumoral, las variantes genéticas asociadas a **hematopoyesis clonal** continúan siendo una fuente de falsos positivos. Análisis simultáneos del ctDNA con el DNA liberado de leucocitos permite filtrar y remover estas variantes del análisis⁽⁶⁾. La secuenciación profunda (ultra-deep NGS) permite detectar un gran espectro de alteraciones genéticas, que incluyen: mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, rearrreglos y alteración en el número de copias.

El **Perfil Personalizado de Cáncer por secuenciación profunda (CAAP-seq)** es un método con alta sensibilidad y especificidad de NGS dirigido para detectar mutaciones tumorales específicas en el ctDNA de tumores heterogéneos desde el punto de vista molecular. CAAP-seq utiliza un “selector” es-

pecífico de enfermedad que incluye un conjunto de targets exónicos e intrónicos que cubren regiones de mutaciones recurrentes y conocidas para distintos tipos de tumores⁽⁴⁾.

Análisis del rearrreglo de IgVH: casi la totalidad de las neoplasias B tienen un rearrreglo único de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgVH) que puede identificarse en ctDNA utilizando la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** o técnicas basadas en NGS. En caso de que el rearrreglo sea no productivo, puede utilizarse como un marcador subrogante la secuencia de las cadenas livianas Kappa o Lambda. Sin embargo, para poder asegurar que el rearrreglo de IgVH identificado por biopsia líquida sea de origen tumoral, se necesita en primera instancia identificar el rearrreglo de IgVH en el tejido de biopsia.

Métodos basados en NGS, como el clonoSEQ utilizan un conjunto de primers dirigidos a la cadena pesada o livianas de la inmunoglobulina. Este ensayo está aprobado por FDA para la detección de enfermedad residual medible (MRD) en pacientes con leucemia linfática crónica, mieloma múltiple y leucemia linfoblástica B, y su uso se ha extendido para el monitoreo de la MRD utilizando ctDNA en pacientes con linfomas⁽⁴⁾.

Por último, los métodos para evaluar las características epigenéticas del tumor en ausencia de mutaciones, ya sea a través de patrones de fragmentación del ADN o de metilación, han sido los menos estudiados en linfomas, aunque potencialmente son los más prometedores para comprender la programación transcripcional de la enfermedad de un paciente determinado⁽⁷⁾.

UTILIDADES CLÍNICAS DE LA BIOPSIA LÍQUIDA:

- **Diagnóstico en sitios de difícil acceso o inaccesibles** a la biopsia tisular (linfoma primario de

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)	NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)
Estudia mutación única por locus.	Genotipificación del tumor (secuenciación masiva y paralela)
Alta sensibilidad y especificidad.	Alta sensibilidad y especificidad con ayuda computacional.
Requiere conocer previamente la mutación estudiada en el tumor.	No requiere conocimiento previo de la mutación del tumor (enfoque agnóstico).
Ej: MYD88 (LPSNC), XPO1 (LH) rearrreglo de IgVH	Caracterización de la heterogeneidad tumoral.

SNC, linfoma vítreo-retinal).

- Evaluación de la **heterogeneidad tumoral**.
- Evaluación de **biomarcadores con importancia pronóstica y terapéuticas** (biomarcadores predictivos).
- **Evaluación temprana de respuesta/resistencia** al tratamiento.
- **Evaluación de enfermedad residual medible/pesquisa temprana de recaída**.

Diagnóstico en sitios de difícil acceso: El linfoma primario de SNC (LPSNC) representa un desafío diagnóstico, no solo por su rareza y curso clínico agresivo, sino también por la dificultad que implica la obtención del tejido de biopsia; ya sea por localización de difícil acceso, mal estado general del paciente o tener que demorar el procedimiento debido a antiagregación o uso de corticoides.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) por citología o citometría de flujo y la resonancia magnética han demostrado una sensibilidad subóptima para realizar diagnóstico de LPSNC sin toma de biopsia tisular⁽⁸⁾.

El ctDNA es una alternativa promisoriosa y no invasiva frente a la tradicional biopsia estereotáxica. Debido a la proximidad anatómica y a la presencia de la barrera hemato-encefálica, el ctDNA se encuentra en mayores concentraciones en LCR que en sangre⁽⁶⁾.

La **mutación de MYD88** es una mutación driver en los linfomas difusos de células grandes B (LDCGB), y se encuentra relacionada con la activación de la vía del factor nuclear K-b y de señalización JAK-STAT3. La mayoría de los LPSNC son del tipo célula B activada (ABC), y la prevalencia de la mutación de MYD88 es mayor que en los LDCGB sistémicos. Por lo tanto, la detección de esta mutación puede servir como marcador genético para el diagnóstico del LPSNC⁽⁸⁾.

Watanabe y colaboradores⁽⁸⁾ describen una cohorte de 26 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de LPSNC en los que se estudió la mutación de MYD88 en ctDNA de LCR. MYD88 se detectó en el 76.9% de los casos (20 de 26 LPSNC). La mutación L265P en el exón 5 fue la más frecuentemente hallada en 19 de 20 pacientes (95%); en cambio S219C en el exón 3 se reportó en un solo paciente. Combinando secuenciación por método de Sanger y PCR digital **la mutación de MYD88 en LCR se detectó en todos los casos con MYD88 mutado**; ya que los

seis pacientes restantes eran MYD-88 wild type en la biopsia tumoral. Es de destacar que la mutación de MYD88 no se encuentra en los tumores de estirpe glial.

Evaluación basal: en el LDCGB la cuantificación basal del ctDNA correlaciona con el volumen metabólico tumoral total (TMTV) medido por PET/TC. La importancia de los niveles basales de ctDNA como factor pronóstico ha sido confirmado en diversos estudios. En una evaluación de 217 pacientes con LDCGB se demostró que los niveles pretratamiento de ctDNA correlacionan con sobrevida libre de evento y sobrevida global, tanto en primera línea de tratamiento como en pacientes recaídos⁽⁹⁾. **Niveles elevados de ctDNA correlacionan positivamente con marcadores de alta carga tumoral:** TMTV, LDH, estadios avanzados y elevado índice pronóstico internacional (IPI).

En el linfoma folicular distintas áreas del mismo tumor pueden tener diferente perfil genético (heterogeneidad intratumoral), por lo que una biopsia de un sitio tumoral puede perder mutaciones que ocurren en subclones residentes en sitios anatómicamente distantes, incluyendo biomarcadores clínicamente relevantes para el diseño del tratamiento o la anticipación de la resistencia⁽²⁾. El análisis del ctDNA por biopsia líquida es representativo de la totalidad de la heterogeneidad genética del linfoma, permitiendo sobreponer el sesgo del estudio genético del material de biopsia.

Evaluación interina de respuesta al tratamiento: debido a que los niveles de ctDNA cambian luego del tratamiento, resulta interesante conocer la dinámica de los mismos en **valoraciones interinas** ya que tienen **valor pronóstico**, y posiblemente, en el futuro, sean útiles para tomar decisiones terapéuticas⁽⁶⁾.

Si bien el PET/TC es la estrategia recomendada para valoración de respuesta al tratamiento, la mejor discriminación entre pacientes de buen versus mal pronóstico se logra con el PET/TC de fin de tratamiento. Este punto resulta tardío para adaptar la estrategia terapéutica de acuerdo a la calidad y profundidad de la respuesta.

Incluso bajo condiciones técnicas y analíticas ideales **el PET/TC interino (PETi) muestra resultados inconsistentes con el de fin de tratamiento entre el 20 y 30% de los pacientes**, que resultan sobre o subtratados. En el LDCGB en valor predictivo positivo

es del 50%, esto significa que la mitad de los pacientes son clasificados como resistentes al R-CHOP en la evaluación interina, pero finalmente negativizarán el PET a fin de tratamiento y se curarán con el R-CHOP. El valor predictivo negativo del PETi es del 70%; esto significa que 30% de los pacientes van a ser clasificados como sensibles al R-CHOP, pero finalmente recaerán⁽²⁾.

