



## Jorge Sierra Gil

Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)

Grupo Cooperativo de Estudio y Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplásicas (CETLAM)



# LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

“ En los últimos tres años, se han aprobado un gran número de fármacos para tratar la LMA ”



## DEFINICIÓN



La leucemia mieloblástica aguda (LMA) consiste en la proliferación anormal de las células de la línea mieloide (mieloblastos) que invaden progresivamente la médula ósea e infiltran tejidos extramedulares. Esta proliferación interfiere la producción de células normales de la sangre ocasionando anemia, hemorragia e infecciones. En ocasiones, la LMA es la etapa final de otras enfermedades, como los síndromes mielodisplásicos (SMD) o las neoplasias mieloproliferativas crónicas.

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA



La LMA representa el 40% de todas las leucemias en el mundo occidental. Su incidencia en nuestro país se estima 3,5 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. La mediana de edad de las personas que padecen LMA es de 67 años y la mayoría de pacientes se sitúan en la franja de los 60 - 75 años. La incidencia de la LMA se incrementa con la edad, lo que explicaría que más de la mitad de los pacientes afectados tenga más de 65 años. Dicha incidencia sigue creciendo hasta los 80 años.

## PREVENCIÓN



En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce las neoplasias mieloides con predisposición familiar, vinculadas a ciertos genes en células germinales y leucémicas, con o sin otras alteraciones hematológicas, asociadas o no a alteraciones de otros órganos. Estas neoplasias constituyen un 2-4% de las LMA. Las mutaciones que se han asociado a una predisposición familiar a neoplasias mieloides afectan a los genes *CEBPA*, *DDX41*, *RUNX1*, *ANKRD26*, *ETV6* y *GATA2*.

Otro aspecto importante es la presencia de hematopoyesis clonal en personas sin evidencia de hemopatía. Esta hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP por sus siglas inglesas) se observa, sobre todo, en personas de edad avanzada y predispone a desarrollar neoplasias hematológicas, particularmente mielodisplasia y LMA, así como mortalidad cardiovascular. En el momento actual, no existe indicación de intervención terapéutica cuando se detecta CHIP, algo que puede plantearse en el futuro.

## DIAGNÓSTICO



El diagnóstico morfológico permanece esencial tanto en la leucemia promielocítica aguda (LPA) como en el resto de las variedades de LMA. El diagnóstico de LPA debe confirmarse en pocas horas mediante el anticuerpo específico y técnicas de biología molecular para instaurar un tratamiento urgente con Ácido Trans Retinóico (ATRA). En el resto de LMA, ha habido notables progresos en la tipificación inmune de las células mediante citometría multiparamétrica. Este método es importante para estudiar el linaje celular y determinar si existen dobles poblaciones o blastos bifenotípicos.



## PRONÓSTICO



El estudio citogenético tiene un valor predictivo y pronóstico muy importante, de allí que sea clave disponer de los resultados en el menor tiempo posible (5-7 días). La hibridación 'in situ' fluorescente puede complementar el estudio citogenético.

El estudio molecular al diagnóstico es clave y, actualmente, ha de incluir todas las mutaciones y reordenamientos de la clasificación genética de la European Leukemia Net (ELN) de 2017. Esta incluye los genes *NPM1*, *FLT3* (ITD con ratio alélica y TKD), *CEBPA*, *RUNX1-RUNXIT1*, *CBFB-MYH11*, *RUNX1*, *ASXL1* y *TP53*. Estos genes se estudian por Polymerase Chain Reaction (PCR) y, cada vez más, mediante paneles que incluyen 40 o más genes para la secuenciación masiva de nueva generación (*next generation sequencing*, NGS) dirigida. Otros genes, cuyo estudio tiene interés son: *IDH1* e *IDH2*, *C-KIT*, *DNMT3A*, *TET2*, *KMT2A* (MLL), los del complejo de la cohesina y los de la maquinaria de *splicing* (*SF3B1* y *SRSF2*).

El pronóstico de la LMA se basa en la edad del paciente, si es una LMA primaria o secundaria, la genética de la LMA y la enfermedad mínima residual (EMR) después del tratamiento. Este factor pronóstico se ha consolidado en los últimos años y, recientemente, han aparecido unas recomendaciones de la ELN sobre cómo y cuándo analizar la EMR en los pacientes con LMA.

La EMR se evalúa mediante citometría de flujo o técnicas moleculares y refleja la calidad de la respuesta. Los criterios de la ELN de 2017 incluyen la categoría de remisión completa con EMR negativa. Este tipo de respuesta se tiene en cuenta cada vez más en la práctica clínica y se postula como posible marcador subrogado de supervivencia libre de evento en ensayos clínicos.



En los último tres años, se han aprobado un buen número de fármacos para la LMA, a saber: gemtuzumab ozogamicina más quimioterapia en la LMA CD33 positiva de nuevo diagnóstico, midostaurina más quimioterapia en la LMA con mutaciones de FLT3, enasidenib en pacientes con LMA en recaída/refractaria y mutaciones de IDH2, ivosidenib en pacientes con LMA en recaída/refractaria y mutaciones de IDH1, y en primera línea en pacientes de edad avanzada y/o con comorbilidades, gilteritinib en monoterapia con LMA refractaria/recaída y mutaciones de FLT3, glasdegib y citarabina en primera línea en pacientes mayores y/o comorbilidades no candidatos a quimioterapia, CPX-351 (daunorubicina-citarabina liposomal) en LMA secundaria y/o con cambios propios de mielodisplasia como tratamiento de primera línea y, finalmente, venetoclax con hipometilantes o citarabina en dosis baja en primera línea para los pacientes de edad avanzada y/o comorbilidades. (La aprobación por parte de la Food and Drug Administration (FDA) ha sido más rápida que por la European Medicines Agency (EMA) y varios de los agentes mencionados aún no han iniciado o finalizado su tramitación en Europa).

Hay otros agentes y combinaciones de estos que se investigan en ensayos clínicos. Entre ellos, nuevos hipometilantes como azacitidina oral, eficaz como mantenimiento en la LMA, guadecitabina, inhibidores de las histona-deacetilasas como pracinostat, inhibidores de FLT3 como quizartinib o crenolanib, inhibidores de DOTL1, BET, XPO1, inhibidores de los puntos de control inmune como pembrolizumab, anticuerpos biespecíficos CD3-CD33 o CD3-CD123, anticuerpos frente a CD70 y finalmente terapia CAR-T frente a CD123 o FLT3, entre otros antígenos.





Aunque la evolución de los pacientes ha mejorado en los últimos años, con los nuevos tratamientos y las mejores medidas de soporte, es indudable que todavía hay mucho que hacer para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto pasa por estandarizar los instrumentos que se utilizan para su medición.

También es importante el apoyo psico-oncológico y la disponibilidad de equipos de atención domiciliaria que minimicen la dependencia física del hospital.