

NOVEDADES EN EL ESTUDIO Y MANEJO DE LEUCEMIAS AGUDAS. NUEVAS TERAPIAS

AGOSTO 2023-MODULO DE HEMATOLOGIA -AMA



**Subcomisión
Leucemias Agudas.**



Luciana Ferrari

lferrari@fundaleu.org.ar

Introducción

LEUCEMIAS AGUDAS: LMA y LLA

- **Son enfermedades caracterizadas por la proliferación no controlada de células inmaduras hemopoyéticas (BLASTOS).**
- **Se originan en la médula ósea y la invaden y desplazan las células normales, así como también producen la invasión de otros órganos y sistemas.**

Leucemias Agudas

MIELOIDE

Precursores...

-GRANULOCÍTICA (neutrófilos, eosinófilos, basófilos)

-MONOCITOIDE

-MEGACARIOCÍTICA (células formadoras de plaquetas)

-ERITROIDE (glóbulos rojos)

LINFOBLÁSTICA

Precursores...

-LINFOCITOS

– B

– T

OTRAS

-INDIFERENCIADAS

-LINAJE MIXTO

Introducción

Proliferación clonal de BLASTOS

- Infiltración de médula ósea → anemia, leucopenia o leucocitosis con neutropenia, plaquetopenia.
- Salida de blastos a SP o aleucémica
- Puede infiltrar distintos órganos y/o sistemas.

Clínica:

- Sme anémico, infecciones, sangrados
- lisis tumoral → insuficiencia renal
- Síntomas neurológicos → compromiso SNC
- Viceromegalias, adenomegalias, piel
- Dolores óseos

Incidencia

LMA: la incidencia de nuevos casos 1,5-3 por 100000 (USA)

La frecuencia aumenta con la edad, es más frecuente en adultos.

LLA: la incidencia de nuevos casos es de 1,7/100.000 individuos por año (USA) en la población global.

Distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años de edad. El 60% de los casos ocurren antes de los 20 años de edad.

No hay registros de incidencia en nuestro país

Introducción: LMA y LLA

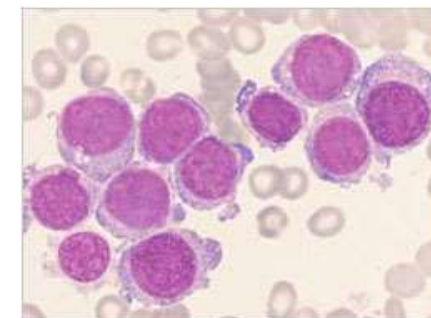
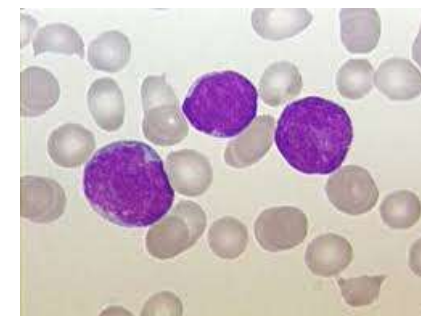
- Son enfermedades de rápida instauración, rápida evolución, que requieren un rápido tratamiento → **AGUDAS**.
- Tanto LMA como LLA se dividen en **GRUPOS DE RIESGO DE RECAÍDA** según:
 - Alteraciones genéticas de los blastos
 - Nº de blastos al diagnóstico
 - Respuesta a la quimioterapia
 - Edad
 - Cumplimiento del tratamiento
- Enfermedades con **alta tasa de recaída**.

Cómo hago el diagnóstico

LABORATORIO:

- Hemograma completo y frotis de sangre periférica (SP).
- Química: lisis tumoral (LDH, uricemia, uremia, creatininemia, ionograma, Ca, P), hepatograma, glucemia.
- serologías pre-transfusionales,
- grupo y factor.
- Test de embarazo en mujer en edad fértil.
- Evaluación de hemostasia: APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD, PDF y ATIII*

*Dosar si es posible previo al uso de asparaginasa



Cómo hago el diagnóstico?

PAMO/BMO (punción aspiración de médula ósea / biopsia):

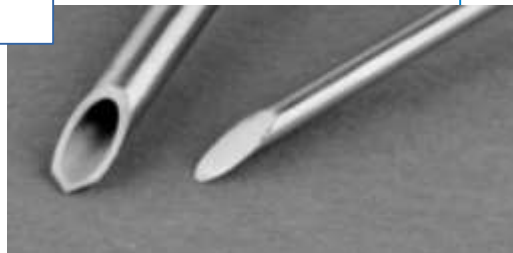


PAMO

AGUJAS

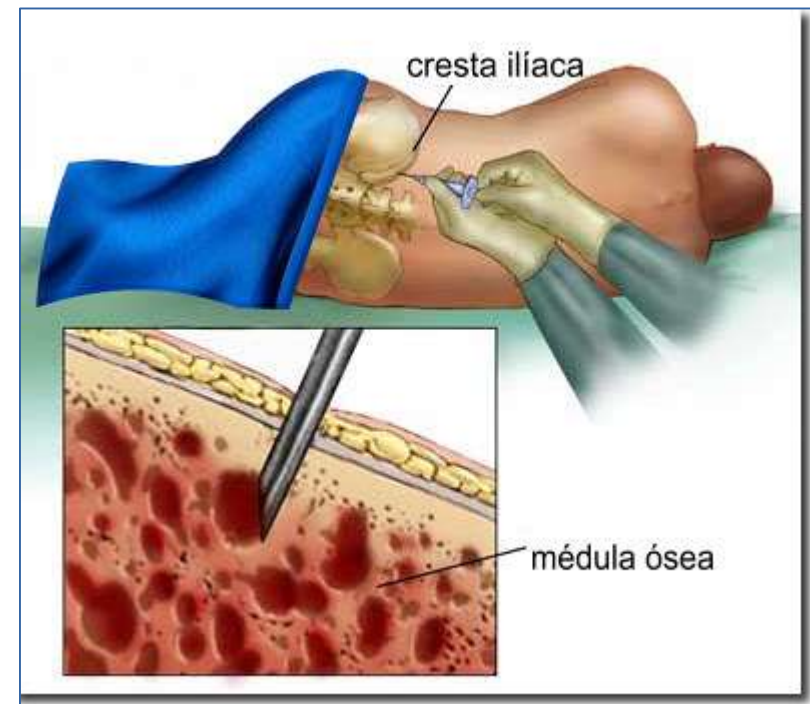


BMO



Cómo hago el diagnóstico?

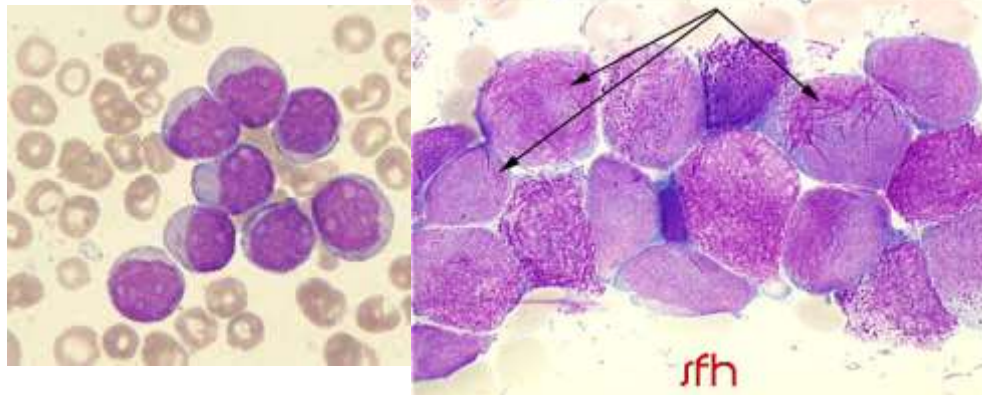
PAMO/BMO (punción aspiración de médula ósea / biopsia):



Cómo hago el diagnóstico

PAMO (punción aspiración de médula ósea):

- Medulograma (o SP)



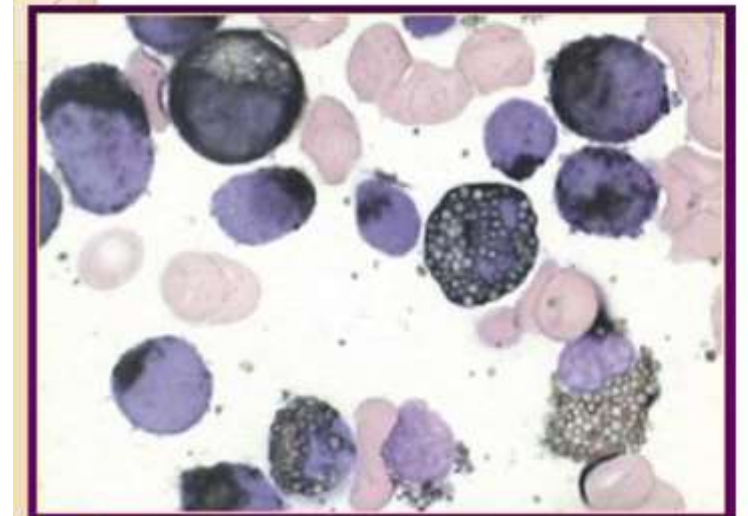
May-Grünwald Giemsa

LMA

WHO 22 LMA: MO > 20% mieloblastos / 10-19% + ciertas mutaciones



Mieloperoxidasa (+)

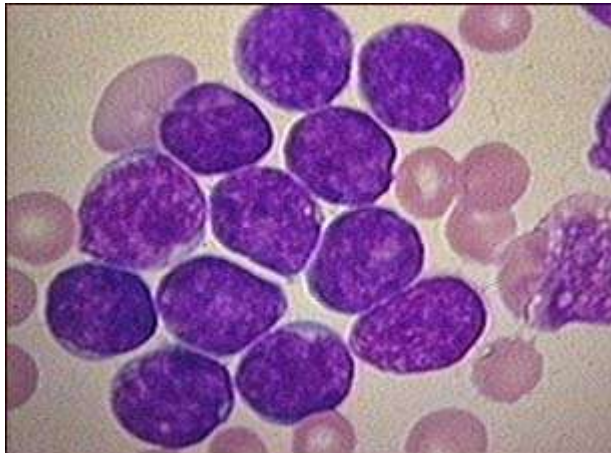


LMA2 (con eosinofilia t(8;21): intensa tinción de las células en maduración y de los gránulos de los eosinófilos anormales.

Cómo hago el diagnóstico

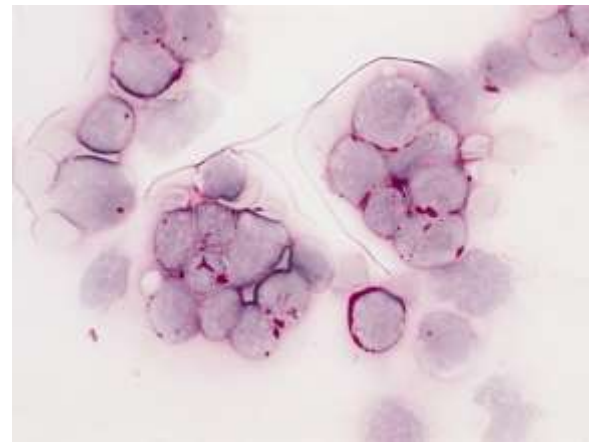
PAMO (punción aspiración de médula ósea):

- Medulograma (o SP)



May-Grünwald Giemsa

15-20 um
Núcleo grande,
cromatina laxa,
nucleolos
Citoplasma escaso y
basófilo



Reacción de PAS

Gránulos gruesos
reacción +



Mieloperoxidasa (-)
Cloroacetoesterasa (-)
Sudan Black (-)

LLA

WHO LLA: MO > 20% linfoblastos

Cómo hago el diagnóstico

PAMO (punción aspiración de médula ósea) o SP:

- Muestra + EDTA
 - Inmunofenotipo (citometría de flujo)(tb Heparina)
 - Estudios moleculares (PCR)
- Muestra + Heparina
 - Citogenético (médula ósea)
 - FISH

Evaluación del líquido céfalo raquídeo (LCR):

- Examen fisicoquímico
- Citológico – citospin
- Citometría de flujo.



Cómo hago el diagnóstico?



MUESTRAS:
-Citometría de flujo
(heparina/EDTA)
-Citogenético/FISH
(heparina)
-Molecular
(EDTA)

Cómo hago el diagnóstico

Evaluación del líquido céfalo raquídeo (LCR):

LLA: SIEMPRE!!!

LMA: monocitoide (M5), síntomas neurológicos

- Examen fisicoquímico
- Citológico – citospin
- Citometría de flujo.