Kurtz y colaboradores publican en 2018 un estudio de la dinámica de ctDNA en 217 pacientes con diagnóstico de LDCGB tratados con regímenes de inmunoterapia. Los niveles de ctDNA cambian rápidamente: a la disminución de $-2\log$ de la concentración de ctDNA luego del 1° ciclo de tratamiento la llamaron **Respuesta Molecular Temprana**; y a la de $-2.5\log$ después del 2° ciclo de tratamiento **Respuesta Molecular Mayor**⁽⁹⁾. Ambas permiten distinguir respuestas completas de pacientes no respondedores y son predictivas de sobrevida libre de evento y sobrevida global⁽⁶⁾.

Evaluación de fin de tratamiento: la evaluación radiológica por PET/TC es el estándar actual para valoración de respuesta al final del tratamiento. Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes PET positivos finalizado el tratamiento no van a progresar, y hasta el 20% de los PET negativos tendrán un evento de progresión. Esto evidencia las **limitaciones en sensibilidad y especificidad del método por imágenes para detectar bajos niveles de enfermedad residual**⁽⁶⁾.

La detección de ctDNA a fin de tratamiento ha resultado dificultosa con las técnicas utilizadas en forma habitual con límites de detección de aproximadamente 1 parte en 10.000 moléculas de DNA celular libre. Esto se debe a que los niveles de enfermedad residual medible (EMR) a final de tratamiento en el LDCGB son muy bajos. La evaluación de fin de tratamiento debe realizarse con métodos ultrasensibles; **PhasED-Seq** es un método de enriquecimiento y detección de dos o más variantes mediante secuenciación que permite detectar la EMR a fin de tratamiento (límite de detección 1 parte por millón de moléculas de DNA celular libre)⁽¹⁰⁾.

Roschewski y colaboradores evaluaron 112 pacientes con LDCGB tratados con intento curativo que recibieron regímenes de inmunoterapia que contenían antraciclinas y fueron incluidos en cinco ensayos clínicos. Compararon el valor predictivo

del ctDNA detectable a fin de tratamiento con la respuesta radiológica y resultados finales, incluida la sobrevida libre de progresión. **La positividad del ctDNA a fin de tratamiento identifica al grupo de mayor riesgo**, con 100% de sensibilidad para predecir eventos en SLP (plazo hasta 30 meses). En cambio, el 100% de los pacientes que alcanzaron EMR negativa a fin de tratamiento se mantuvieron libres de enfermedad con un seguimiento medio de 17 meses (rango 0-64 meses)⁽¹⁰⁾.

La técnica de detección ultrasensible de ctDNA (PhasED-Seq) alcanza mayor sensibilidad que el PET/TC de fin de tratamiento. Si bien la respuesta por PET/TC es pronóstica para sobrevida libre de progresión, el PET tuvo una sensibilidad menor en comparación con PhasED-Seq (50% frente a 100%, $p=0.0008$) con la misma especificidad (91%)⁽¹⁰⁾.

Estos datos demuestran que la evaluación del ctDNA a fin de tratamiento por técnicas ultrasensibles es mejor predictor de sobrevida libre de progresión que la evaluación convencional por PET/TC (HR: 36.3 vs 3.21). La positividad del PET/TC podría llevar a que un número significativo de pacientes que estaban destinados a no progresar sean sobretratados y plantea la posibilidad de adoptar mediciones de ctDNA para determinación de EMR con el fin de mejorar nuestros criterios de respuesta en el LDCGB⁽⁶⁾.

CONCLUSIONES:

- La biopsia líquida es un procedimiento no invasivo que nos permite acceder fácilmente al DNA tumoral libre a fin de conocer la heterogeneidad genética tumoral.
- Las concentraciones basales de ctDNA son expresión de masa tumoral (correlacionan con TMTV, LDH, estadio de Ann Arbor, niveles de IPI) y correlacionan con SLP y SG.
- El ctDNA tiene potencialidad diagnóstica en caso de localizaciones profundas o inaccesibles a la biopsia tisular (ejemplo: linfoma primario de SNC o vítreoretinal).
- La evaluación interina (Respuesta molecular temprana y Respuesta molecular mayor) y de fin de tratamiento (EMR negativa) identifica mejor que el PET/TC a los pacientes respondedores y no respondedores. Permite reducir el sobretratamiento, y posiblemente en el futuro nos permita adecuar el tratamiento a la respuesta.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias. Por parte de Janssen por concepto de actividades educativas, y por parte de Janssen, Takeda Sanofi y Raffo por asesorías / consultorías en las que ha participado.

References

1. Piroso, MC; Borchman S, Jardin F, et al. Controversies in the interpretation of liquid biopsy data in Lymphoma. *HemaSphere*. 2022. 6:6 (e727).
2. Rossi, D; Spina, V; Brusca, A, et al. Liquid biopsy in lymphoma. *Haematologica*. 2019; 104(4)
3. Poynton, E; Okosum J. Liquid biopsy in lymphoma: Is it primed for clinical translation? *E J Haem*. 2021; 2:616-627.
4. Talotta, D; Almasri M; Cosentino C; et al. Liquid biopsy in hematological malignancies: current and future applications. *Front in Oncol*. 2023:1164517.
5. Liwei, L; Yuanbo, L. Clinical application of liquid biopsy in non Hodgkin lymphoma. *Front Oncol*. 2021. 11:658243
6. Jamal, E; Poynton E; Elbogdady M; et al. Prospects for liquid biopsy approaches in lymphomas. *Leuk & Lymph*. 2024.
7. Kutz, David. The many facets of liquid biopsies in lymphoma. *Lymphoid Neoplasia – Blood*. 2022.Vol 19, numb 12, p1863.
8. Mutter, J; Alig, s; Esfahani, M; et al. Circulating tumor DNA profiling for detection, risk stratification, and classification of brain lymphomas. *J. Clin. Oncol*. 2022.
9. Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. *J.Clin. Oncl*. 2018.
10. Roschewski, M; Kurtz, D; Westin, J; et al. MRD-Negativity as a potential surrogate endpoint after frontline DLBCL therapy: Pooled analysis of trials & implications for clinical trials design. *Blood* 2022; 140(Supplement1): 785-786.



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.

Abordaje actual del Síndrome Antifosfolípido Obstétrico

Approach to the Obstetric Antiphospholipid Syndrome

Beatriz Eugenia Grand 

*Hospital General de Agudos "Juan A. Fernández", Facultad de Medicina.
Universidad de Buenos Aires; CABA; Argentina*

hematologiadocora@gmail.com



**CUANDO EL
PACIENTE CON SAF
SE PONE FEO**

HEMATOLOGÍA
Volumen 28 - Número Extraordinario
5^{ta} Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 197-207
Diciembre 2024

Palabras claves: Síndrome antifosfolípido obstétrico, preeclampsia severa, síndrome antifosfolípido refractario.

Keywords: Obstetric antiphospholipid syndrome, severe preeclampsia, refractory antiphospholipid syndrome.

Introducción

El embarazo es un estado protrombótico. Una exageración patológica de este estado de hipercoagulabilidad ha sido postulada como una probable causa de las complicaciones gestacionales mediadas por la placenta⁽¹⁾.

