

<sup>1</sup>Departamento de Hematología  
Fundación Arturo López Pérez.  
Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Residente Hematología  
Universidad de los Andes.  
Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Anatomía  
Patológica Fundación Arturo  
López Pérez. Santiago, Chile.

Declaración de financiamiento:  
Este trabajo no recibió una  
subvención específica de ninguna  
agencia de financiación en los  
sectores público, comercial o sin  
fines de lucro.

Declaración de divulgación:  
Los autores informan que no  
hay conflictos de intereses para  
declarar.

Recibido el 02 de diciembre de  
2022, aceptado el 28 de agosto  
de 2023.

Correspondencia a:  
Joaquín Jerez Braghetto  
José Manuel Infante 805,  
Providencia  
Departamento de Hematología  
Fundación Arturo López Pérez.  
C: Joaquin.jerez@falp.org

# Actualización en el diagnóstico y estratificación de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda: una necesidad país imperiosa

JOAQUÍN JEREZ<sup>1,2</sup>, JOSÉ LUIS BRIONES<sup>1</sup>, FELIPE BUSCAGLIA<sup>3</sup>,  
CARLOS TORRES<sup>1</sup>, SEBASTIÁN HIDALGO<sup>1</sup>, MARÍA CAROLINA GUERRA<sup>1</sup>,  
VALENTINA GOLDSCHMIDT<sup>1</sup>, RAIMUNDO GAZITÚA<sup>1</sup>

## Update on the Diagnosis and Stratification of Patients with Acute Myeloid Leukemia: An Urgent National Need

*Acute myeloid leukemia is a neoplasm with a high lethality, with alarming results in our country, positioning it as a priority from the point of view of oncological public health. Cytology, immunophenotype, karyogram, and a few translocations/mutations by molecular biology are currently available for diagnosis and stratification. This diagnostic approach is insufficient since it allows classifying less than 50% of patients in a specific group. Therefore, consolidation therapy is selected with little biological information. The role of morphology and cytogenetics is progressively losing prognostic weight with respect to molecular biology, and next-generation sequencing has positioned itself as a key element for diagnosing our patients. In addition, the investigation of germline mutations is acquiring greater relevance, increasing its detection frequency and influencing decision-making regarding treatment and selecting a related donor for an allogeneic transplant. In this review, an update of the integrated diagnosis of patients with acute myeloid leukemia is carried out in light of the new diagnostic (WHO 2022 and ICC 2022), and prognostic classifications (ELN 2022). We propose an algorithm for integrated diagnosis to be considered for its implementation. It is imperative as a country to invest in new diagnostic technologies to improve the prognosis of our patients.*

(Rev Med Chile 2023; 151: 628-638)

**Key words:** Leukemia, Monocytic, Acute; Molecular Biology.

### RESUMEN

*La leucemia mieloide aguda es una neoplasia con una elevada letalidad, con resultados inferiores en nuestro país respecto a la experiencia internacional publicada, posicionándola como una prioridad desde el punto de vista de salud pública oncológica. Actualmente, para su diagnóstico y estratificación se dispone de citología, inmunofenotipo, cariograma y escasas traslocaciones/mutaciones por biología molecular. Esta aproximación diagnóstica es insuficiente, ya que nos permite clasificar menos del 50% de los pacientes en un grupo específico*

*y, por lo tanto, la elección de la terapia de consolidación se realiza con escasa información biológica. El rol de la morfología y de la citogenética progresivamente pierden relevancia pronóstica con respecto a la biología molecular, y la secuenciación de siguiente generación se ha posicionado como un elemento clave para el diagnóstico y estratificación de riesgo de estos pacientes. Además, la pesquisa de mutaciones germinales ha ido adquiriendo mayor relevancia, aumentando su frecuencia de detección e influyendo en la toma de decisiones respecto al tratamiento y en la selección de donante emparentado para un trasplante alogénico. En esta revisión se realiza una actualización del diagnóstico integrado de pacientes con leucemia mieloide aguda, a la luz de las nuevas clasificaciones diagnósticas (OMS 2022 e ICC 2022) y pronósticas (ELN 2022) y se propone un algoritmo a considerar para su implementación. Es perentorio como país invertir en nuevas tecnologías diagnósticas para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.*