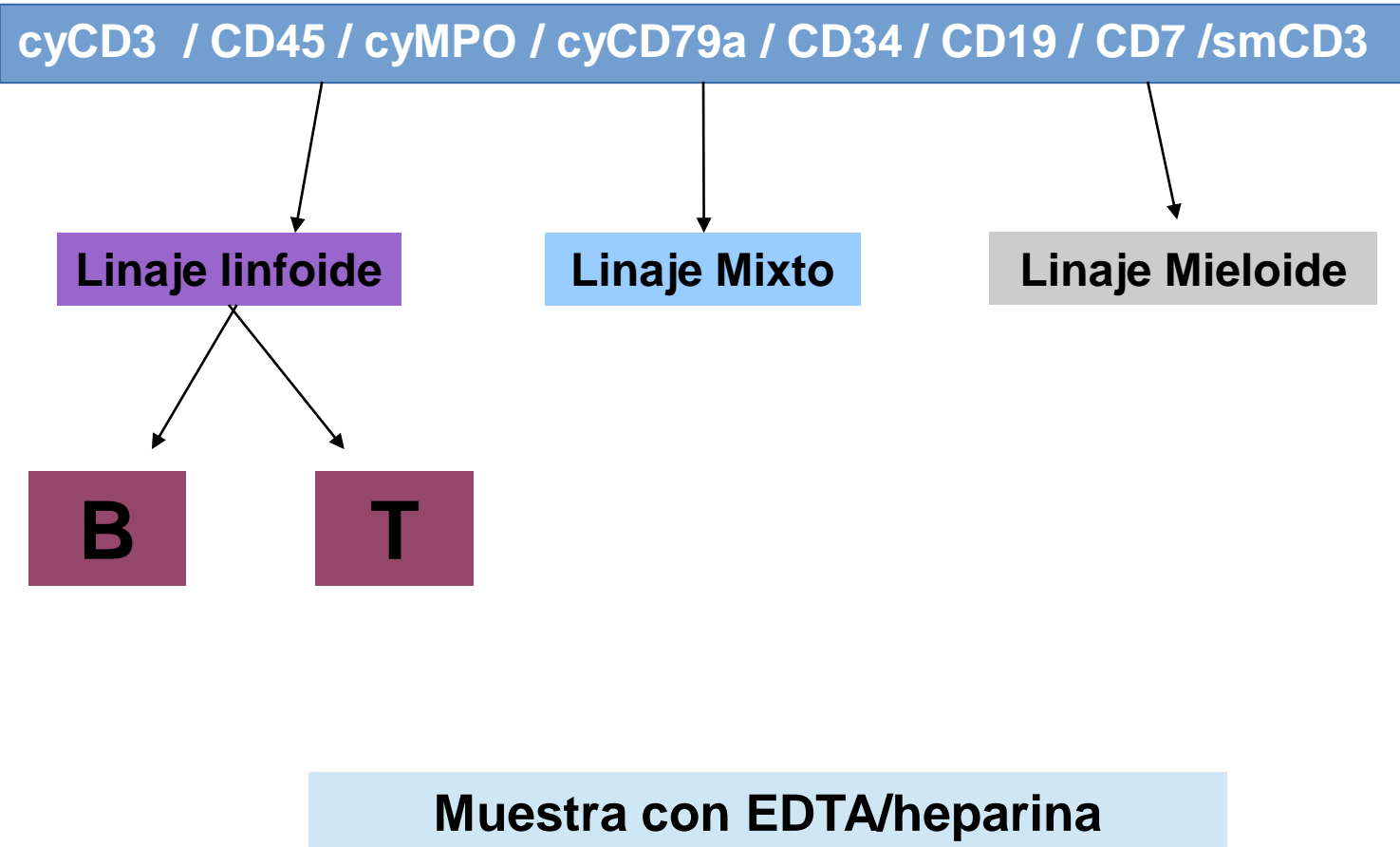


**Determinar presencia
blastos en SNC**

Estudios Complementarios

- ✓ Exámen de fondo de ojo.
- ✓ Estudio por imágenes:
 - Rx / TAC de tórax y senos paranasales .
 - Ecografía abdómino-pelviana y testicular según semiología.
 - Ecocardiograma: fracción eyección ventricular izquierda.
 - TAC/RMN Cerebro: en caso de signos-síntomas neurológicos.
- ✓ Evaluación odontológica y psicológica.
- ✓ Estudio de histocompatibilidad: Al diagnóstico pre transfusión de G.R. o post 15 días si el producto no fue leucodepletado
- ✓ Mujeres en edad fértil: prueba de embarazo, consulta ginecológica sobre fertilidad e inhibición del ciclo menstrual.
- ✓ Hombres: evaluar criopreservación de semen.

Inmunofenotipo: Citometría de flujo



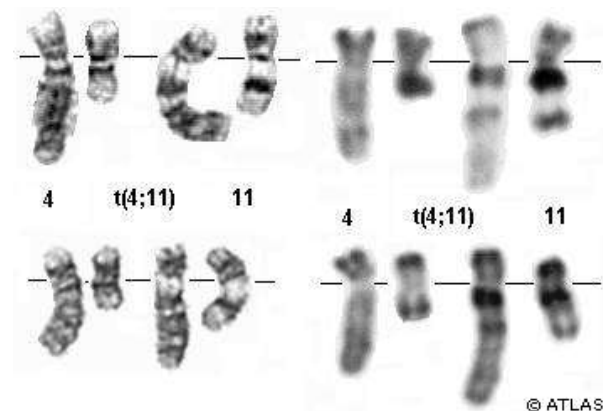
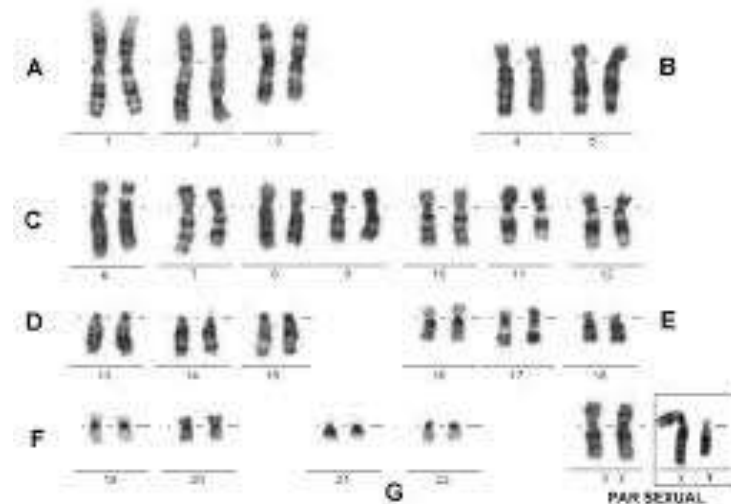
Citogenético y FISH

Citogenético: (bandeo G)(heparina)

- Cariotipo normal
- Cariotipo complejo (>5 alt)
- Hipo / hiperdiploidias
- Traslocaciones

Alteraciones:

- Favorables: ej LMA inv(16), t(8;21)
- Desfavorables: cariotipo complejo



Molecular

PCR

- Detectar alteraciones moleculares en los blastos que caracterizar un subtipo de leucemia
 - Riesgo favorable: ej NMP1
 - Riesgo adverso: ej FLT3

NGS

Molecular

PCR

- Detectar alteraciones moleculares en los blastos que caracterizar un subtipo de leucemia
 - Riesgo favorable: ej NMP1
 - Riesgo adverso: ej FLT3NG
- ✓ Cualitativa: detecta alteración molecular (+/-)
- ✓ Cuantitativa: cuantifica
 - Al diagnóstico: permite determinar cantidad basal y poder comparar con estudios posteriores
 - Seguimiento como estudio de ERM (enfermedad residual medible)

Molecular. Nuevas tecnologías

NGS (Next Generation Sequencing)

LMA: panel de genes a detectar al diagnóstico, ya se utiliza para categorizar el riesgo molecular

Muestra: médula ósea

Información clínica: Síndrome Mielodisplásico (SMD)

Método: se utiliza la solución mieloide plus- SOPHiA GENETICS (MYS+). Tecnología de captura.

Panel de ADN:

ABL1 (4-9), ASXL1 (9-13), BRAF (15), CALR (9), CBL (8,9), CEBPA (all), CSF3R (all), DNMT3A (all), ETV6 (all), EZH2 (all), FLT3 (13-15,20), HRAS (2,3), IDH1 (4), IDH2 (4), JAK2 (all), KIT (2,8-11,13,17,18), KRAS (2,3), MPL (10), NPM1 (10,11), NRAS (2,3), PTPN11 (3,7-13), RUNX1 (all), SETBP1 (4), SF3B1 (10-16), SRSF2 (1), TET2 (all), TP53 (all), U2AF1 (2,6), WT1 (6-10), ZRSR2 (all)

Panel de ARN para genes de fusión:

BCR(1,4,6,7,12,13,14,19)-ABL1(2,3,4), BCR(1,4,6,7,12,13,14,19)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), BCR(1,4,6,7,12,13,14,19)-PDGFRA(12), BCR(1,4,6,7,12,13,14,19)-FGFR1(10), ETV6(4,5,6,7)-ABL1(2,3,4), ETV6(4,5,6,7)-PDGFRB(9,11), ETV6(4,5,6,7)-NTRK3(14,15), ETV6(4,5,6,7)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), ETV6(4,5,6,7)-RUNX1(2,3), ETV6(4,5,6,7)-ARNT(2), EML1(17)-ABL1(2,3,4), TERF2(8)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), OFD1(22)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), NUP214(23,26,28,29,30,31,32,34)-ABL1(2,3,4), ZMIZ1(18)-ABL1(2,3,4), RCSI1(2,3)-ABL1(2,3,4), SFPO(9)-ABL1(2,3,4), FOXP1(19)-ABL1(2,3,4), SNX2(3)-ABL1(2,3,4), INPP5D(9)-ABL1(2,3,4), RANBP2(18)-ABL1(2,3,4), SPTBN1(3)-FLT3(14), SPTBN1(3)-PDGFRB(9,11), ZEB2(10)-PDGFRB(9,11), TPM3(8)-PDGFRB(9,11), CCDC6(1,7)-PDGFRB(9,11), PDE4DIP(19)-PDGFRB(9,11), NDE1(6)-PDGFRB(9,11), ATF7IP(13)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), SPAG9(26)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), PCM1(26,26)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), STRN3(8,9)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), ZC3HAV1(12)-ABL2(3,5), EBF1(10,13,14,15)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), EBF1(10,13,14,15)-PDGFRB(9,11), SSBP2(5,6,8,10,16)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), SSBP2(5,6,8,10,16)-CSF1R(12), MEF2D(7)-CSF1R(12), PAX5(4,5)-ETV6(2,3), PAX5(4,5)-JAK2(9,11,13,15,17,18,19), MN1(1)-ETV6(2,3), MNX1(1)-ETV6(2,3), CHIC2(3)-ETV6(2,3), RUNX1(5)-RUNX1T1(2), DEK(9)-NUP214(17,18), SET(7)-NUP214(17,18), NCOR1(34)-LYN(7), STIL(1)-TAL1(3,4,5),RBM15(2)-MKL1(4,5), P2RY8(1)-CRLF2(1), KAT6A(16)-CREBBP(2,3), CBFA2T3(10,11)-GLIS2(2,3), CBF(4,5)-MYH11(7,8,9,10,11,12,13), TCF3(11,13,14,17)-HLF(4), TCF3(11,13,14,17)-PBX1(2), PML(3,6)-RARA(3), ZBTB16(3,4)-RARA(3), ZBTB16(3,4)-ABL1(2,3,4), NPM1(4,6)-RARA(3), NPM1(4,6)-MLF1(2), STAT5B(15,16)-RARA(3), PAG1(8)-ABL2(3,5), NUP98(10,11,12,13,14)-NSD1(6), NUP98(10,11,12,13,14)-HOXA9(1,2), NUP98(10,11,12,13,14)-TOP1(8), NUP98(10,11,12,13,14)-DDX10(6,7), NUP98(10,11,12,13,14)-RARGDS1(2,3), NUP98(10,11,12,13,14)-KDM5A(27), TAF15(6,8)-ZNF384(3,4,7), CREBBP(4,5,6,7)-ZNF384(3,4,7), BMP2K(14,15)-ZNF384(3,4,7), EP300(6)-ZNF384(3,4,7), STRN(6)-PDGFRA(12), FIP1L1(12)-PDGFRA(12), MYB(8)-GATA(5), ZMYM2(16)-FGFR1(10), CNTRL(40)-FGFR1(10), TRIM24(9,10,11)-FGFR1(10), FGFR1OP(5,6,10)-FGFR1(10), CUX1(11)-FGFR1(10), TPR(22,39)-FGFR1(10), PICALM(16,18,19)-MLL10(4,6,9,10,16), KMT2A(9,10,11,12)-CREBBP(2,3), KMT2A(9,10,11,12)-RARA(3), KMT2A(9,10,11,12)-AFF1(4,5,6,11), KMT2A(9,10,11,12)-PTD(3), KMT2A(9,10,11,12)-MLL3(4,5,6,9,10), KMT2A(9,10,11,12)-MLL1(2,4,5,6,7), KMT2A(9,10,11,12)-MLL10(4,6,9,10,16), KMT2A(9,10,11,12)-AFDN(2), KMT2A(9,10,11,12)-ELL(2,3,6), KMT2A(9,10,11,12)-EPS15(2,6), KMT2A(9,10,11,12)-MLL7(8,9,10), KMT2A(9,10,11,12)-SEPT6(2), KMT2A(9,10,11,12)-MLL11(2), KMT2A(9,10,11,12)-CIP2A(17), KMT2A(9,10,11,12)-AFF4(4,5,6), KMT2A(9,10,11,12)-ARHGAP26(19), KMT2A(9,10,11,12)-MAPRE1(2,4,6), KMT2A(9,10,11,12)-SEPT5(3), KMT2A(9,10,11,12)-SEPT9(2,3), KMT2A(9,10,11,12)-TET1(9), KMT2A(9,10,11,12)-AFF3(5,6,10), KMT2A(9,10,11,12)-KNL1(12), KMT2A(9,10,11,12)-FOXO3(3), KMT2A(9,10,11,12)-MAML2(2,3), KMT2A(9,10,11,12)-NRIP3(2), KMT2A(9,10,11,12)-ARHGEF17(2,3,4,5), KMT2A(9,10,11,12)-C2CD3(13,14,15,17), KMT2A(9,10,11,12)-ARHGEF12(11,12,13), KMT2A(9,10,11,12)-CBL(10), KMT2A(9,10,11,12)-DCPS(2)

Molecular. Nuevas tecnologías

NGS (Next Generation Sequencing)

LMA: panel de genes a detectar al diagnóstico, ya se utiliza para categorizar el riesgo molecular

BIOLOGÍA MOLECULAR

RESULTADOS:

VARIANTES CON UTILIDAD CLÍNICA POTENCIAL:

	Exón	Variante (cDNA)	Variante (proteína)	Efecto	Frecuencia alélica de la variante (VAF)	Clasificación	ID
ASXL1 NM_015338	20	c.2356A>T	p.(Arg786*)	nonsense	45.5%	Posiblemente Patogénica	-
EZH2 NM_004456	18	c.2069G>A	p.(Arg690His)	missense	45.4%	Patogénica	ClinVar:451840 COSV57446082
IDH2 NM_002168	4	c.467del	p.(Asn156Thrfs*5)	frameshift	49.1%	Posiblemente Patogénica	-
RUNX1 NM_001754	8	c.941_942del	p.(Ser314Cysfs*285)	frameshift	51.9%	Patogénica	COSV55866573
TET2 NM_017628	3	c.2249_2252del	p.(Ile750Argfs*62)	frameshift	11.1%	Posiblemente Patogénica	COSV54437829
EZH2 NM_004456	8	c.763G>A	p.(Ala255Thr)	missense	45.2%	Posiblemente Patogénica	COSV57452878
SETBP1 NM_015559	4	c.2620G>A	p.(Asp874Asn)	missense	45.5%	Posiblemente Patogénica	COSV99955707

GENES DE FUSION:

No se detectaron genes de fusión.