Estos problemas incluyen complicaciones tempranas como son los abortos recurrentes y las tardías como la muerte fetal intrauterina (MFI), preeclampsia (PE), restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU) y desprendimiento placentario (DPP). El riesgo de estas complicaciones puede ser mayor en presencia de una trombofilia adquirida cómo es el síndrome antifosfolípido (SAF). Las primeras descripciones por los hematólogos sobre la relación de una prueba de coagulación con complicaciones obstétricas llevan ya más de 40 años. Nilsson y col.⁽²⁾ describieron en 1975 la asociación de MFI y la presencia de un anticoagulante circulante que llamaron "antitromboplastina". Se postuló entonces que los abortos y otras complicaciones obstétricas podrían

ser una expresión más de la tendencia trombótica. En las placentas de las pacientes se observó la presencia de infartos extensos, necrosis fibrinoide, ateromatosis aguda y trombos intraluminales a nivel de las arterias espirales. Como consecuencia de la lesión vascular había alteración del flujo placentario y daño fetal^(3,4). Muchas de estas mujeres habían tenido también como manifestación clínica una trombosis venosa. Esta asociación de una trombosis y/o una complicación obstétrica con una alteración de laboratorio, que es la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL), se define por primera vez en 1999 en Sapporo y en 1983 como SAF. El SAF se reclasifica en 2004 en Sydney y se publica en 2006 por Miyakis y col.⁽⁵⁾.

Hasta ese momento la trombosis era la base fisiopatológica que explicaba las complicaciones obstétricas y los abortos recurrentes. Esta fue la hipótesis inicial sobre la cual se basaron para intentar los primeros tratamientos con heparina en mujeres con aFL. Fue Rosove y col.⁽⁶⁾ quienes reportaron los

primeros casos de tratamiento con heparina no fraccionada (HNF) en 1990 y luego en 1996 Kutteh⁽⁷⁾ y Rai y col.⁽⁸⁾ publicaron los primeros ensayos clínicos randomizados en mujeres con abortos recurrentes y aFL en ese momento representados por el anticoagulante lúpico (AL) y los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) Ig G e Ig M. Se compararon aspirina a bajas dosis (BDA) contra HNF y BDA, siendo esta última combinación la rama significativamente más efectiva. Los anticuerpos anti- β 2 glicoproteína I (anti- β 2GPI) no estaban incluidos como criterio en los primeros estudios. Esta indicación fue incluida como un nivel de recomendación 1A por el *American College of Chest Physicians* (ACCP) en la revista *Chest* de 1998⁽⁹⁾ y este esquema terapéutico es considerado hasta la actualidad como el de primera línea o estándar.

El manejo clínico/obstétrico de mujeres con historia de abortos recurrentes y otras complicaciones obstétricas es un desafío para el área obstétrica debido a la escasa terapéutica disponible basada en la evidencia. A su vez, se suma la dificultad que representa la realización de estudios prospectivos randomizados en mujeres embarazadas. La tremenda carga emocional de la mujer frente a estas complicaciones demanda una respuesta al profesional y muchas veces se solicitan los estudios de manera rutinaria, sin haber tenido una complicación. La posibilidad de ofrecer una alternativa terapéutica preventiva, aunque no basada siempre en la evidencia, pero con probables efectos biológicamente favorables y un mínimo de daño ha hecho que, en muchas situaciones, se sugiera el manejo de estas complicaciones gestacionales con drogas antitrombóticas.

Desarrollo del tema

Con la finalidad de abordar el tema de manera global e integrada, se desarrollará el mismo en tres partes y a través del planteo de tres preguntas:

1. De la historia inicial a los nuevos criterios de clasificación: ¿Qué pasó desde la descripción inicial del síndrome hasta los nuevos criterios de clasificación publicados en 2023⁽¹⁰⁾
2. Cuando el SAF obstétrico se pone feo: ¿Cuáles son las complicaciones graves del SAF y cómo abordarlas? ¿Es siempre feo el SAF obstétrico?
3. El día a día en el diagnóstico y tratamiento del SAF obstétrico: ¿Si los criterios de clasificación no son de diagnóstico cómo se maneja el SAF en la

práctica diaria?

De la historia inicial a los nuevos criterios de clasificación

¿Qué pasó desde la descripción inicial del síndrome hasta los nuevos criterios de clasificación publicados en 2023?⁽¹⁰⁾

Definición del SAF: El SAF es un desorden sistémico, autoinmune, raro, que se caracteriza por la persistencia positiva de aFL y manifestaciones clínicas de trombosis y/o complicaciones obstétricas. Esta asociación es la esencia misma que hace que el "SAF sea un SAF".

En el trabajo de Miyakis y col.⁽⁵⁾ se definen los criterios clínicos y de laboratorios que caracterizan al SAF hasta la actualidad. (Cuadro 1)

Los criterios obstétricos incluyen:

1. 3 o más abortos tempranos consecutivos (pre-embrionario o embrionario) de menos de 10 semanas de gestación.
2. Una o más muerte fetal inexplicable de más de 10 semanas de gestación.
3. Uno o más nacimiento prematuro antes de la semana 34 de gestación, debido a eclampsia, preeclampsia severa o insuficiencia placentaria.

El SAF obstétrico se define por la presencia de un criterio de laboratorio y de uno obstétrico. Los únicos estudios de laboratorio que deben efectuarse para definir el SAF son: el AL; los anticuerpos aCL Ig G e Ig M y los anticuerpos anti- β 2GPI Ig G e IgM. Se considera SAF obstétrico aquel que cumple con los criterios obstétricos sin antecedentes trombóticos; siendo para algunos autores el motivo más frecuentemente identificado asociado a complicaciones gestacionales.

La epidemiología del SAF está poco comprendida. Son escasos los estudios poblacionales que estimen su prevalencia e incidencia. La incidencia y prevalencia estimada en los estudios publicados es de 1 a 2 casos por 100.000 y de 40 a 50 casos por 100.000 respectivamente. La prevalencia de anticuerpos aFL en pacientes con morbilidad obstétrica descrita fue de 6-9% y en eventos trombóticos y arteriales entre el 9-10%⁽¹¹⁾.

Se ha avanzado mucho en conocer los mecanismos fisiopatológicos del síndrome. Contamos con un importante caudal de estudios de investigación en modelos experimentales que confirman la patogenicidad de los aFL. Hoy sabemos que a través de una

Cuadro 1: Actualización de los Criterios de Clasificación del Síndrome Antifosfolípido (SAF). Adaptado de Miyakis et al JTH,2006

Criterios clínicos/obstétrico

- **Trombosis vascular arterial o venosa**
- **Morbilidad obstétrica**
 - **1 muerte fetal de > de 10 semanas de gestación**
 - **3 ó más abortos recurrentes < 10 semanas de gestación**
 - **Nacimiento prematuro < 34 semanas de gestación por preeclampsia u otra causa de insuficiencia placentaria**

Criterios de laboratorio

- **Anticoagulante lúpico (AL)**
- **Anticuerpos anticardiolipinas Ig G e Ig M (>40 U o >99° percentilo)**
- **Anticuerpos anti-β2 Glicoproteína I Ig G e Ig M (>40 U o >99° percentilo)**

interacción con el sistema de coagulación o sin él por intermedio del complemento se lleva a un fenotipo protrombótico. A su vez, se ha visto que la presencia de anticuerpos anti-β2-GPI puede interferir en una adecuada implantación⁽¹²⁾.