**Palabras clave:** Leucemia Mieloide Aguda; Biología Molecular; Diagnóstico.

La leucemia mieloide aguda (LMA) se define como una neoplasia de precursores hematopoyéticos, caracterizada por proliferación celular y bloqueo en la diferenciación. En Estados Unidos tiene una incidencia estimada de 4,3 por 100.000 habitantes por año<sup>1</sup>. Su importancia radica en su pronóstico ominoso: tiene una sobrevida global estimada a 5 años en torno a 30%, siendo dentro del contexto de tumores en general, la quinta neoplasia con peor sobrevida a 5 años, y si se analiza el sub-grupo de pacientes mayores de 65 años, es la neoplasia con menor sobrevida (a 1 año de 21%)<sup>1</sup>.

Estos datos distan enormemente de la realidad chilena. Los reportes iniciales emanan de un centro público, reportando sus resultados en 117 pacientes<sup>2</sup>, con una sobrevida global a 5 años de 11%. Posteriormente, un centro privado publicó una serie con 40 pacientes con una sobrevida global estimada a 5 años en torno a 20% (incluyendo solamente pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia<sup>3</sup>. Estos datos iniciales no solo remarcan los resultados inferiores en cuanto sobrevida global respecto a la literatura internacional, sino que comparten la falta de elementos diagnósticos y pronósticos: 28%-45% no cuentan siquiera con un cariógrama para poder estratificar riesgo. Recientemente, en un estudio multicéntrico, el grupo chileno de estudio de LMA publicó un análisis retrospectivo de 539 pacientes<sup>4</sup>. Este análisis incluye pacientes del sec-

tor público, privado y de las fuerzas armadas. Se evidenció una mediana de sobrevida global de 6 meses, siendo nuevamente llamativo el escaso uso de herramientas diagnósticas: 42% no dispone de cariógrama y menos del 50% dispone del análisis de mutaciones de NPM1 y FLT3. Resultados preocupantes, puesto que no es posible estratificar correctamente a nuestros pacientes según clasificaciones de riesgo estándares, influyendo enormemente en la toma de decisión respecto al tratamiento de consolidación.

Actualmente, desde el punto de vista diagnóstico contamos con acceso a citometría de flujo, cariógrama y algunas alteraciones genéticas, principalmente traslocaciones recurrentes y mutaciones en NPM1 y FLT3. Un aspecto fundamental para poder mejorar nuestros resultados es poder estandarizar y profundizar en la biología subyacente de la LMA. Muchos avances han ocurrido en los últimos años en relación al diagnóstico y estratificación de los pacientes con LMA, llevando a una eclosión de fármacos en los últimos años (Figura 1), ofreciendo nuevas alternativas terapéuticas. Sin conocer la biología subyacente a la LMA en Chile, además de no contar con la información adecuada para la toma de decisiones terapéuticas, tampoco podremos saber la real necesidad de nuevas terapias. La presente revisión abordará el estado del arte actual del diagnóstico de LMA, y se propondrá un algoritmo diagnóstico integrado (Figura 2).