Molecular. Nuevas tecnologías

NGS (Next Generation Sequencing)

LMA: panel de genes a detectar al diagnóstico, ya se utiliza para categorizar el riesgo molecular

INTERPRETACIÓN:

Las mutaciones encontradas son frecuentes en SMD, en orden de frecuencia: *TET2* (20-25%), *ASXL1* (11-20%), *RUNX1* (10-15%), *EZH2* (5-10%), *IDH2* (<5%).

Las mutaciones en genes involucrados en mecanismos epigenéticos como *TET2* e *IDH2* se han considerado como drivers en la patogénesis de los SMD alterando la metilación del DNA en estos pacientes. Se consideran en la bibliografía como mutuamente excluyentes, por lo que podría tratarse de la aparición de un clon independiente producto de la evolución de la enfermedad. Se ha reportado una alta tasa de respuesta a tratamientos hipometilantes en los pacientes con mutaciones en *TET2*, que podría perderse con la adquisición de variantes patogénicas en el gen *ASXL1*.

Las mutaciones en los genes *ASXL1* y *RUNX1* constituyen un marcador de riesgo adverso independiente.

Además, las mutaciones en *RUNX1* pueden ser de origen germinal por lo que se sugiere considerar antecedentes e historia familiar.

Las mutaciones en *EZH2* se asocian a supervivencia globales más cortas en SMD de alto y bajo riesgo, y la coocurrencia con mutaciones en *TET2* podría estar relacionada con una enfermedad mas progresiva.

No se han detectado variantes patogénicas en el resto de los genes estudiados en base al conocimiento actual.

Qué es importante?

- **Rápido diagnóstico inicial**
 - **LLA**
 - **LMA**
 - **-Identificar si es LMA M3 (promielocítica)**
- **Hiperleucocitaria?**
 - **>100.000 en LMA y >300.000 LLA, aunque valores menores pueden asociarse también a complicaciones**
 - **coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de lisis tumoral (SLT) y leucostasis**
- **Iniciar tratamiento una vez confirmado diagnóstico, la urgencia dependerá del subtipo**
- **Evaluar riesgo de sangrado**
- **Evaluar riesgo de lisis tumoral**
- **Evaluar soporte transfusional**
- **Pacientes con neutropenia o neutropenia funcional: alto riesgo de infección. Ante sospecha infección iniciar tto antibiótico, antimicótico, antiviral...**

Qué es importante?

**Soporte transfusional:
Irradiados y filtrados**



Gl Rojos



plaquetas



**Plasma fresco congelado y
crioprecipitados**

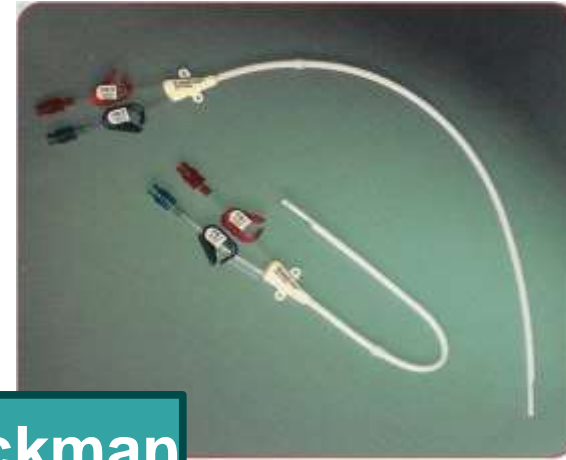


Qué es importante?

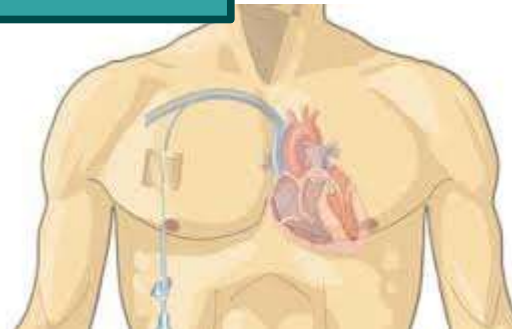
Catéteres centrales



Arrow

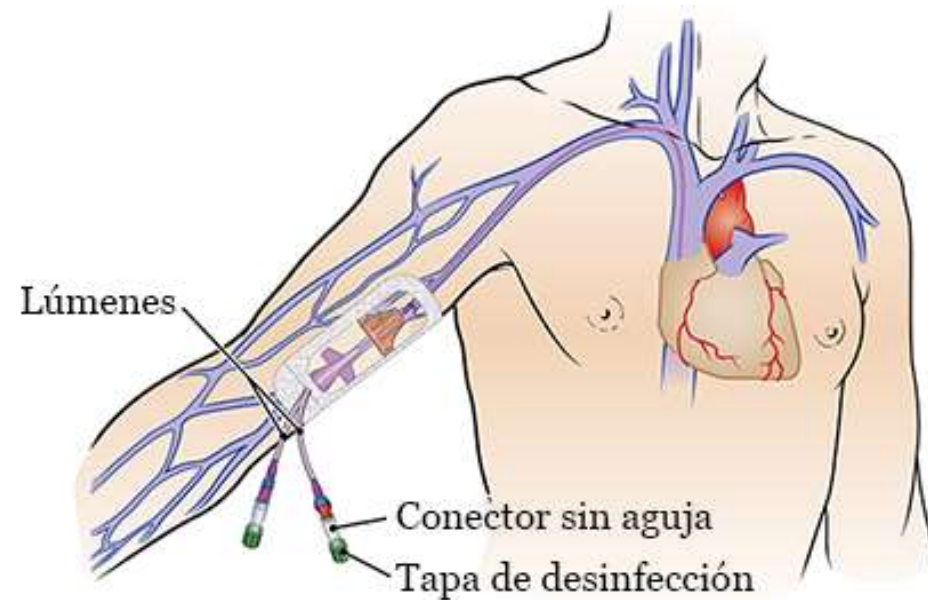


Hickman



Qué es importante?

Catéteres periférico

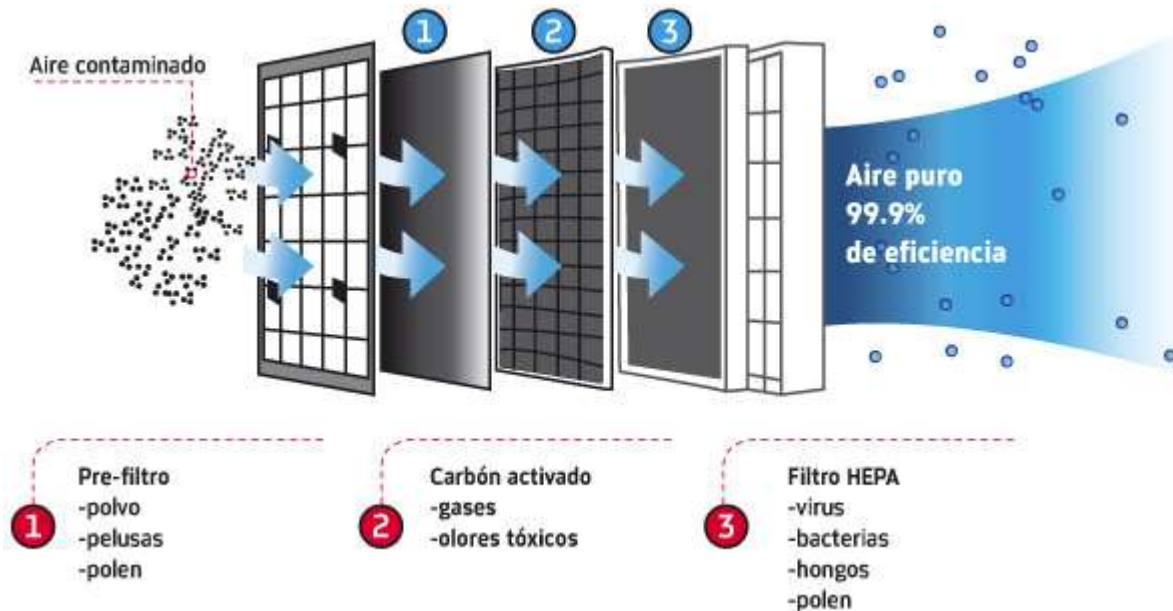


PICC

Qué es importante? idealmente....

Paciente aislado

Filtros hepa habitaciones



Qué es importante?