Si bien hay varias revisiones recientes sobre lo que se ha aprendido acerca del SAF en embarazo⁽¹³⁾, existen controversias en relación con la especificidad de los criterios obstétricos. El grado de evidencia disponible es bajo teniendo en cuenta que estas complicaciones ocurren con frecuencia en el campo de la obstetricia⁽¹³⁻¹⁴⁾. Muchos datos surgen a partir de estudios observacionales retrospectivos y varios registros de múltiples centros. Desde inicio de los noventa hasta que salieron los nuevos criterios de clasificación todas las publicaciones destacaban la falta de especificidad existente para algunas de las complicaciones gestacionales y la urgente necesidad de una reevaluación de los criterios existentes. En la sección de obstetricia del 16th Task Force se trataron estos temas confirmándose la falta de especificidad de los aFL en complicaciones gestacionales, siendo los abortos recurrentes el criterio más común pero el menos específico. A su vez la terminología de aborto recurrente carece de consenso uniforme generando confusión entre los profesionales que no son obstetras o ginecólogos. El corte en semana menor a 10 de gestación es importante porque las causas de abortos difieren y la literatura no siempre lo especifica. En relación con la posibilidad que los aFL sean la causa de los abortos es cuestionada dado que su frecuencia no es mayor que en la población sana. Los

estudios publicados hasta la fecha no mostraron una mayor frecuencia de aFL en relación con el grupo control 1.8% (casos) vs. 1.4% (control) o fue similar al hallazgo en población sana 2% a 6%⁽¹⁵⁾.

De lo contrario, la MFIU inexplicable y parto temprano por preeclampsia severa (PEs) y/o insuficiencia placentaria (IP) son características clínicas más específicas del SAF obstétrico. En relación con MFIU después de las 22 semanas un estudio caso-control mostró un OR de 4.3 (IC 95% 1.0-18.4) para el AL. En el estudio multicéntrico Stillbirth Collaborative Research Network detectaron una positividad del 10% para aFL en MFIU mayores a 20 semanas de gestación, este porcentaje se redujo luego de descartar otros motivos que justificaron la muerte (genéticos, accidentes de cordón y malformaciones fetales)⁽¹⁵⁾. Con estos datos concluyeron que también era necesario contar con más estudios que confirmaran la relación entre aFL y MFIU. En 2 estudios prospectivos observacionales en mujeres con SAF el 9-10% se complicaron con PEs a pesar del tratamiento de primera línea con heparina y BDA⁽¹⁵⁾. Gibbins KJ y col. en un estudio prospectivo caso control en mujeres con un nacimiento prematuro debido a IP y/o PEs, detectaron un 10% de aFL positivos en relación con el 2% del grupo control⁽¹⁶⁾. Se destacó que si bien la IP típicamente acompaña a la PEs, también puede presentarse sola en pacientes con aFL⁽¹⁶⁾. La frecuencia de IP sola atribuida al SAF es incierta⁽¹⁵⁾. Finalizada la última reunión de trabajo los autores concluyeron que: “la lucha por lograr una mejor medicina basada en la evidencia en el SAF obstétrico

requeriría más estudios cuidadosamente diseñados para definir mejor la relación entre los eventos adversos no específicos del embarazo discutidos anteriormente y los anticuerpos aFL⁽¹⁵⁾.

Dadas las limitaciones de los criterios actuales, se inició un esfuerzo internacional, apoyado conjuntamente por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la EULAR (Liga Europea Contra Enfermedades Reumáticas), para desarrollar un nuevo sistema de clasificación del SAF. Se basa fundamentalmente en ponderar el criterio individual y otorgarles un valor con la mayor especificidad posible. Este enfoque es un concepto fundamental en el caso de los criterios obstétricos dado que muchos de ellos no están relacionados con el SAF sino con otros factores. Estos nuevos criterios de clasificación del SAF ACR/EULAR se desarrollaron utilizando una metodología rigurosa trabajando de manera multidisciplinaria. Los criterios fueron agrupados jerárquicamente, ponderados y estratificados por riesgo. Los mismos aportan una alta especificidad y una base sólida para futuras investigaciones de SAF.

Este nuevo proyecto internacional incluyó 4 fases: 1) Fase I, generación de criterios mediante encuestas y revisión de literatura; 2) Fase II, reducción de criterios mediante Delphi modificado y ejercicios de técnica grupal nominal; 3) Fase III, definición de criterios, reducción adicional con la guía de escenarios de pacientes del mundo real y ponderación mediante análisis de decisiones multicriterio basado en consenso e identificación de umbrales; y 4) Fase IV, validación por parte de jueces independientes⁽¹⁰⁾. Los criterios de clasificación del SAF ACR/EULAR APS publicados en 2023, incluyen un criterio de entrada de al menos una prueba de aFL positiva dentro de los 3 años posteriores a la identificación de un criterio clínico asociado a aFL, seguido de criterios ponderados aditivos con un rango de puntuación de 1 a 7 puntos cada uno que agrupa en 6 dominios clínicos. Se clasifican como SAF aquellos pacientes que tienen por lo menos 3 puntos de cada uno en los dominios clínico y 3 de los de laboratorio. Los dominios de laboratorio son dos el 7 y el 8 (ensayos de coagulación funcional del AL y ensayos en fase sólida ELISA, para anticuerpos IgG/IgM aCL y/o IgG/IgM anti-β2-GPI). Ver Tabla 1.

En la cohorte de validación, los nuevos criterios de SAF en comparación con los criterios de clasificación de Sapporo revisados de 2006 tuvieron una especificidad

del 99% versus 86%, y una sensibilidad del 84% versus 99%. Estos criterios tienen fines de investigación, no son criterios diagnósticos^(11,20). Tabla 2.

Cuando el SAF obstétrico se pone feo: ¿Cuáles son las complicaciones graves del SAF y cómo abordarlas? ¿Es siempre feo el SAF obstétrico?

En aquellas pacientes con diagnóstico de SAF obstétrico el manejo puede variar de acuerdo con su morbilidad obstétrica y está dirigido a minimizar los riesgos en la madre (trombosis y PE) y en el feto (aborto, MFIU y RCIU). El tratamiento de primera línea o estándar consiste en el uso de heparina (HNF o HBPM) a dosis profiláctica y BDA. El trabajo de Rai y col. publicado en 1996 (randomizado)⁽²¹⁾ en mujeres con anticuerpos aFL y antecedentes de abortos recurrentes describieron una tasa de recién nacidos sin tratamiento del 10%, incrementándose a 42% con bajas dosis de aspirina y a 71% con el uso de HNF y aspirina⁽²¹⁾. Mak y col.⁽²²⁾ describen esta sugerencia en su metaanálisis. Otras publicaciones no mostraron estos resultados destacando la necesidad de contar con más estudios que confirmen el beneficio de heparina en aborto recurrente basados en factores de riesgo⁽²³⁾.

En cuanto a las decisiones terapéuticas en otros criterios obstétricos la misma se hace en base a la opinión de expertos. Las últimas recomendaciones del ACCP (2012)⁽⁹⁾ expresan, acerca de las complicaciones vasculoplacentarias tardías: "Dada la ausencia de evidencia de que las mujeres con SAF, con criterio clínico de PE o RCIU, se beneficien con el agregado de HBPM y aspirina, la literatura en general no se expide a favor o en contra de este punto". Recientemente la Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) recomienda: en aquellas mujeres con SAF y una historia de complicaciones mediadas por la placenta con RCIU el uso selectivo de HBPM en el caso de mujeres que presentaron complicaciones estando en tratamiento con aspirina.⁽²⁴⁾ El uso de aspirina en el caso de PE previa es la única indicación precisa (con o sin SAF) y debe iniciarse antes de la semana 16. El 70-80% de las pacientes con SAF obstétrico responden al tratamiento con bajas dosis de aspirina y heparina⁽²⁵⁾.