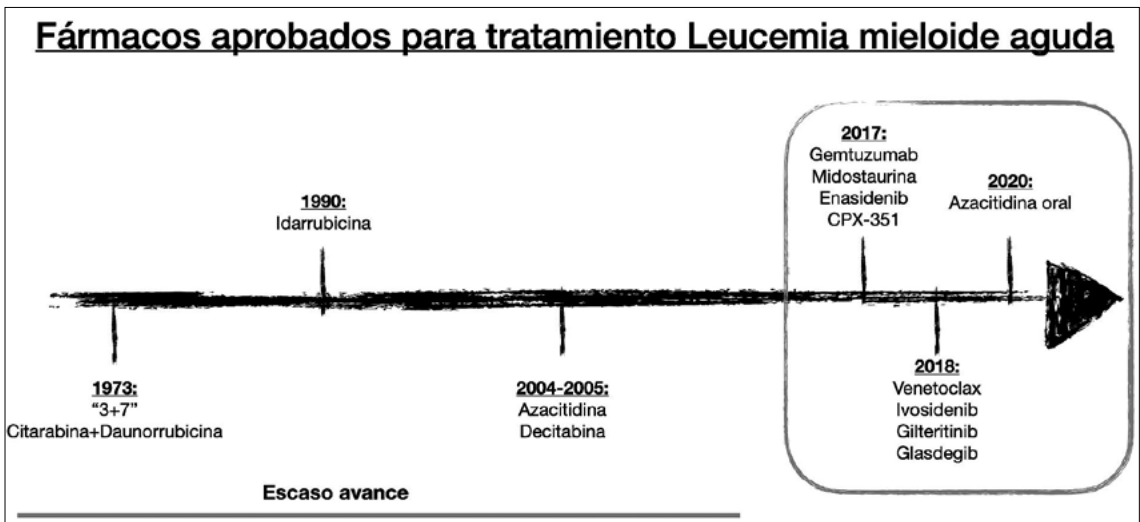


Figura 1. Línea temporal de fármacos aprobados para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda.

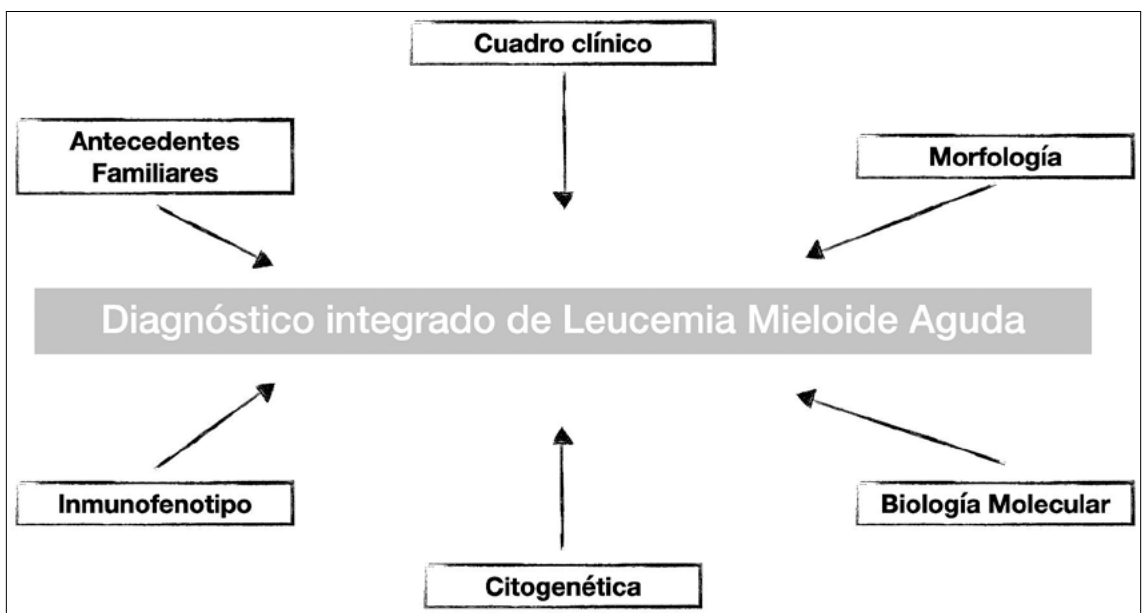


Figura 2. Herramientas diagnósticas en el diagnóstico integrado de Leucemia Mieloide Aguda.

## I. Morfología

### a) Análisis cuantitativo

El concepto de blasto surge de una descripción morfológica de un subtipo celular, que se caracteriza principalmente por un núcleo con cromatina

laxa, frecuentemente con la presencia de nucléolo, y con una relación núcleo/citoplasma elevada<sup>5</sup>. Ahora bien, la clasificación FAB original exigía un recuento de blastos  $\geq 30\%$  para el diagnóstico de LMA<sup>6</sup>. Aquellos pacientes con recuento de blastos entre 20%-30% eran catalogados como anemia refractaria con exceso de blastos en transforma-

ción (t-RAEB) y los pacientes con < 20% blastos entraban en la categoría de anemia refractaria con exceso de blastos (RAEB). La clasificación OMS 2001 disminuye el recuento de blastos requeridos para el diagnóstico de LMA a 20%<sup>7</sup> por motivos prácticos: los pacientes con t-RAEB sometidos a quimioterapia tienen similar pronóstico que aquellos con LMA. Sin embargo, los pacientes con RAEB sometidos a quimioterapia tienen peor supervivencia global<sup>8</sup>.