FIEBRE



Neutropenia



Focos infecciosos

Intestinal

Respiratorio

Catétetes

Partes blandas

desconocido



LMA:
Leucemia mieloide aguda

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities

Acute promyelocytic leukaemia with *PML::RARA* fusion

Acute myeloid leukaemia with *RUNX1::RUNX1T1* fusion

Acute myeloid leukaemia with *CBFB::MYH11* fusion

Acute myeloid leukaemia with *DEK::NUP214* fusion

Acute myeloid leukaemia with *RBM15::MRTFA* fusion

Acute myeloid leukaemia with *BCR::ABL1* fusion

Acute myeloid leukaemia with *KMT2A* rearrangement

Acute myeloid leukaemia with *MECOM* rearrangement

Acute myeloid leukaemia with *NUP98* rearrangement

Acute myeloid leukaemia with *NPM1* mutation

Acute myeloid leukaemia with *CEBPA* mutation

Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related

Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations

Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation

Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation

Acute myeloid leukaemia without maturation

Acute myeloid leukaemia with maturation

Acute basophilic leukaemia

Acute myelomonocytic leukaemia

Acute monocytic leukaemia

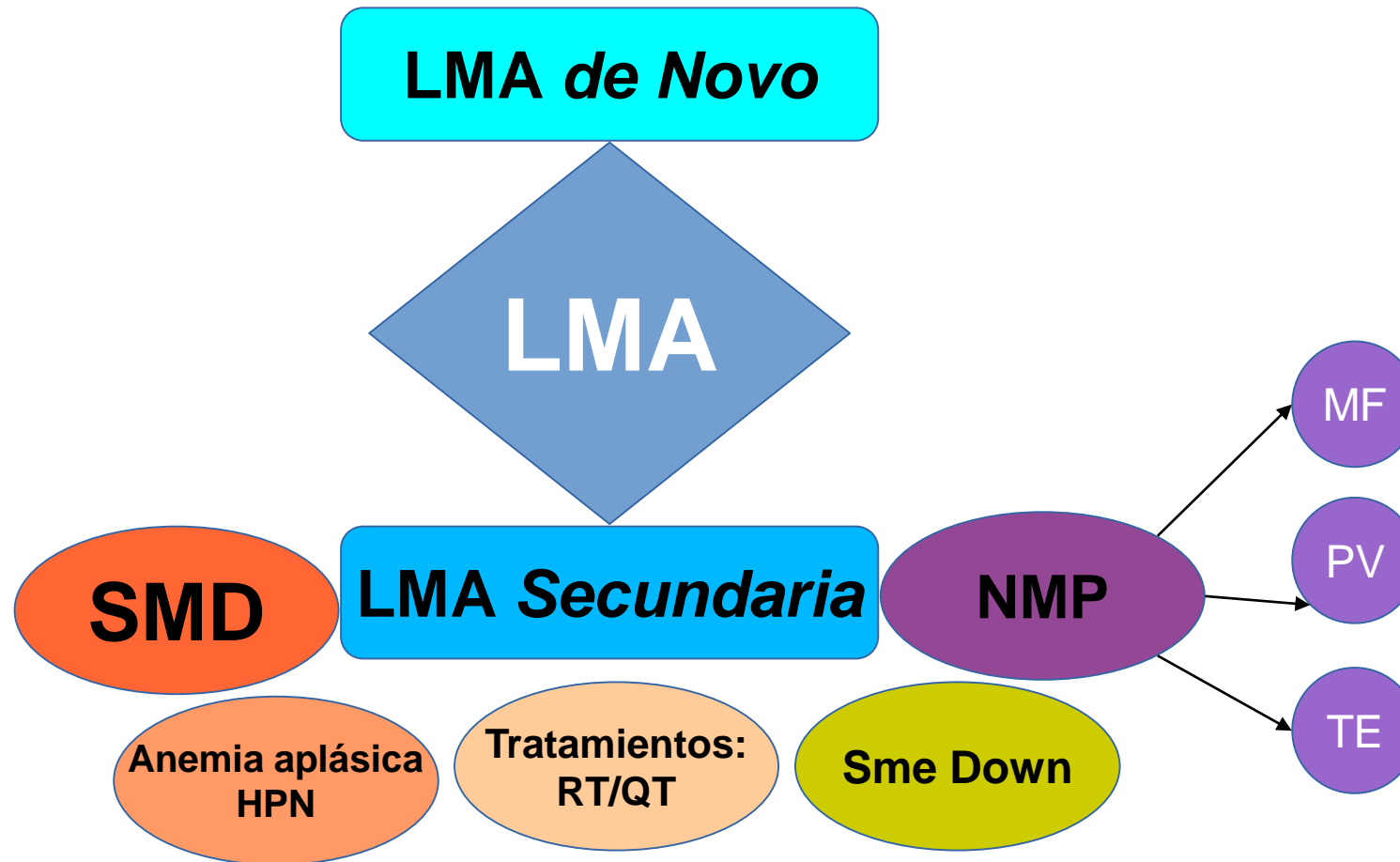
Acute erythroid leukaemia

Acute megakaryoblastic leukaemia

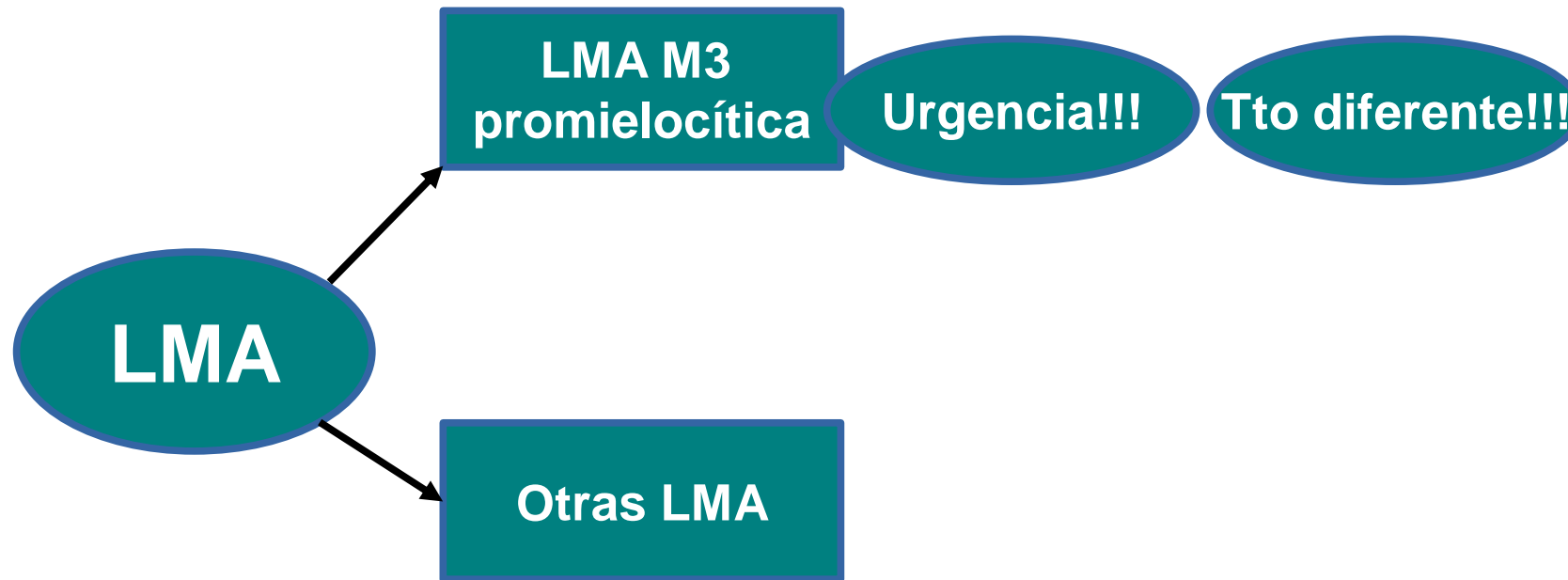
**LMA:
Clasificación
OMS 2022**

NUEVA Clasificación de riesgo ELN 2022

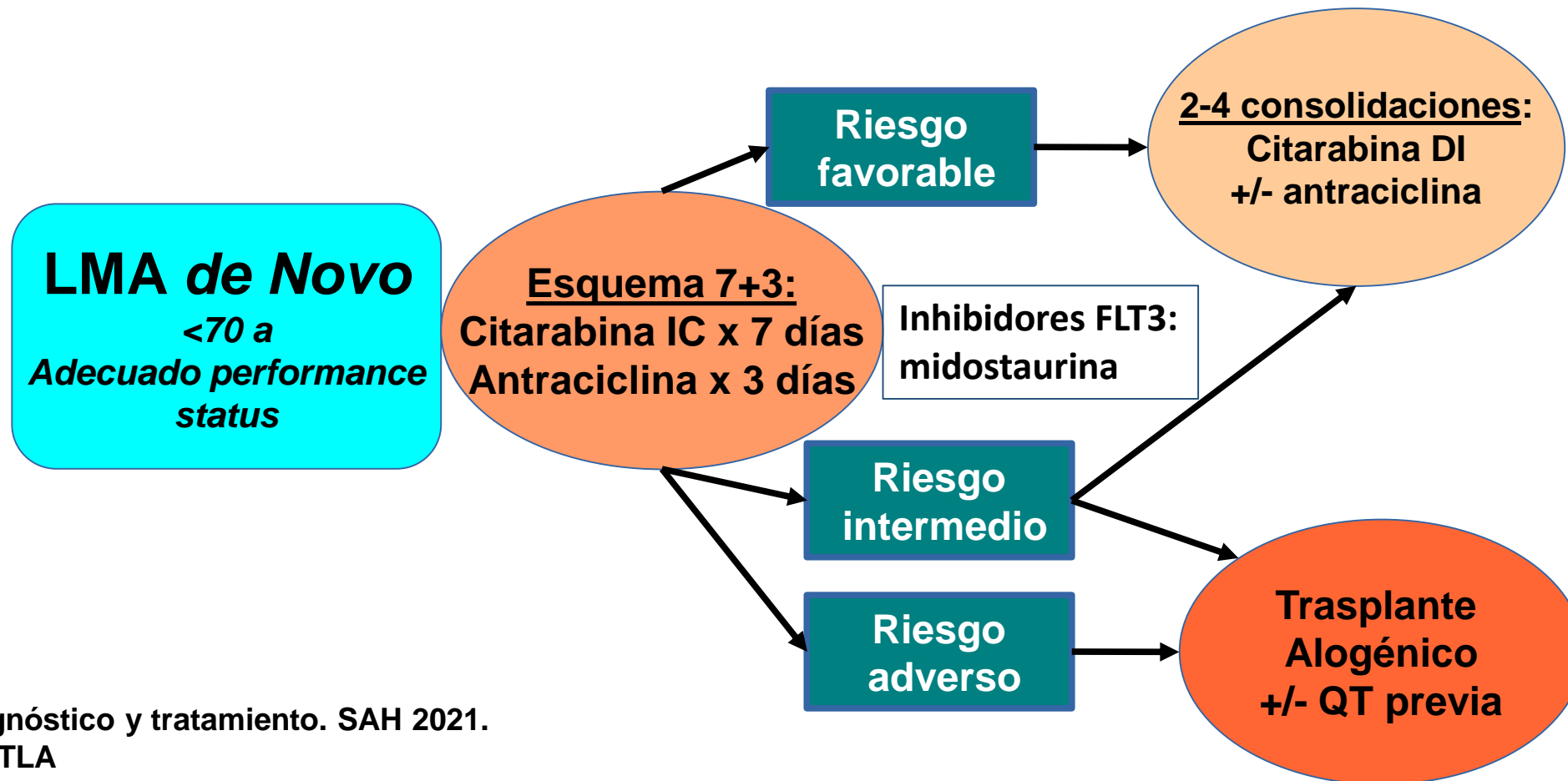
Risk Category ^b	Genetic Abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i>^{b,c} inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i>^{b,c} Mutated <i>NPM1</i>^{b,d} without <i>FLT3-ITD</i> bZIP in-frame mutated <i>CEBPA</i>^e
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated <i>NPM1</i>^{b,d} with <i>FLT3-ITD</i> Wild-type <i>NPM1</i> with <i>FLT3-ITD</i> t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i>^{b,f} Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i> t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-rearranged^g t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i> t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EVI1)</i>-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,^h monosomal karyotypeⁱ Mutated <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2</i>^j Mutated <i>TP53</i>^k



SMD: síndrome mielodisplásico – NMP: neoplasia mieloproliferativa – MF: mielofibrosis – PV: policitemia vera – TE: trombocitemia esencial

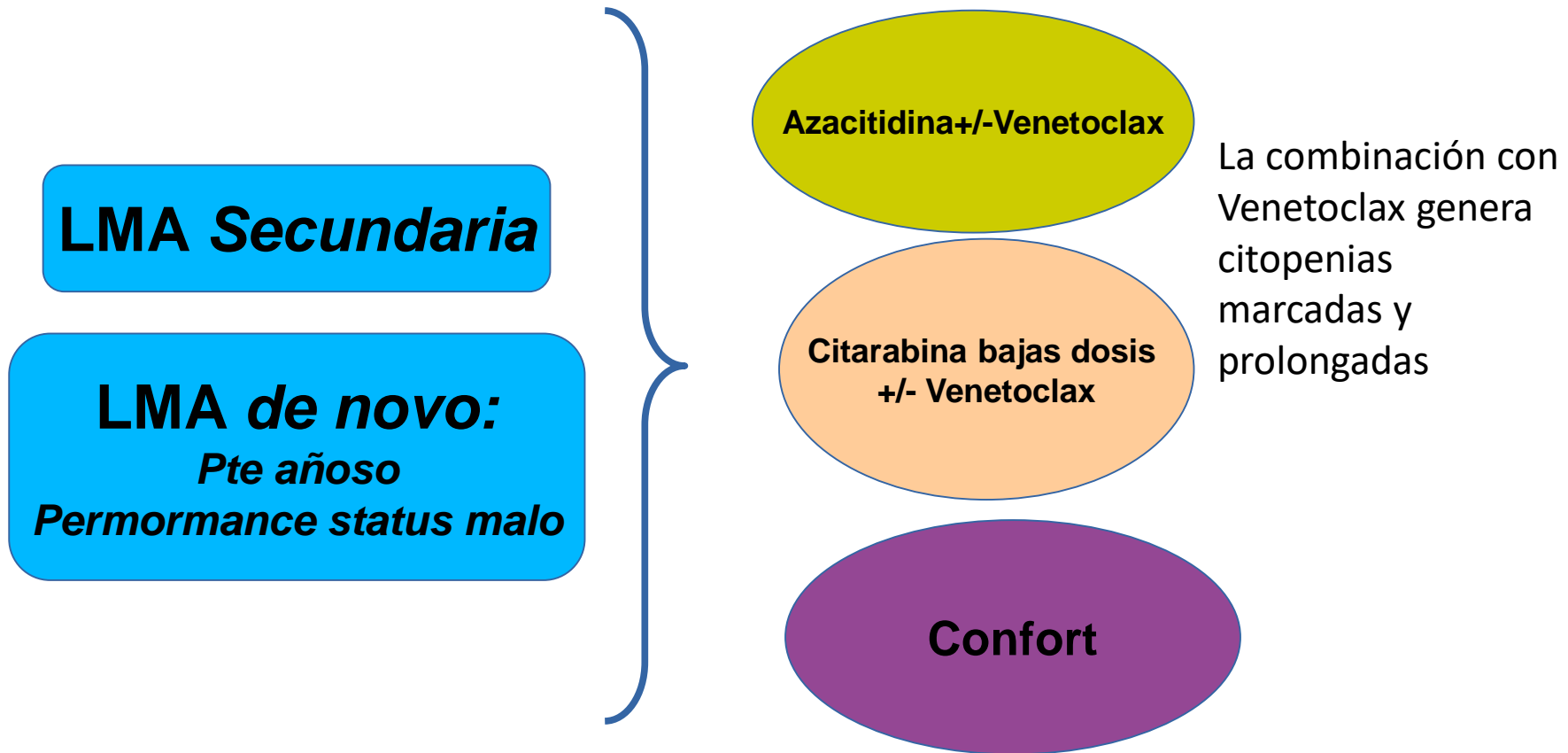


Tratamiento LMA (no M3): Tratamiento intensivo

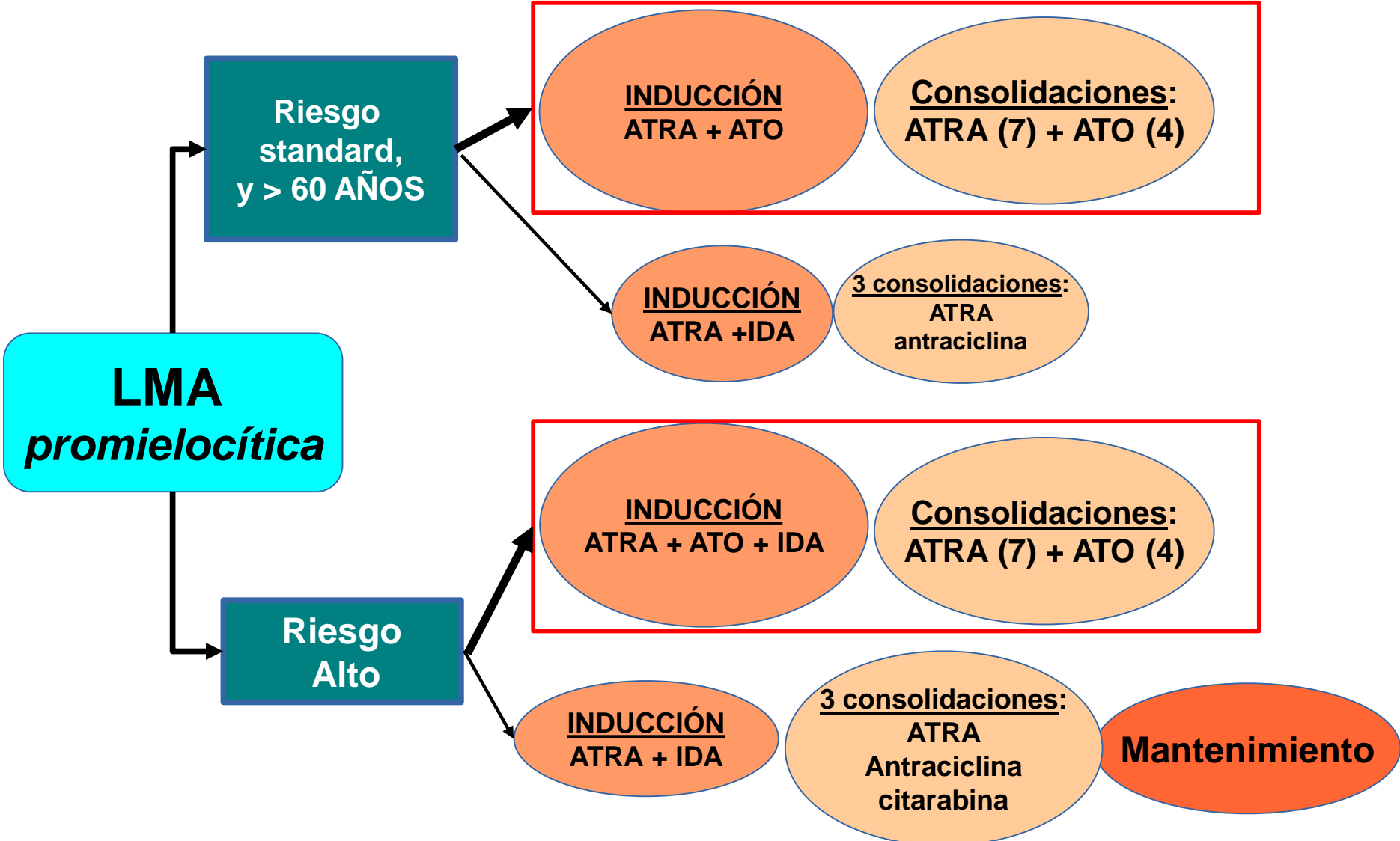


Tratamiento LMA (no M3):

Tratamiento NO intensivo



Tratamiento LMA M3:



ATRA: Ac transretinoico. ATO: trióxido de arsénico, IDA: idarrubicina

Leucemia promielocítica aguda

Caracterizada t(15;17) – PML-RARa (FISH -PCR)

Demora unos días

Promielocitos que no pueden diferenciarse a células maduras

URGENCIA HEMATOLÓGICA – TRATAMIENTO URGENTE

Iniciar ATRA rápidamente. El ATRA y ATO ayudaN a madurar los promielocitos

Leucemia con alto riesgo de sangrado!!