A pesar del tratamiento con heparina y BDA los resultados son subóptimos especialmente en aquellos pacientes con fenotipos de alto riesgo. El estudio PREGNANTS (PREGNancy in women with

Tabla 1. Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2023⁽¹¹⁾

ACR/EULAR. SAF CRITERIOS DE CLASIFICACION (2023) ⁽¹¹⁾			
CRITERIOS DE ENTRADA			
Por lo menos un criterio clínico documentado de dominio (D) 1 a 6			
+			
Una prueba positiva para aFL dentro de los tres años del criterio clínico			
↓↓↓			
Si están ausentes NO intentar clasificarlo como SAF			
Si están presentes aplicar los siguientes criterios aditivos			
No considerar el criterio clínico si hay una explicación clínica que lo explique			
De cada dominio considerar el de mayor valor			
Dominio clínico y criterio	Peso	Dominio clínico y criterio	Peso
D 1. Macrovascular (Tromboembolismo venoso TEV) Perfil de alto riesgo de TEV Sin perfil de alto riesgo de TEV	1 3	D 2. Macrovascular (Trombosis arterial TA) Perfil de alto riesgo de ECV Sin perfil de alto riesgo de ECV	2 4
D 3. Microvascular Sospechado Establecido	2 3	D 4. Obstetricia ≥3 pérdidas pre-fetales (< 10 s) y/o fetal temprana (10s 0 día a 15 s 6 días).	1
D 5. Válvula cardiaca Engrosamiento Vegetación	2 4	Muerte fetal (16 a 33 s 6 días) en ausencia de preeclampsia (PE) con características severas o insuficiencia placentaria (IP) con características severas.	1
D 6. Hematología Trombocitopenia (20 – 130 x 10 ⁹ /L)	2	PE O IP con características severas (<34s 0 días) con/sin muerte fetal. PE Y IP con características severas (<34s 0 días) con o sin muerte fetal.	3 4
D 7. Laboratorio aFL ensayos de coagulación		D 8. Prueba fase sólida (aCL ELISA y/o aβ2GPI ELISA)	
Prueba de anticoagulante lúpico positivo una vez	1	Moderado/alto positivo (IgM) (aCL y/o aβ2GPI) Moderado/alto positivo (IgG) (aCL y/o aβ2GPI)	1 4
Prueba de anticoagulante lúpico persistente positivo	5	Positivo alto IgG (aCL O aβ2GPI) Positivo alto IgG (aCL Y aβ2GPI)	5 7
CLASIFICA PARA SAF CON FINES DE INVESTIGACIÓN SI HAY POR LO MENOS 3 PUNTOS DEL DOMINIO CLÍNICO Y POR LO MENOS 3 PUNTOS DEL DOMINIO DE LABORATORIO			

Tabla 2. Diferencias entre criterios de Clasificación y diagnóstico ⁽²⁰⁾

	Clasificación	Diagnóstico
Objetivos	Muestra de estudio bien definida y representativa de la mayoría	Todos los pacientes incluyendo presentaciones inusuales
Pacientes	Grupo homogéneo No se pretende capturar todo el universo de posibles pacientes, capturar a la mayoría de que comparten características clave Criterios de validación	Grupo heterogéneo
Facturación/Reembolso	Sin impacto	Tiene impacto
Impacto del tratamiento	No, solo para investigación	Si, para el diagnóstico

ANTiphospholipid Syndrome) sobre 750 mujeres con SAF solo el 30% con alto riesgo (triple positividad) logró un beneficio con el tratamiento de primera línea⁽²⁶⁾. Desafortunadamente no contamos con estudios terapéuticos adecuados en SAF obstétrico. Si nos basamos en los nuevos criterios que apuntan a una mayor especificidad del SAF obstétrico el mensaje es claro en cuanto al enfoque basado en complicaciones tardías como la IP, la PE y la RCIU sumada a títulos altos de anticuerpos y persistencia del AL.^(15,27) Si a los criterios de morbilidad obstétrica se suman otros factores de riesgo como la trombosis previa y el LES la severidad es aún mayor⁽²⁷⁾. La falta de respuesta al tratamiento con heparina y BDA la denominan “refractario” y el mejor tratamiento es incierto. Las siguientes drogas son opciones terapéuticas a considerar para sumar al estándar:

Hidroxicloroquina (HCQ)

Los datos clínicos disponibles en obstetricia son limitados. Actúa como un inmunomodulador que puede tener efectos beneficiosos en la prevención de trombosis y complicaciones obstétricas. Las Guías de la “American College of Rheumatology” (ACR) sugieren en SAF: Uso “condicional” de HCQ asociado a dosis profiláctica de heparina/HBPM y aspirina. Recomiendan en contra del uso de HCQ en pacientes con aFL sin criterio de SAF y que no tienen otra indicación para su uso, como LES.⁽¹⁷⁾ Tabla 3. Las Guías de la “European League Against Rheumatism” (EULAR) sugieren que en mujeres con criterio de SAF obstétrico con complicaciones gestacionales a pesar de recibir heparina y aspirina puede considerarse el agregado de HCQ.⁽¹⁸⁾ Tabla 3. Todas recomendaciones se basan en estudios retrospectivos que sugieren que la HCQ es beneficiosa, pero se requiere de datos de prospectivos. Los estudios prospectivos son: el estudio “HIBISCUS: *Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome*” HCQ para la prevención secundaria de eventos trombóticos y obstétricos en SAF primario (sigue reclutando pacientes en forma retro y prospectiva) y el estudio “HYPATHIA (EudraCT2016-002256-25): *Hydroxychloroquine prospective trial versus placebo during pregnancy in women with Antiphospholipid antibodies*”⁽²⁸⁾ Ensayo prospectivo de HCQ contra placebo durante el embarazo en mujeres con anticuerpos aFL. La HCQ debe actualmente prescribirse a pacientes con LES y SAF⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Tabla 3.

Manning J y col.⁽²⁹⁾ en su reciente publicación sobre los dilemas en el manejo del SAF, hace una advertencia acerca del reporte de Huybrechts KF y col. sobre la detección de anomalías fetales con el uso temprano de HCQ en embarazo. En una cohorte de 2045 embarazos expuestos a HCQ se observó un incremento del riesgo de malformaciones del tracto urinario y hendidura oral en un pequeño grupo (n:112 eventos) dosis dependiente ($\geq 400\text{mg RR } 1.33$; IC 95%, 1.08-1.65)⁽³⁰⁾. Basado en estos datos la *European Medicines Agency*: EMA recomienda evitar el uso en embarazo, excepto en aquellos casos donde el beneficio supera los potenciales riesgos. Los autores sugieren tomar decisiones individuales con cada paciente en cuanto al uso de HCQ, con una adecuada información y consentimiento de la paciente^(29,31).

En resumen si bien varias revisiones recientes sugieren un beneficio significativo de la HCQ sumada a la aspirina y la heparina para mitigar el riesgo de complicaciones obstétricas mediadas por anticuerpos aFL,^(19,29,31) faltan datos prospectivos. El estudio HYPATHIA podría llegar a responder esta pregunta^(19,29,31).

Corticoides Su uso fue evaluado en mujeres con SAF obstétrico refractario debido a abortos recurrentes. Estudios retrospectivos reportaron un modesto beneficio sumando el uso de prednisolona a bajas dosis (10 mg por día) desde la prueba positiva de embarazo hasta la semana 12 de gestación.⁽³²⁾ Tabla 3.

Gamaglobulina endovenosa (GGEV) Los estudios con GGEV no mostraron una mejoría significativa en los resultados obstétricos^(19,29).

Estatinas Una serie de casos tratados con 20 mg de pravastatina sumado al tratamiento con aspirina y HBPM mostraron beneficio de esta droga en SAF con criterio de PE.⁽³³⁾ Si futuros estudios a gran escala confirman su eficacia y, sobre todo, garantizan su seguridad, podría ser un protocolo terapéutico adicional válido para el SAF obstétrico de alto riesgo/refractario⁽³⁴⁾.