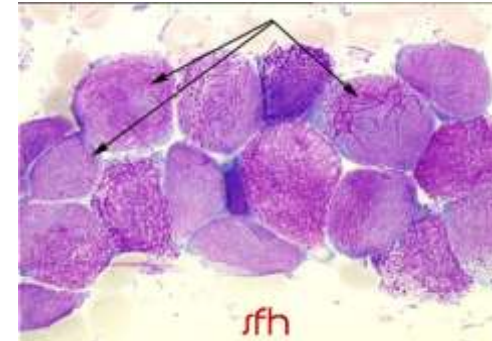
Riesgo de mortalidad por sangrado (SNC, intestinal)

Fibrinólisis aumentada

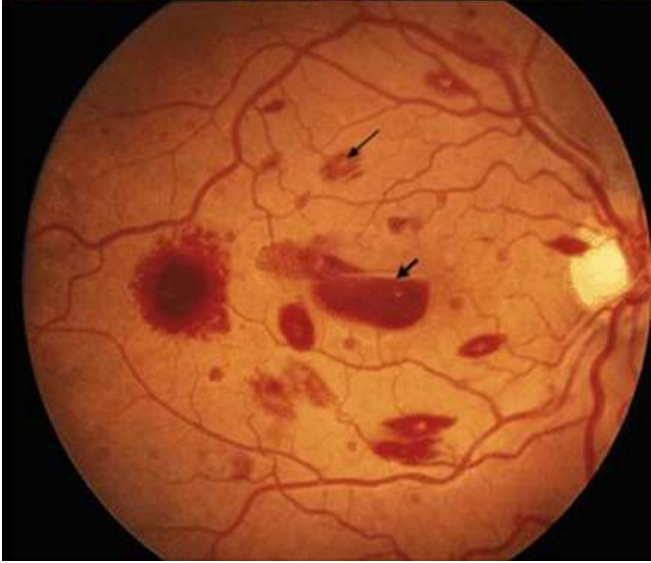
Transfusiones plaquetas, plasma, crioprecipitados

No colocar catéter central si no está corregida la

Coagulopatía



LMA con mejor tasa de respuesta y menor tasa recaída



Nuevas drogas en LMA R/R

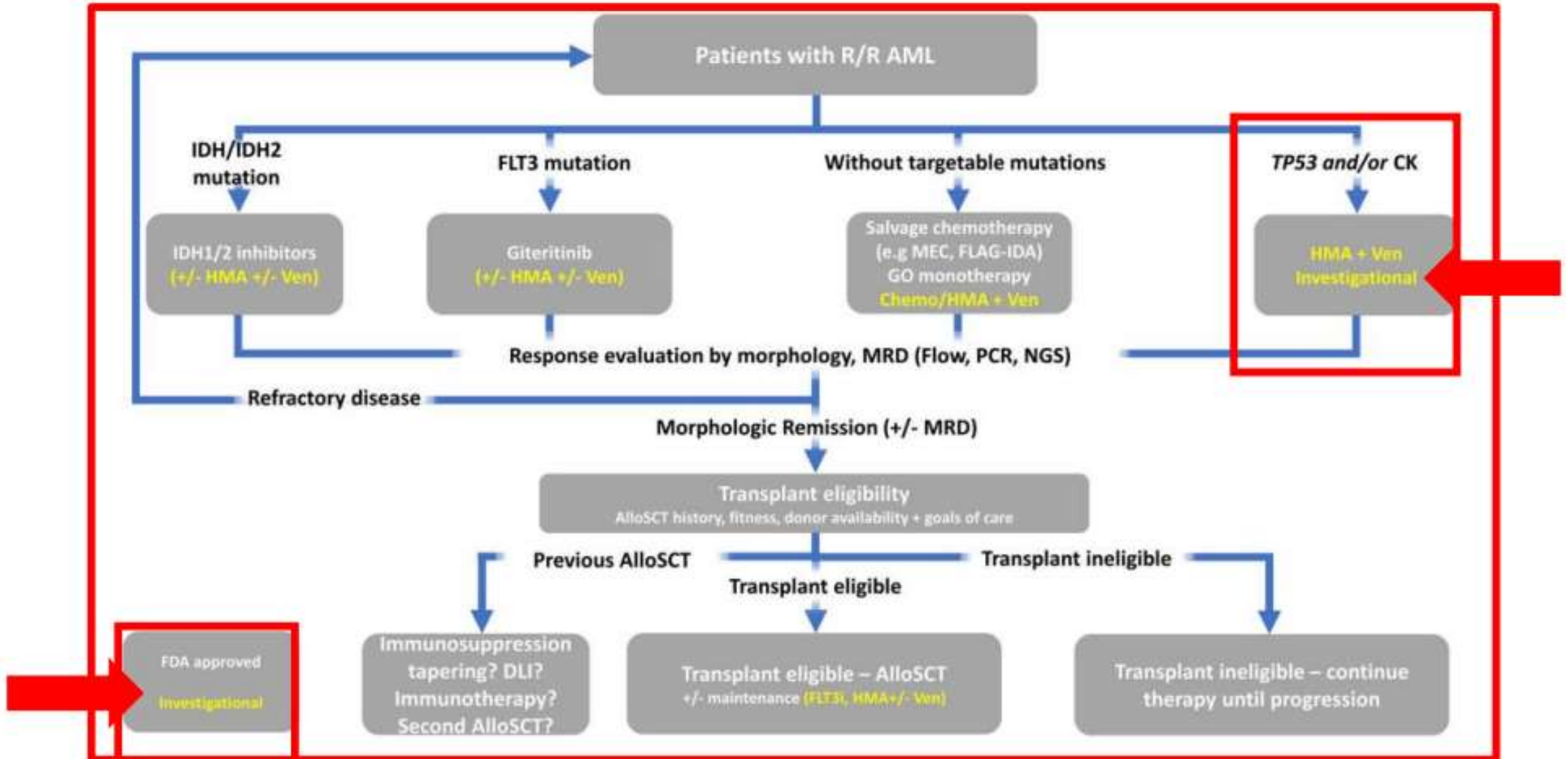
Table 2: New targeted therapeutics in current clinical use for relapsed or refractory AML

Agent	Target	CR+CRh/CRi/ CRp (CR)	Median Survival (months)	Approved Population	Status	Reference For FDA approved indication and support for use in the unapproved setting
Gilteritinib	FLT3	34% (21.1%)	9.3	FLT3-mutated R/R AML	FDA approval 2017	6
Enasidenib	IDH2	26.6% (20.2%)	9.3	IDH2-mutated R/R AML	FDA approval 2017	18
Ivosidenib	IDH1	30.4% (21.6%)	8.1	IDH1-mutated R/R or untreated AML	FDA approval 2018	19
Gemtuzumab ozogamicin	CD33	33% (26%)	8.4	CD33+ relapsed or R/R AML in adults or pediatric patients two years or older	FDA approval 2017	101
HMA/LoDAC + Venetoclax	BCL-2	67% (54%); ¹⁶ 54% (26%) ¹⁷ (untreated)	17.5; ¹⁶ 10.1 ¹⁷ (untreated)	Untreated AML in patients 75 years and older unfit for chemotherapy	FDA approval 2018	16,17 68-73*

*Selected additional recent publications and abstracts

R/R: Relapsed or refractory

Nuevas drogas en LMA R/R



LLA:
Leucemia Linfoblástica

Introducción

- Enfermedad con alta tasa de recaídas → > recaída a > edad
- Heterogeneidad: biología, huesped, tratamientos, experiencia equipos tratantes.
- Grupos de riesgo de acuerdo a hallazgos clínicos, citogenéticos, moleculares y de detección de Enfermedad Mínima Residual (EMR), son fundamentales para adecuar el tratamiento.

GRUPOS DE EDAD

- **Infantes y niños (pediatría)**
- **AYA (adolescentes y adultos jóvenes): 16 a 39/40 años.**
- **Adultos: 40 a 60-65 años.**
- **Adultos añosos: mayores 60-65 años.**

2022

2016

WHO Classification, 5 th edition	WHO Classification, revised 4 th edition
<i>B-cell lymphoblastic leukaemias/lymphomas</i>	
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, NOS	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with high hyperdiploidy	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with iAMP21	(Same)
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>BCR::ABL1</i> -like features	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma, <i>BCR-ABL1</i> -like
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>KMT2A</i> rearrangement	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> -rearranged
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); <i>ETV6-RUNX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>ETV6::RUNX1</i> -like features	Not previously included
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::PBX1</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3); <i>TCF3-PBX1</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>IGH::IL3</i> fusion	B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.1); <i>IGH/IL3</i>
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with <i>TCF3::HLF</i> fusion	Not previously included
B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with other defined genetic abnormalities	(Same)

Riesgo Citogenético/molecular en LLA

- ❖ Hiperdiploidía (> pediatría)
- ❖ t(12;21) → ETV6-RUNX1(TEL/AML1) (> pediatría)
- ❖ t(1;19) → TCF3-PBX1 (> pediatría)

- ❖ Hipodiploidía (se puede asociar: IKFZ1 y TP53 hasta 90% y 50% germline)
- ❖ cariotipo complejo
- ❖ 11q. La más común t(4;11) → MLL (KMT2A) (infantes, AYA, adultos)
- ❖ t(1;19) variante → TCF-HLF
- ❖ iAMP21 (niños mayores y adolescentes)
- ❖ t(9;22) → BCR-ABL (aumenta con la edad)
- ❖ Ph-Like: CRLF2, ABL1, ABL2, PDGFRB, rear JAK2,.... (aumenta con la edad)

Factores de Riesgo en LLA

	Favourable factor	Adverse factor
Demographic and clinical features		
Age	1 year to <10 years	<1 year or ≥10 years
Sex	Female	Male
Race and ethnicity	White, Asian	Black, Hispanic
Clinical, biological, or genetic features of leukaemia		
CNS involvement	No	Yes
Blood count at diagnosis	Low blood count; <50 × 10 ⁹ cells per L for B-cell acute lymphoblastic leukaemia and <100 × 10 ⁹ cells per L for T-cell acute lymphoblastic leukaemia	High blood count; ≥50 × 10 ⁹ per L for B-cell acute lymphoblastic leukaemia and ≥100 × 10 ⁹ cells per L for T-cell acute lymphoblastic leukaemia
Immunophenotype	B-cell lineage	T-cell lineage
Cytogenetic features	Hyperdiploidy, <i>ETV6-RUNX</i> , <i>TCF3-PBX1</i> , and trisomy of chromosomes 4, 10, or 17	Hypodiploidy, <i>BCR-ABL1</i> Philadelphia chromosome-positive, <i>MLL</i> rearrangements, <i>TCF3-HLF</i> , and complex karyotype (≥5 chromosomal abnormalities)
Genomic features	<i>DUX4</i> -rearrangement (<i>ERG</i> deletion)	<i>IKZF1</i> deletions or mutations, Philadelphia chromosome-like, <i>MEF2D</i> -rearrangement
Response to treatment		
Minimal residual disease at specified time points	Low minimal residual disease <10 ⁻³ nucleated cells or undetectable	Persistence of minimal residual disease ≥10 ⁻³ nucleated cells, the higher this value the worse the prognosis

Table 2: Prognostic factors for acute lymphoblastic leukaemia

Factores de Riesgo en LLA

- > 30- 40 años (adultos)
- GB al Dx: B >30.000/ul (50.000), T>100.000/ul.
- Inmunofenotipo: ProB, T no cortical, early T.
- Compromiso de SNC.
- **Citogenética-molecular: de alto riesgo:** t(4;11)(MLL), Ph+, baja hipodiploidía/near triploidía, cariotipo complejo, Ph-like.
- **Respuesta a la QT en el curso del tratamiento.**
- **ERM positiva.**

Controversias acerca de los factores de riesgo indicadores de Trasplante alogénico en RC1

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA: NCCN 2017-20

LLA Ph-	Inducción		Consolidación*
AYA (15-39 años)	Clinical trial	Pediatric-inspired regimen	Continuar poliquimioterapia [†] o Considerar alo-HCT [‡] EMR+ considerar Blina (B)
Adultos (40-64 años y sin comorbilidades)		Poliquimioterapia	
Adultos (≥ 65 años o comorbilidades)		Poliquimioterapia o corticoesteroides	Quimioterapia

***Pacientes con CR**

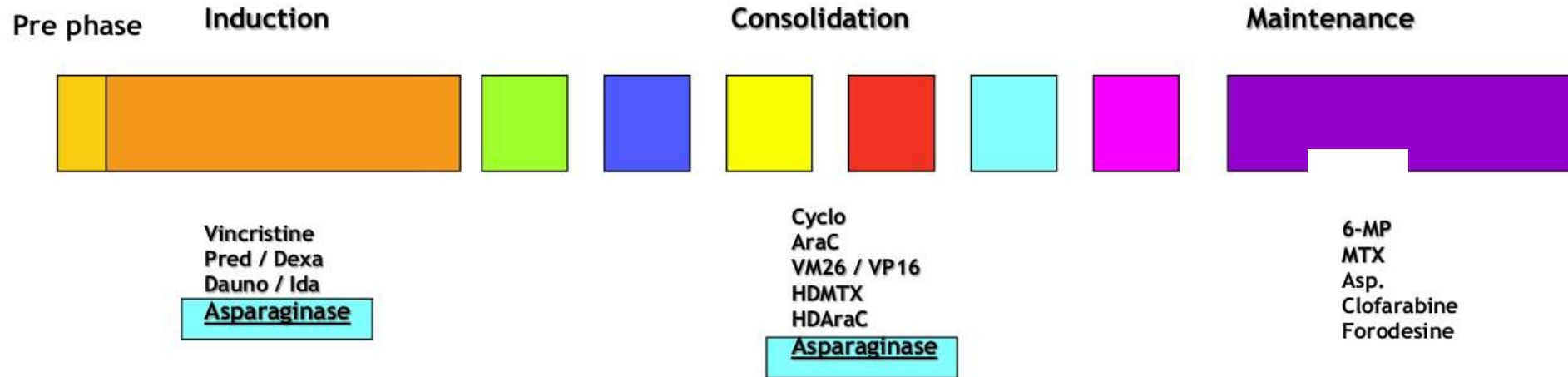
†Especialmente para pacientes con EMR negativa post inducción.