Biológicos Está en curso el estudio fase II: “IMPACT (NIH-NIAMS: ClinTrial.gov NCT031520058): *Improve Pregnancy in APS with Certolizumab Therapy*”, que hasta lo informado lleva enroladas 43 pacientes. Su objetivo es determinar si el bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa durante el embarazo reduce el grado de complicaciones adversas en mujeres con SAF y anticoagulante lúpicopositivo persistente⁽³⁵⁾.

Hoxha A y col.⁽³⁴⁾ publicaron una revisión sistemática

Tabla 3. Recomendaciones adaptadas al ACR y EULAR ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

SAF HISTORIA	LIGA EUROPEA CONTRA ENFERMEDADES REUMÁTICAS (EULAR)	COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA (ACR)
SAF obstétrico sin historia de trombosis	HNF o HBPM a dosis profilácticas iniciada con demostración de viabilidad intrauterina y por 6 semanas postparto BDA antes de la concepción o cuando se documente el embarazo Hidroxicloroquina (HCQ) recomendada a pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES)	HBPM a dosis profilácticas iniciada con demostración de viabilidad intrauterina y por 6-12 semanas postparto BDA antes de la concepción o cuando se documente el embarazo HCQ recomendada a pacientes con LES y condicional (falta de datos, limitados o conflictivos) a los de SAF
SAF con historia de complicaciones obstétricas a pesar del tratamiento primera línea	HNF o HBPM a dosis profilácticas iniciada antes de concepción o a las 6 semanas, considerar dosis mayores BDA antes de la concepción o cuando se documente el embarazo HCQ recomendada a pacientes con LES; considerarla en pacientes sin LES Considerar prednisolona, 10 mg/ día el primer trimestre Uso de Gama Globulina Endovenosa (GGEV) en pacientes seleccionados	HBPM a dosis apropiadas a historia de trombosis BDA antes de la concepción o cuando se documente el embarazo HCQ recomendada a pacientes con LES; condicional al resto La GGEV, las bajas dosis prednisona el incremento de la dosis de HNF/HBPM y la HCQ todos sugeridos de manera condicional En contra de prednisona
	Arthritis Rheumatol. 2020 ⁽¹⁷⁾	Ann Rheum Dis. 2019 ⁽¹⁸⁾

de la literatura sobre el tratamiento de embarazos con SAF refractarios y de alto riesgo. Su objetivo fue resumir los estudios disponibles actualmente. Consideran que es fundamental identificar los factores de riesgo e iniciar protocolos de tratamiento adicionales desde el inicio del embarazo. Está recomendación la basan en que, a pesar de la alta tasa de nacidos vivos, se encontró un mayor número de complicaciones fetales/neonatales, que en aquellos que lo iniciaron desde el comienzo del embarazo. Consideran que su estudio tiene varias limitaciones: en primer lugar, el diseño retrospectivo de la mayoría de los estudios y la presencia de series de casos e informes de casos clínicos y en segundo lugar, no son homogéneos, tanto en lo que respecta a la dosis de los fármacos utilizados como al momento de introducción de la terapia. Las fortalezas de su revisión son el gran número de embarazos analizados y la homogeneidad de la población de estudio, compuesta exclusivamente por SAF primario refractario o de alto riesgo/refractario. Si bien estas revisiones y metaanálisis sugieren un beneficio en la combinación

de varias drogas, se recomienda ser cauto en la interpretación. La mayoría son retrospectivos y no incluyeron un grupo control para comparar el evento obstétrico adverso. La comparación del evento obstétrico actual con el evento previo en el mismo paciente no es un diseño adecuado.

Se cree que los protocolos de tratamiento adicionales prometedores son el anti-TNF α y la pravastatina. Debido a que no existe ningún otro tratamiento eficaz para la preeclampsia o la insuficiencia placentaria, el Certolizumab tiene el potencial de ser el primer producto biológico que puede ayudar a prevenir las complicaciones del embarazo en pacientes con SAF, permitiendo a las mujeres tener recién nacidos a término.

El día a día en el diagnóstico y tratamiento del SAF obstétrico: ¿Si los criterios de clasificación no son de diagnóstico cómo se maneja el SAF en la práctica diaria?

Desde la difusión de los nuevos criterios de clasificación se instalaron temores relacionados con

la posibilidad que se dejara de tratar a algunas mujeres que no cumplieran con los mismos. En ningún momento quienes trabajaron en los criterios han propuesto este objetivo, por el contrario, se insiste en que hasta que los estudios de investigación aporten sus resultados con la utilización de los nuevos no se dejen de diagnosticar y tratar a los pacientes con aFL cuando corresponda.

Un caso particular es el de los abortos recurrentes donde la evidencia sigue sin ser concluyente, así lo describe la literatura general, más allá del bajo puntaje de 1 que les fue otorgado en los nuevos criterios de clasificación⁽¹⁰⁾.

Cafun R y col.⁽³⁶⁾ sugieren que, esta falta de evidencia combinada con la baja evidencia de la efectividad en el tratamiento en su prevención los lleva a cuestionar la solicitud de las pruebas de rutina de aFL en todas las pacientes. Sus hallazgos sugieren que una solución más rentable del enfoque puede ser evaluar solo a aquellos pacientes que tienen abortos recurrentes con antecedentes de un evento trombotico o pérdida de embarazo en el segundo trimestre⁽³⁶⁾. Shehata y col.⁽³⁷⁾ en su publicación concluyen que la prevalencia de trombofilia hereditaria y adquirida en mujeres con antecedentes de aborto recurrente en el primer trimestre del embarazo es similar al de la población general. En su estudio la prevalencia de trombofilia adquirida fue del 1%⁽³⁷⁾. El AL fue positivo persistente en el 0,5% (6/1155) y los anticuerpos aCL positivos persistentes con un valor ≥ 40 U/mL en el 0,5% (6/1155) de los pacientes. Las pruebas se realizaron con un intervalo mínimo de 12 semanas, cumpliendo así con los criterios revisados de Sapporo para el diagnóstico de SAF⁽⁵⁾. Actualmente cada vez más el criterio de pérdidas recurrentes del embarazo tempranas se aleja del SAF, salvo excepciones. Sin embargo, desde el punto de vista obstétrico es importante que leamos cuidadosamente el motivo de asignarle a los abortos y MFI sin PE y/o PI el puntaje de 1. Estos criterios son muy sensibles y poco específicos dado que con frecuencia hay otras causas (génicas, cromosómicas, malformaciones, accidentes de cordón, enfermedades maternas no controladas etc.) Hay que ser muy prudente antes de catalogar a las pacientes en primera instancia cómo portadoras de un SAF. En la práctica diaria esto sucede frecuentemente dado que los abortos recurrentes tempranos son la expresión clínica más difundida y sensible para la población general y el

profesional médico solicita los estudios de rutina sin hacer una evaluación crítica si hay o no indicación. Es importante reforzar desde la docencia, que no todo está dicho para el SAF obstétrico. Esa idea es una falsa presunción, como se ha presentado a lo largo de esta publicación, falta aún mucho por confirmar tanto en el diagnóstico cómo en el tratamiento. El grupo de mujeres con 2 abortos y aFL ha quedado huérfano de ensayos clínicos adecuados. Sin embargo, mientras que algunos trabajos no recomiendan su estudio ni su tratamiento, las Guías EULAR⁽¹⁸⁾ sugieren aspirina o aspirina y HBPM en aquellas con dos abortos tempranos. Esto motivó una editorial del grupo de Canadá, encabezada por Skeith L y col. quienes describen la situación con respecto a este tema, la falta de estudios y las dificultades en llevar adelante protocolos de investigación en estas pacientes⁽²³⁾. En la última revisión Cochrane 2020⁽³⁸⁾ sobre el uso de heparina y BDA en mujeres con abortos recurrentes y aFL persistentes, los autores concluyen que es necesario hacer un ensayo controlado aleatorio multicéntrico con objetivos claramente definidos en este grupo de mujeres considerando su perfil de riesgo. A su vez, sugieren más investigaciones en aquellas pacientes con SAF sin trombosis arterial y/o venosa para determinar si la HBPM puede suspenderse de forma segura después del primer trimestre del embarazo.