‡Especialmente para pacientes con EMR positiva post inducción o con alto riesgo citogenético (o GB elevados)

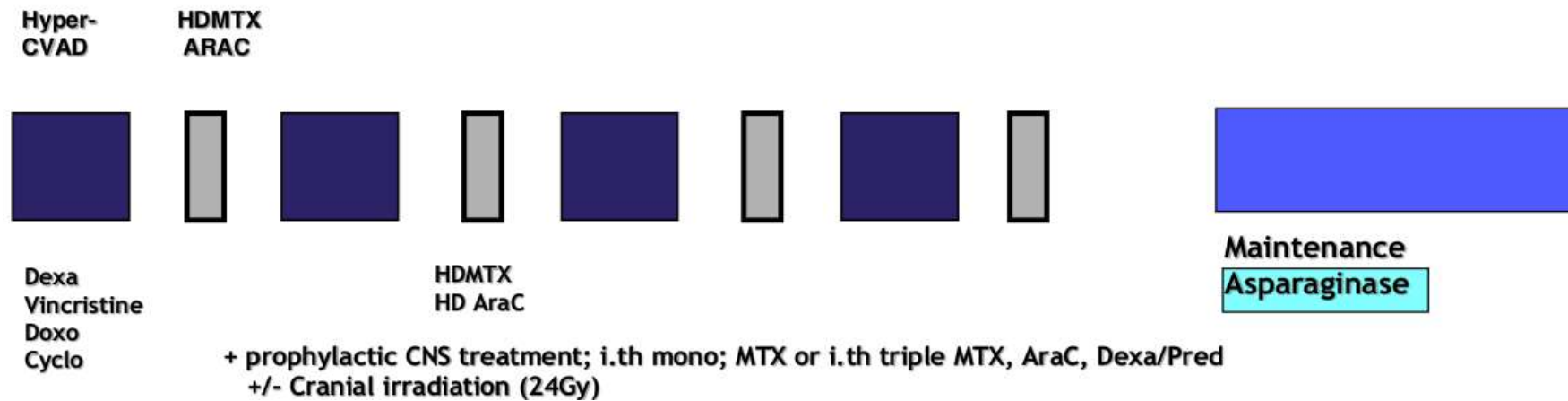
NCCN. Clinical practice guidelines in oncology:
acute lymphoblastic leukemia. v.2.2017-20.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA

BFM-like regimen



Hyper-CVAD Regimen



DIFERENCIAS ENTRE PROTOCOLOS

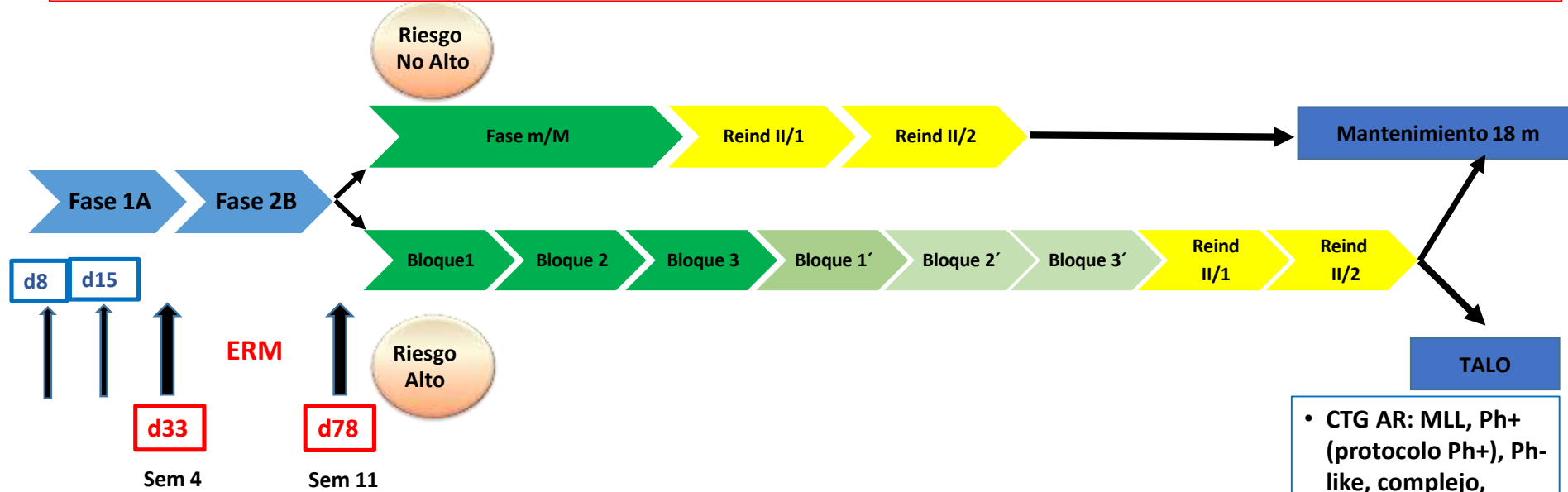
Protocolos pediátricos:

- Dosis más frecuentes de agentes no-mielosupresores (vincristina, corticoides)
- Mayor dosis acumulativa de asparaginasa
- Profilaxis SNC: más temprana y frecuente
- Terapia de Mantenimiento prolongada

Protocolos adultos:

- Quimioterapia mielosupresora
- Duración más corta de toda la terapia

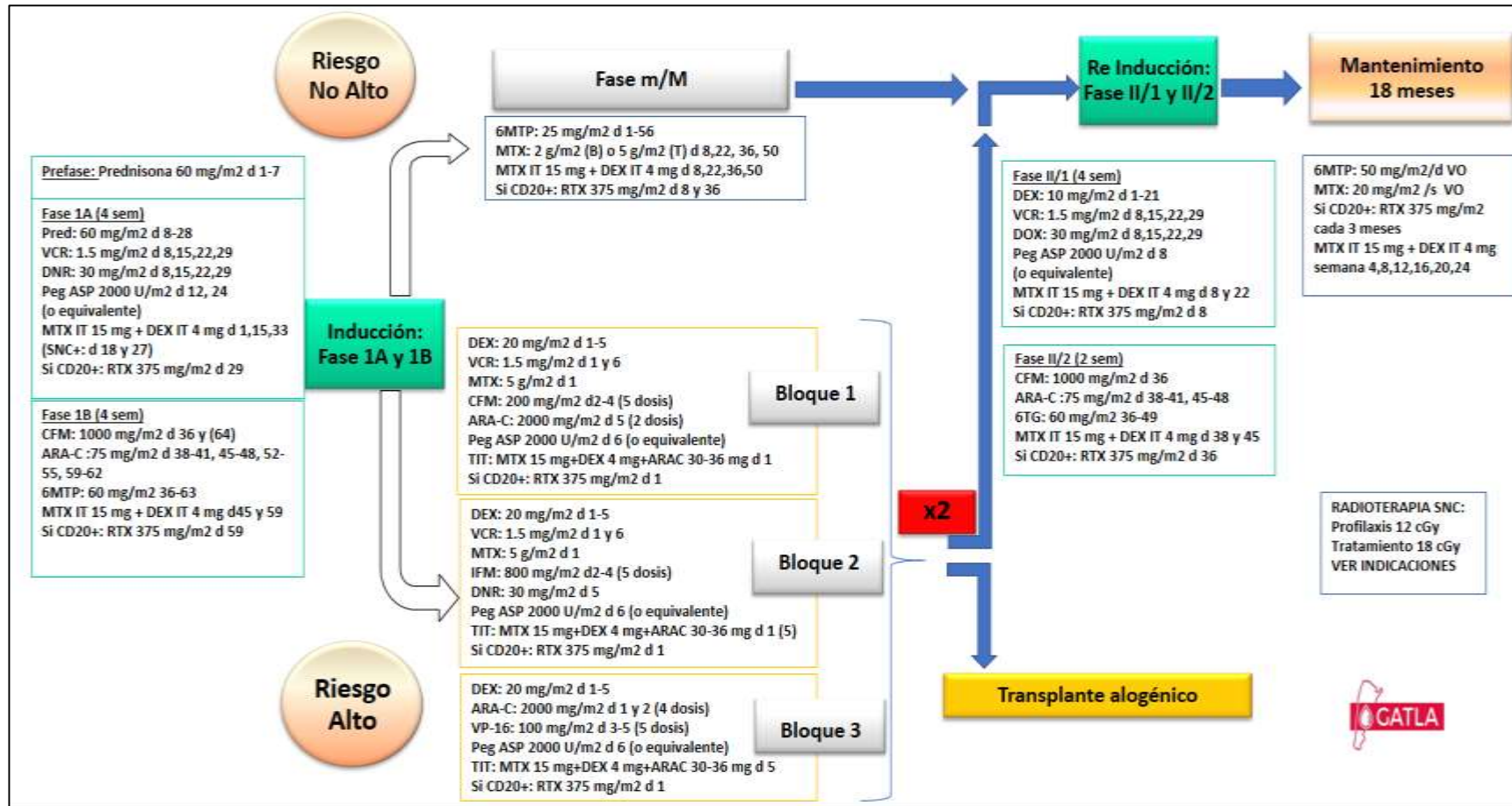
ESQUEMA GATLA. LLA PH negativa, AYA



- CTG AR: MLL, Ph+ (protocolo Ph+), Ph-like, complejo, hipodiploide.
- No RC(M) d33.
- ERM d78 positiva.

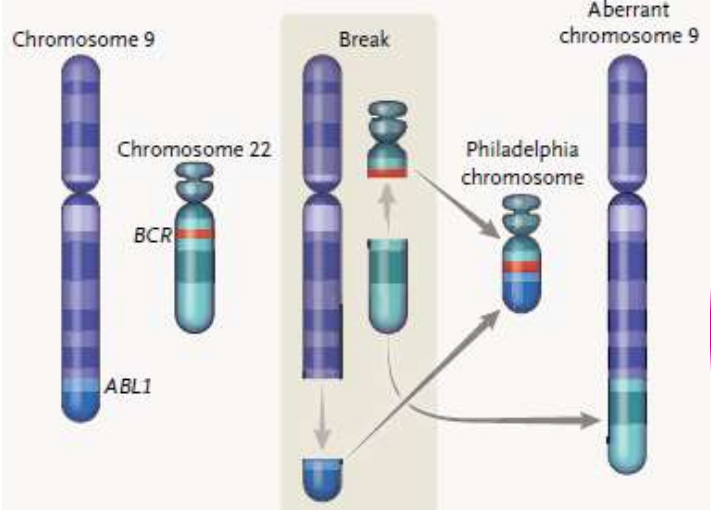
- d8** SP > 1000 → riesgo alto
- d15** MO > 10% → riesgo alto
- d33** ERM MO > 0,1% → riesgo alto
- d78** ERM MO > 0,01% → riesgo alto e indicación TALO

GATLA LLA PH negativa AYA



Citogenético/molecular: Ph positiva (+)

- t(9;22) → rearreglo BCR::ABL1

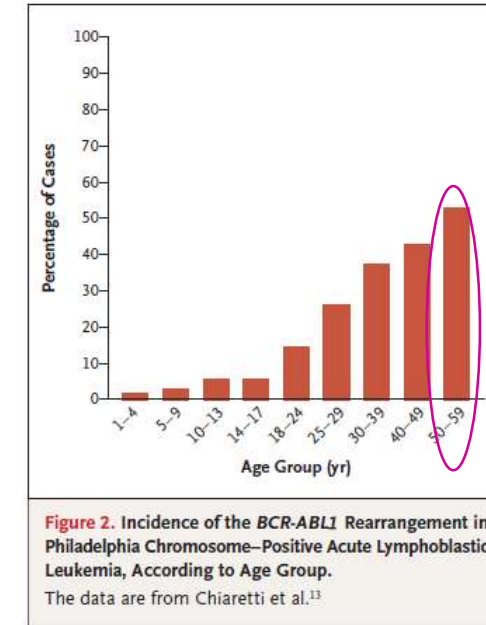


Akkari YMN, et al. Cancer Genetics. 2020;243: 52–7.

Foá R and Chiaretti S. N Engl J Med 2022;386:2399-411

Citogenético/molecular: Ph positiva (+)

- t(9;22) → rearreglo BCR::ABL1
- LLA Ph positiva (+) es más frecuente en adultos que en niños
25–30% vs 2–4%
- La incidencia aumenta con la edad, llegando al 50% de los casos en los pacientes mayores de 60 años.