Las recomendaciones sobre el manejo del SAF obstétrico ha tenido varias publicaciones, la mayor parte de ellas están basadas en consensos. A diferencia de otras patologías donde hay posibilidad de obtener resultados prospectivos con un gran número de pacientes, en embarazadas es dificultoso. Hay que ser más prudente en la evaluación diagnóstica e indicación terapéutica si está última está solo basada en estudios retrospectivos.

Las complicaciones vasculoplacentarias como la PE con y sin IP y el RCIU requieren de un manejo obstétrico de alto riesgo siempre⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Las BDA está indicada en el caso de PE previa o si el "screening" del primer trimestre así lo sugiere. Hay cuadros de superposición que pueden confundir el diagnóstico y aunque son pocos frecuentes siempre hay que tenerlos presentes. El SAF puede presentarse en el embarazo o posparto como una microangiopatía trombotica, una afección potencialmente mortal que inicialmente puede imitar la PE con características graves⁽¹⁹⁾, pero requieren un enfoque de tra-

tamiento muy diferente y no es el objetivo de esta publicación. La plaquetopenia (actualmente incorporada en la clasificación como Dominio 6 y un puntaje de 2 (Tabla 1) puede complicar el manejo antitrombótico de la embarazada, siendo muy importante a fines del embarazo hacer el diagnóstico diferencial con un Síndrome HELLP⁽¹⁹⁾.

Se han utilizado numerosos “tratamientos” en pacientes refractarios y de alto riesgo, pero se necesitan ensayos clínicos diseñados rigurosamente^(31,34). El SAF es una enfermedad rara que requiere enfoques de investigación innovadores para proporcionar resultados creíbles⁽¹⁹⁾.

Todos los embarazos complicados por SAF deben considerarse de alto riesgo y, por lo tanto, estar bajo el cuidado conjunto de un equipo de obstetricia de alto riesgo y un hematólogo con experiencia en SAF. La PE está sobrerrepresentada en pacientes con SAF: tanto el riesgo de presentar PE como el de una recurrencia en aquellas que ya la tuvieron en un embarazo previo⁽³⁹⁻⁴¹⁾. El seguimiento debe ser estricto, además de la BDA desde las 12 semanas de gestación y HBPM profiláctica desde la concepción. El SAF se asocia con una inadecuada invasión vascular placentaria y la consiguiente insuficiencia placentaria. Debe controlarse la restricción del crecimiento fetal mediante estudios ecográficos y doppler. El momento del parto debe organizarse previamente y documentarse con adecuadas indicaciones escritas al equipo tratante en lo que se refiere al manejo de la heparina y la profilaxis de la enfermedad trombotica venosa postparto. Debido al riesgo de trombosis⁽⁴²⁾, se sugiere indicar trombotoprofilaxis postparto a mujeres con aFL persistentemente positivos con o sin antecedentes de SAF obstétrico hasta 6 semanas después del parto, a menos que exista un alto riesgo de hemorragia o contraindicación.

Comentarios finales y conclusiones

El SAF es un desorden, autoinmune, sistémico, raro. Los últimos criterios de clasificación tienen como objetivo mejorar la especificidad. Los mismos redefinen la morbilidad obstétrica: poca especificidad para los abortos recurrentes los cuáles cada vez se alejan más de ser un criterio y jerarquizan las complicaciones tardías como el parto pretérmino por PE e IP y la MFIU si va acompañada de IP^(11,16,19).

Entramos en un cambio de paradigma, el SAF obstétrico es “feo” y debe ser manejado en el contexto de un equipo de alto riesgo^(19,29). El tratamiento de primera línea tiene una base muy débil de evidencia en abortadoras⁽³⁸⁾ y no hay estudios en las complicaciones mediadas por la placenta. Todo paciente que tenga diagnóstico de SAF obstétrico debe ser adecuadamente informado que tienen un riesgo incrementado de resultados obstétricos adversos con los tratamientos actuales de HBPM profiláctica y BDA^(19,29,38).

Se sugiere un esfuerzo en participar de redes colaborativas entre diferentes países como el “APS ACTION”, con el objetivo de poder proporcionar datos de alta calidad a las mujeres embarazadas^(23,43).

Se cree que los protocolos de tratamiento adicionales prometedores son el anti-TNF α y la pravastatina. El estudio prospectivo fase 2 con Certolizumab^(35,44) está en curso con resultados parciales y un objetivo a finalizarse en diciembre de 2025.

En conclusión, si bien aún falta por responder varias preguntas acerca del diagnóstico y manejo del SAF obstétrico, el mismo sigue siendo la trombofilia que requiere el manejo con heparina^(45,46). Los estudios en trombofilia hereditaria publicados en 2023 no sugieren su estudio y su manejo con heparina^(47,48). Queda aún por confirmar en estudios prospectivos bien diseñados actualizados el uso de heparina en los abortos recurrentes con aFL⁽²³⁾.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

References

1. Grand B. and Voto L. Maternal issues in thrombosis and thrombophilia. In *The Textbook of Perinatal Medicine*. Asim Kurjak and Frank Chevernak eds. 2nd ed. Publisher Taylor & Francis, 2006 191; 2044-2050.
2. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U et al. Intrauterine death and circulating anticoagulant "antithromboplastin". *Acta Med. Scand.* 1975; 197:153-9.
3. De Wolf F, Carreras LO, Renaer M et al. Decidual vasculopathy and extensive infarction in a patient with repeated thromboembolic accidents, recurrent fetal loss and lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; 142:829-834.
4. Sebire N, Backos M, Rai R, and Regan L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Obstet Gynecol* 2003; 101:258-63.
5. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen, RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
6. Rosove M, Tabash B, Wasserstrum N et al. Heparin therapy for pregnant women with lupus anticoagulant or anti-cardiolipin antibodies. *Obstet Gynecol* 1990; 75:630-4.
7. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1584-1589.
8. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent abortion associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997; 314:253-7
9. Ginsberg JS and Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524S-530S
10. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, et al; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-1270.
11. Dabit J, Valenzuela-Almada M, Vallejo-Ramos S et al. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the general population. *Current Rheumatology Reports* 2021; 23:85.
12. Mineo C, Shaul PW, Bermas BL. The pathogenesis of obstetric APS: a 2023 update. *Clin Immunol.* 2023; 255:109745. doi: 10.1016/j.clim.2023.109745. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37625670; PMCID: PMC11366079.
13. Grand B, Voto LS. What have we learned regarding pregnancy morbidity and antiphospholipid syndrome? *The Open Autoimmunity Journal* 2010; 2:49-57.
14. Abou Nasar K, Carrier M, Rodger M. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Throm Res*, 2011; 128:77-85.
15. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome. de Jesús GR, Benson AE, Chighizola CB, Sciascia S, Branch DW. *Lupus.* 2020 Oct;29(12):1601-1615. doi: 10.1177/0961203320954520. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32883160
16. Gibbins KJ, Tebo A, Nielsen S et al. Antiphospholipid Antibodies in Women with Severe Preeclampsia and Placental Insufficiency: A Case-Control Study *Lupus.* 2018 Oct; 27(12): 1903–1910.
17. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty E, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-556.
18. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296-1304.
19. Branch DW, Lim MY. How I diagnose and treat antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Blood.* 2024;29;143(9):757-768. doi: 10.1182/blood.2023020727. PMID: 38145574
20. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? *Arthritis Care & Research* 2015. Jul;67(7):891-7 doi: 10.1002/acr.22583.
21. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ.* 1997;314(7076):253-257.
22. Mak A, Cheung MW, Cheak AA et al. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive antiphospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49: 281-288.
23. Skeith L, Bates S, Bates V, Rodger M. The challenges and lessons learned in conducting clinical trials in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Throm Res* 2020; 194:54-56.

24. Melamed N, Baschat A, Yinon Y et al. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet* 2021; 152(suppl. 1):3-57.
25. Schreiber K, Hunt B. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Throm Res* 2019; 181S1:S41-S46.
26. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, Rizzo N, Facchinetti F, Dall'Asta A, Visentin S, Sarno L, Xodo S, Bernabini D, Monari F, Roman A, Eke AC, Hoxha A, Ruffatti A, Schuit E, Martinelli P, PREGNANTS (PREGNancy in women with ANTiphospholipid Syndrome) working group. Antiphospholipid antibody pro le based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 216:525. e1-12.
27. Walter I J et al. Pregnancy outcome predictors in Antiphospholipid Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews* 2021; 20:102901. <https://doi.org/10-1016/j.autrev.2021.102901>.
28. Belizna C, Pregnoto F, Abad S et al. HIBISCUS: hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2018 ; 17 : 1153-1568.
29. Manning J and Arachchilage D. Dilemmas in the diagnosis and management of antiphospholipid syndrome *J Thromb Haemost.* 2024; 22:2156-2170
30. Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224:290. e1-22
31. Fierro JJ, Velásquez-Berrío M, Ospina A, Henning S, de Leeuw K, Cadavid J ÁP. The effects of hydroxychloroquine and its promising use in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int.* 2024 Feb;44(2):223-234. doi: 10.1007/s00296-023-05457-5. Epub 2023 Sep 23. PMID: 37741812; PMCID: PMC10796698.
32. Bramham K, Thomas M, Nelson-Pierce C et al. First trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid syndrome. *Blood* 2011; 117:6948-6951.
33. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T et al. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. *J Clin Invest* 2016; 126: 933-940.
34. Hoxha A, Tormene D, Campello E, Simioni P. Treatment of Refractory/High-Risk Pregnancies With Antiphospholipid Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Front Pharmacol.* 2022 May 19; 13:849692. doi: 10.3389/fphar.2022.849692. PMID: 35662738; PMCID: PMC9160870.
35. Branch DW. Certolizumab to Prevent Pregnancy Complications in High-Risk Patients with APS or SLE - (IMPACT Study: IMPROVE Pregnancy in APS With Certolizumab Therapy). NCT03152058, IMPACT Study: IMPROVE Pregnancy in APS With Certolizumab Therapy <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03152058>, consultado 12 de octubre 2024.
36. Cafun RG, Merrill A, Bhagavathi SM, Summers KM, Bettendorf BA, Van Voorhis BJ. The low prevalence and high cost of routine antiphospholipid antibody testing in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2023 Jun;119(6):1078-1080. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.026. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36972747.
37. Shehata H, Ali A, Silva-Edge M, et al Thrombophilia screening in women with recurrent first trimester miscarriage: is it time to stop testing? – a cohort study and systematic review of the literature *BMJ Open* 2022;12:e059519. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059519
38. Hamulyák EN, Scheres LJJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 5. Art. No.: CD012852.DOI: 10.1002/14651858.CD012852.pub2.
39. Marchetti T, de Moerloose P, Gris JC. Antiphospholipid antibodies and the risk of severe and non-severe pre-eclampsia: the NOHA case-control study. *J Thromb Haemost.* 2016 Apr;14(4):675-84. doi: 10.1111/jth.13257. Epub 2016 Mar 21. PMID: 26782635.
40. Mayer-Pickel K, Nanda M, Gajic M, Cervar-Zivkovic M. Preeclampsia and the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines.* 2023 Aug 18;11(8):2298. doi: 10.3390/biomedicines11082298. PMID: 37626793; PMCID: PMC10452741.
41. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, Mercier E, Marchetti T, Balducchi JP, Mar_es P, Gris JC. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014; 123: 404-13.
42. De Jesus G, Sciascia S, Andrade D et al. Factors associated with First Thrombosis in patients presenting with Obstetric Antiphospholipid Syndrome in APS Alliance for Clinical Trials & International Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository: a retrospective study *BJOG* 2019; 126:656-661.
43. Erton Z.B., Sevim E., de Jesús G.R., Cervera R., Ji L., Pen-

- go V, Ugarte A, Andrade D, Andreoli L, Atsumi T, et al. Pregnancy Outcomes in Antiphospholipid Antibody Positive Patients: Prospective Results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository ('Registry') *Lupus Sci. Med.* 2022;9: e000633. doi: 10.1136/lupus-2021-000633.
44. Yun Z, Duan L, Liu X, Cai Q and Li C. An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*, 2023;14:1145145. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145145
45. Grand B. Complicaciones gestacionales y trombofilia. *HEMATOLOGÍA*. 2016;20;1: 70-98.
46. Grand B. ¿Qué sí y qué no aportaron los estudios de trombofilia y heparina en aborto recurrente al 2017? *HEMATOLOGÍA*, 2018; 22: 44-54.
47. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, et al. Scheres. ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023 Jul 1;402(10395):54-61. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37271152.
48. Strandell A, Hellgren M. Time to stop routine prescription of low-molecular-weight heparin to women with recurrent pregnancy loss and inherited thrombophilia. *Lancet*. 2023,1;402(10395):6-7. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01190-X. PMID: 37393104.



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.

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. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**

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. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

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. Todas las ilustraciones, figuras y tablas con su respectiva leyenda deberán ser colocadas en los lugares del texto correspondiente, en vez de al final.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.

- Autores/as:

- En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
- Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:

"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."

Nota: la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerarse como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

- En español e inglés.
- Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
- Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:

- En español e inglés.
- Cantidad: entre 3 y 5.
- Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **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.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. 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.

f) **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.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras 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. **Incluya el DOI si corresponde.**

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. [https://doi.org/15.1555/S0363-5023\(10\)8111-0](https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0)

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.

Datos respaldatorios

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normalizada y la toma de decisión médica.](#) [Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

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 gráfico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatómo-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 gráfico 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 gráfico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato gráfico 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 gráfico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. Está 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 gráfico de los artículos originales

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato gráfico 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 gráfico 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 está 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)

Imágenes:

Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

Aviso de derechos de autor/a

Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará 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

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Código de ética

Hematología rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del [Comité de Ética de las Publicaciones](#) (Committee on Publication Ethics - COPE).

Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.

No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.

Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

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

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English. The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.

The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. All illustrations, figures and tables and their respective legend, should be placed in the appropriate places in the text, instead of at the end.

The articles arrangement should be as follows:

1. a) Cover: It will include the following items:

- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.

- Authors:

- The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
- Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

City, country of origin, and e-mail of the responsible author.

Authorship: Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:

"The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved."

Note: The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) Summary and keywords

- Summary:

- Both in Spanish and English.
- Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
- Length: up to 400 words.

- Keywords:

- Both in Spanish and English.
- Quantity: between 3 and 5.
- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:** It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:** They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page.

Include the DOI, if applicable.

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990020232207>

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making.](#) [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELO Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) **The History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematología. The adapted model of conflict 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 many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

- 1) Employee
- 2) Consultant

- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

Images:

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics

Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee 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



REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar



Sociedad Argentina