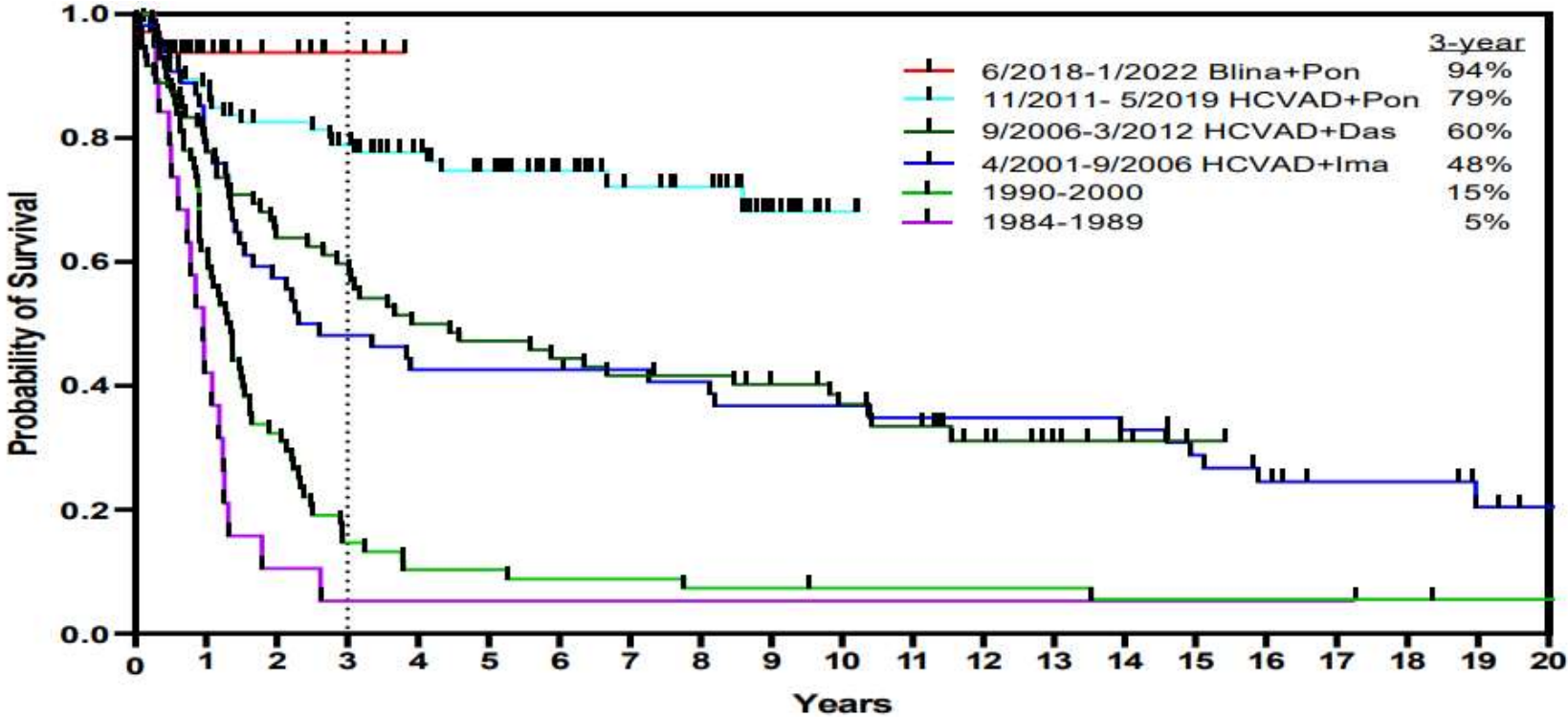
Citogenético/molecular: Ph positiva (+)

- Históricamente, BCR::ABL1 ha conferido un peor pronóstico a las LLA.
- La aparición de los **ITK** han mejorado el pronóstico, con RC de alrededor del 90%, mejores tasas de respuestas moleculares y menor recaída de la enfermedad.
- La incorporación de nuevas drogas y esquemas libres de quimioterapia parecen estar marcando un nuevo rumbo en la terapéutica.
- Desafíos:
 - ✓ Recaída de la enfermedad → esquemas de tto que erradiquen tempranamente la enfermedad y así disminuir el riesgo de recaída. Primero erradicar!
 - ✓ Detección temprana de recaída → mediante el seguimiento ERM

ITK: inhibidores de tirosina
kinasa

RC: remisión completa
ERM: enfermedad residual medible

Sobrevida global LLA Ph+ (MDACC)

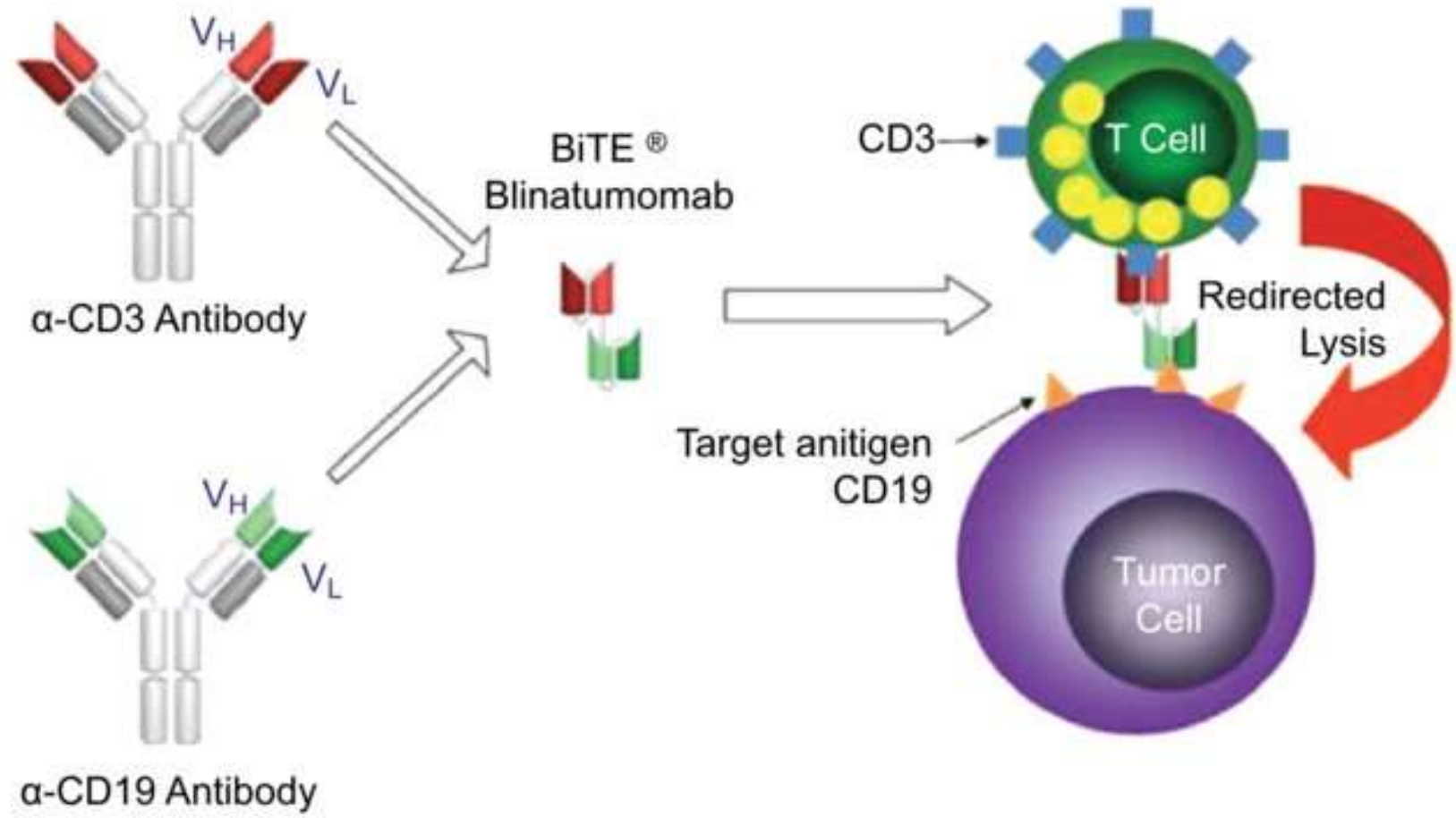


EMR (enfermedad mínima residual)

- **Citometría de flujo**
- **Biología molecular**

**Muy importante para definir la respuesta al tratamiento
y por lo tanto su pronóstico a largo plazo**

Blinatumomab



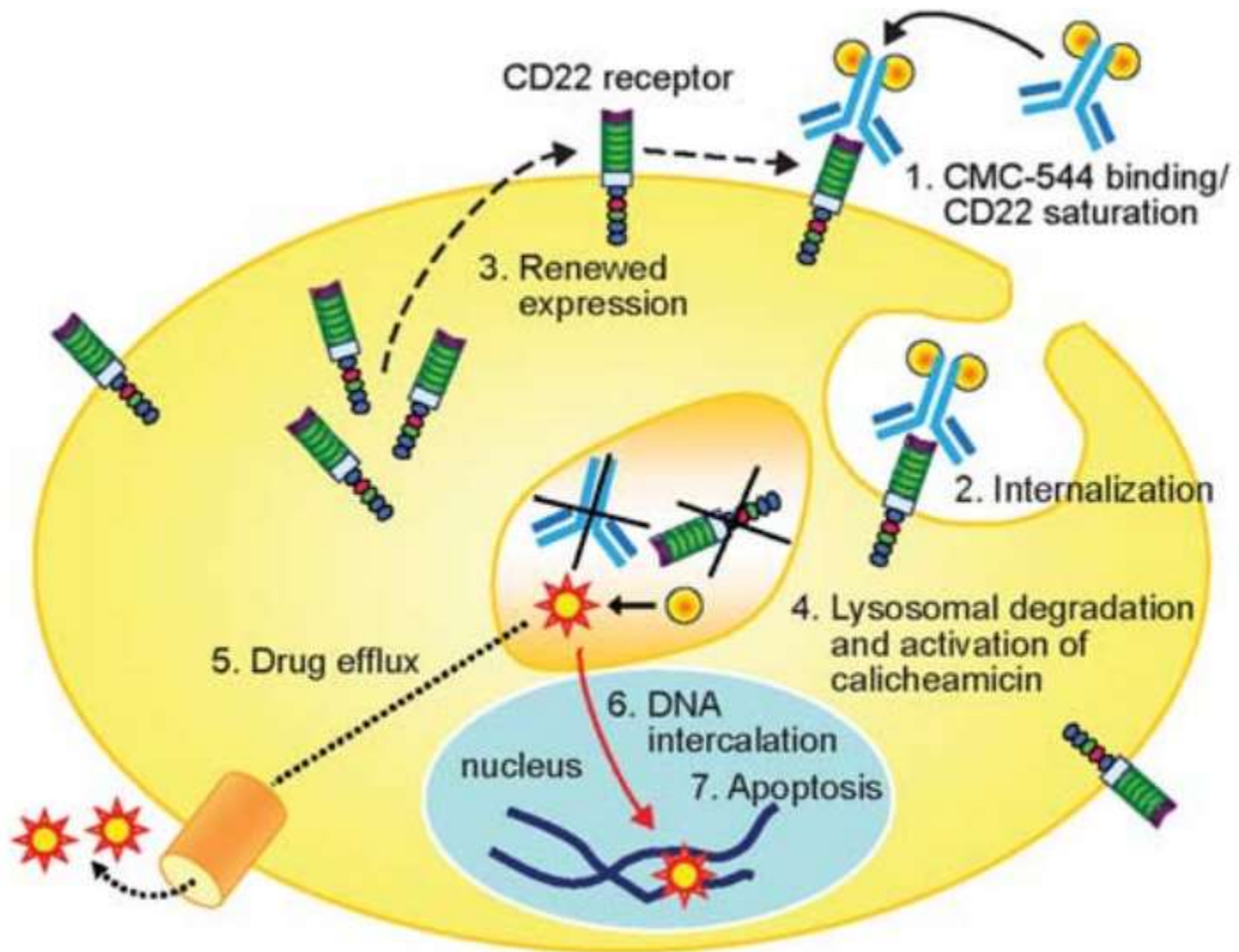
blinatumomab: efectos adversos - slc

Toxicidad	Grado*	Acción en pacientes con un peso igual o superior a 45 kg	Acción en pacientes con un peso inferior a 45 kg
Síndrome de liberación de citoquinas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Blinatumomab hasta que se resuelva. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior. • Reiniciar blinatumomab a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir blinatumomab hasta que se resuelva. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior. • Reiniciar blinatumomab a 5 µg/m² /día. Escalar a 15 µg/m² /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar blinatumomab permanentemente. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior. • Considerar tocilizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar blinatumomab permanentemente. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior. • Considerar tocilizumab

blinatumomab: efectos adversos - neurotoxicidad

Toxicidad	Grado*	Acción en pacientes con un peso igual o superior a 45 kg	Acción en pacientes con un peso inferior a 45 kg
Toxicidad neurológica	Convulsión	Discontinuar blinatumomab permanentemente si se produce más de una convulsión.	Discontinuar blinatumomab permanentemente si se produce más de una convulsión.
	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir blinatumomab hasta \leq Grado 1 y al menos durante 3 días; • Reiniciar blinatumomab a 9 $\mu\text{g}/\text{día}$. • Escalar a 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior. • Si la toxicidad se produjo con la dosis de 9 $\mu\text{g}/\text{día}$, o si la toxicidad tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar blinatumomab permanentemente 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir blinatumomab hasta \leq Grado 1 y al menos durante 3 días; • Reiniciar blinatumomab a 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. • Escalar a 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior. • Si la toxicidad se produjo con la dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$, o si la toxicidad tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar blinatumomab permanentemente.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar blinatumomab permanentemente. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior. 	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar blinatumomab permanentemente. • Considerar dexametaxona 24 mg x 3 días y desc posterior.

INOTUZUMAB OZOGAMICIN



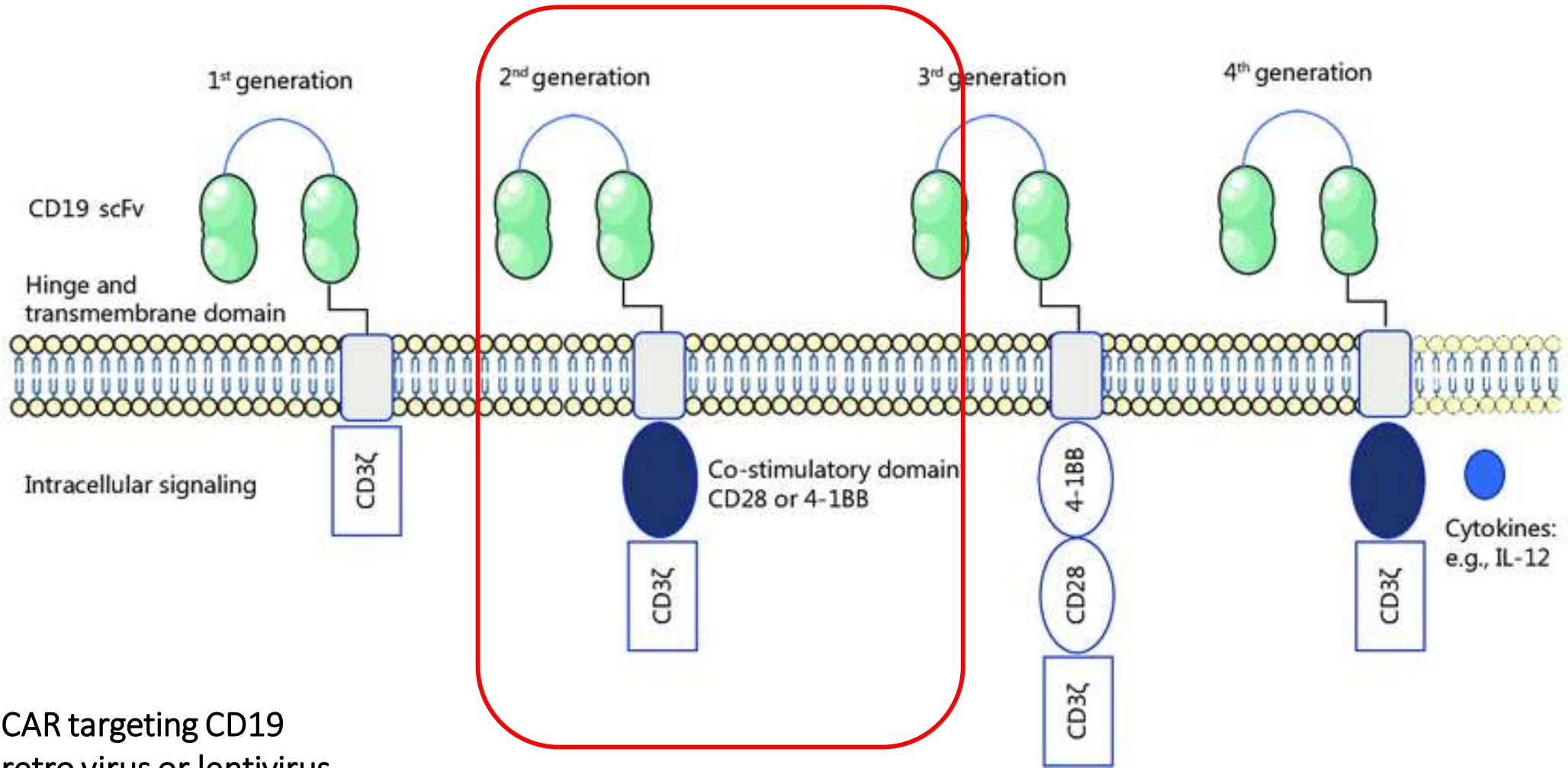
INO-VATE, FASE III: EVENTOS ADVERSOS

	InO (n=139)		SC (n=120)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Any AE*, n (%)	136 (98)	126 (91)	119 (99)	114 (95)
Thrombocytopenia	62 (45)	51 (37)	73 (61)	71 (59)
Neutropenia	67 (48)	64 (46)	53 (44)	50 (42)
Anaemia	42 (30)	26 (19)	64 (53)	48 (40)
Nausea	44 (32)	3 (2)	56 (47)	0
Febrile neutropenia	37 (27)	33 (24)	62 (52)	59 (49)
Pyrexia	37 (27)	5 (4)	51 (43)	6 (5)
Leukopenia	38 (27)	35 (25)	47 (39)	47 (39)
Headache	39 (28)	2 (1)	33 (28)	0
Lymphopenia	24 (17)	22 (16)	34 (28)	34 (28)
Vomiting	24 (17)	1 (1)	28 (23)	0
Constipation	23 (17)	0	28 (33)	0
Fatigue	31 (22)	4 (3)	17 (14)	2 (2)
↑AST	28 (20)	7 (5)	12 (10)	4 (3)
Abdominal pain	19 (14)	3 (2)	20 (17)	1 (1)

Hepatotoxicidad, n (%)	InO (n=164)	SC (n=143)
	Grado 3/4	Grado 3/4
Cualquier EA	43 (26.2)	21 (14.7)
↑ AST	7 (4.3)	5 (3.5)
↑ GGT	18 (11.0)	7 (4.9)
Hiperbilirubinemia	10 (6.1)	9 (6.3)
↑ ALT	6 (3.7)	7 (4.9)
↑ Fosfatasa Alcalina	3 (1.8)	0
VOD/SOS (total)	13 (7.9)	1 (0.7)
Hipoalbuminemia	2 (1.2)	2 (1.4)

EVENTO ADV DE G5 FUE VOD/SOS Y OCURRIÓ EN PACIENTES QUE RECIBIERON INO (N=5 [3,0 %])

CART CELLS



CAR targeting CD19
retro virus or lentivirus.
costimulatory molecule, CD28 or 41BB

Sme liberación de citoquinas (SLC o CRS)

Cytokine Release Syndrome (CRS) Grading:

<https://www.mdcalc.com/calc/10041/cytokine-release-syndrome-crs-grading>

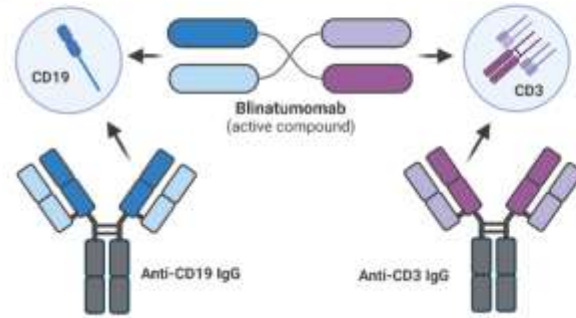
Neurotoxicidad asociado a células efectoras

ICANS grade (ASTCT Criteria) calculator:

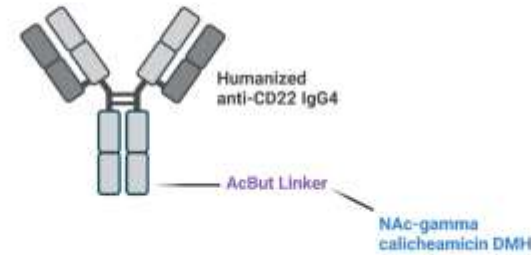
https://www.cancercalc.com/ICANS_grade.php

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

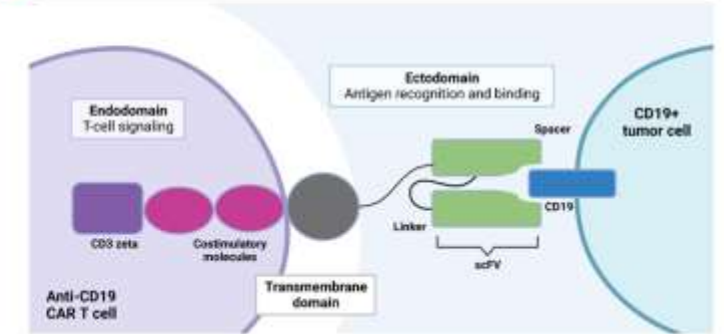
Blinatumomab



InO



CD19 CAR T cells



ventajas

- Alta actividad en ERM+/baja carga tumoral.
- Remisiones duraderas en subgrupo tratado por ERM+.
- Sirve como terapia puente AloTCHP.
- Activo en ptes de alto riesgo genético y recaídos post AloTCHP.
- Seguro y efectivo en ptes añosos
- Disponible uso inmediato.

- Alta actividad independientemente de carga tumoral, riesgo genético o recaída post AloTCHP.
- Seguro y efectivo en ptes añosos.
- Puede ser combinado con QT.
- Uso fácil y hospitalizaciones cortas.
- Disponible de uso inmediato.

- Alta tasa de respuesta independientemente de edad, riesgo genético o recaída post AloTCHP o falla a nuevas drogas.
- Remisiones pueden ser duraderas en ausencia de consolidación con AloTCHP.
- Alta tasa respuesta en recaída con EEM y SNC+.

desventajas

- Alta carga tumoral y enfermedad proliferativa.
- LLA recaída con EEM.
- Duración de la remisión limitada en ausencia de consolidación con AloTCHP.
- Infusión continua ev.

- Duración de la remisión limitada en ausencia de consolidación con AloTCHP.
- Riesgo de hepatotoxicidad y VOD, especialmente en ptes trasplantados post InO.

- Requiere tiempo para manufactura y no tiene disponibilidad inmediata.
- Caída en el número de ptes que realizan leucoaféresis y no reciben el producto.
- Altas tasas y grado de toxicidad, SLC (CRS) e ICANs.
- Baja respuesta y durabilidad en ptes con alta carga tumoral.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

LLA B recaída post AtoTCHP

- CART CELLS CD19 (no disponible)
- Blinatumomab si presenta baja carga tumoral
- miniHCVAD + InO +/- Blinatumomab

LLA B recaída con EEM y compromiso SNC

- LLA B R/R con EEM: Elección CART cells CD19 (no disponible)
- miniHCVAD +/- InO (también como puente a CART cells)
- SNC+: CART cells (no disponible), miniHCVAD +/- InO, Blinatumomab con aclaramiento previo LCR (IT)

LLA B recaída con alta carga tumoral

- InO +/- miniHCVAD

LLA B recaída con ERM+ o baja carga tumoral en candidatos a AtoTCHP

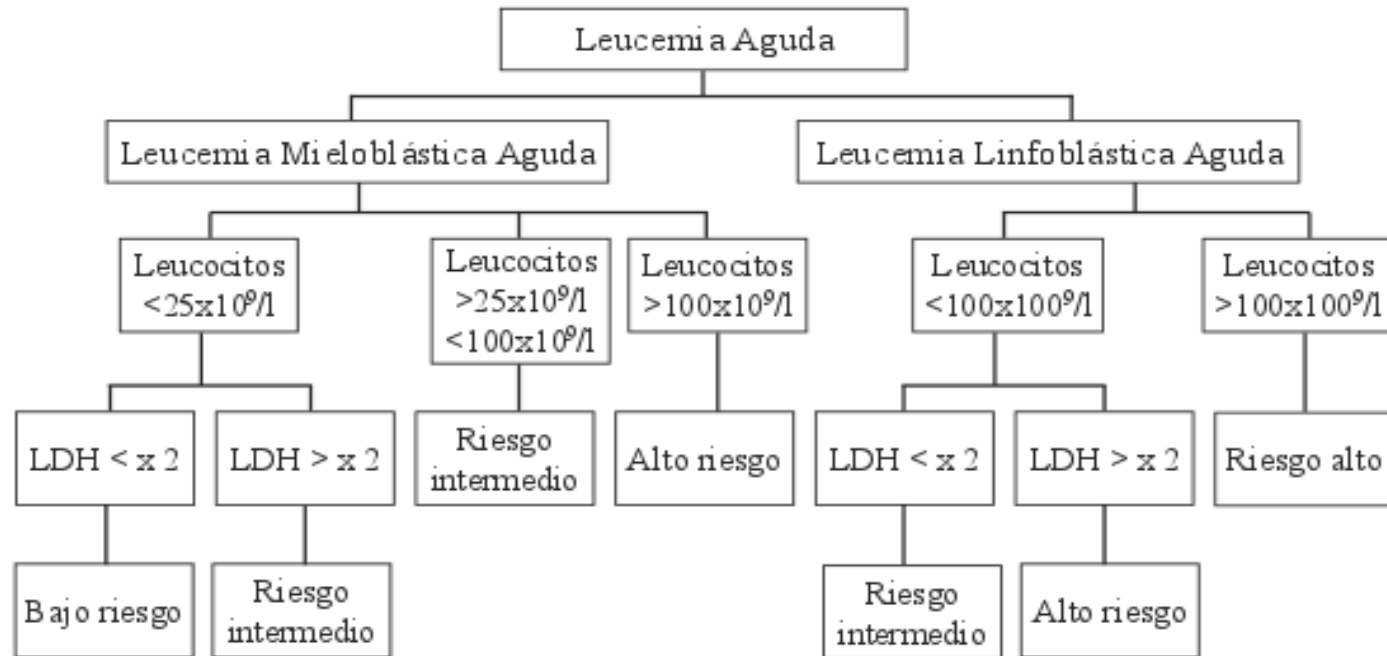
- Blinatumomab seguido de AtoTCHP

LLA B recaída con ERM+ o baja carga tumoral en inelegibles a AtoTCHP

- **CART CELLS CD19 (no disponible)**
- **Alternativamente, InO +/- miniHCVAD seguido Blinatumomab consolidación**
- **o InO seguido de Blinatumomab**

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Esquema de evaluación de riesgo de SLT en leucemias agudas
(Cairo et al. BJH. 2010; 149: 578-586)



Riesgo de desarrollar SLT: bajo riesgo < 1%; riesgo intermedio 1-5%; riesgo alto > 5%.

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

El síndrome de lisis tumoral (SLT) puede ser espontáneo, o luego de iniciada la quimioterapia.

El riesgo de desarrollo de SLT y su severidad, están influenciados por la carga tumoral (leucocitosis - LDH - uricemia), quimiosensibilidad y nefropatía preexistente.

SLT bioquímico: se define por aumento de Uricemia, Fosfatemia y Kalemia junto a Hipocalcemia y en ocasiones aumento de creatinina.

SLT clínico: Presencia de SLT bioquímico asociado a falla renal, arritmia, convulsiones, muerte súbita.

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Hidratación amplia.

Profilaxis con alopurinol o Rasburicasa (no disponible)

Ante el daño renal puede ser necesaria la hemodíalisis

Conclusiones

- Enfermedades de instauración aguda
- LMA M3 urgencia, alto riesgo sangrado
- Hiperleucocitosis → leucostasis?
- Importancia del correcto diagnóstico y estratificación de riesgo
- Respuesta de la enfermedad al tratamiento → ERM

Conclusiones

Equipos interdisciplinarios para el tratamiento



Gracias