Esta concepción pragmática ha sido puesta en tela de juicio desde la biología: los patrones de alteraciones moleculares de pacientes con LMA secundaria son similares a los de pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) con blastos > 10% y, además, su pronóstico es equivalente, con medianas de supervivencia global inferior a los 2 años<sup>9</sup>. Esto llevó a varios autores a plantear la disminución del recuento de blastos a 10% para el diagnóstico de LMA<sup>10</sup>. Más aún, el 2016 se publicaron datos del MD Anderson acerca de sus resultados en pacientes con conteo de blastos entre 10%-19%, 20%-29% y > 30%, siendo equivalentes<sup>11</sup>. Este punto ya fue adoptado por la clasificación OMS 2016, que frente a ciertas alteraciones moleculares permitía el diagnóstico independiente del recuento<sup>12</sup>. La clasificación OMS 2022 recientemente publicada recoge este punto, mencionando que los pacientes con > 10% de blastos debieran considerarse "LMA equivalentes" desde el punto de vista terapéutico<sup>13</sup>. Sin embargo, mantuvo su punto de corte de 20% exceptuando las alteraciones genéticas recurrentes. La propuesta del Consenso Internacional (ICC) sí hace hincapié en el punto de corte de 10%, y agrega la categoría de "LMA/SMD" para aquellos pacientes con conteo entre 10%-19%<sup>14</sup>.

Un aspecto a recordar es que el recuento de blastos se realiza con todas las células nucleadas (incluyendo eritroblastos) y que los promonocitos se consideran como equivalentes blásticos.

## b) Análisis cualitativo

Existen ciertos hallazgos cualitativos importantes de conocer<sup>15</sup>:

- Promielocitos hipergranulares con múltiples bastones de Auer (células de Faggot) orientan rápidamente al diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA). Habitualmente el núcleo es bilobulado, pero esta alteración es apreciable de

mejor manera en la variante hipogranular (núcleo en reloj de arena).

- Blastos con núcleo indentado con la presencia de bastón de Auer dentro de halo pálido peri-nuclear orienta el diagnóstico de t(8;21).
- Eosinofilia medular orienta el diagnóstico de inv(16), aunque también es pesquisable en otras alteraciones.
- Basofilia medular orienta el diagnóstico de t(6;9).
- Núcleo en forma de copa orienta al diagnóstico de NPM1 mutado, habitualmente asociado a la co-mutación con FLT3.
- Formas inhabituales, como la leucemia eritroide pura o megacarioblástica.

La clasificación morfológica FAB en el contexto del análisis mutacional pierde poder pronóstico<sup>16</sup>. El diagnóstico morfológico de mielodisplasia en el escenario de una LMA tiene problemas inherentes a la estandarización, baja especificidad, además que su rol pronóstico ha sido desestimado, en contraposición con la caracterización genética de las LMA secundarias (ya sea por citogenética o biología molecular)<sup>17,18</sup>. Por lo tanto, el rol actual de la morfología es cada vez más acotado, y queda supeditado al recuento de blastos y a la orientación de alteraciones genético-moleculares subyacentes.

## II. Inmunofenotipo

El rol actual de la citometría de flujo es fundamental. Permite establecer rápidamente el linaje blástico, y permite identificar entidades infrecuentes como linaje ambiguo, eritroide pura, megacarioblástica y neoplasias de células dendríticas plasmocitoides blástica. Un aspecto crucial a mencionar de esta técnica es su estandarización, con paneles de anticuerpos establecidos como EuroFlow<sup>19</sup>. Sin embargo, no todos los centros en Chile utilizan dicha estandarización, y no siempre se utilizan los paneles requeridos.

Desde el punto de vista diagnóstico, el patrón más relevante de reconocer es HLA-DR y CD34 negativos, puesto que orientan rápidamente al diagnóstico de LPA. Si se adiciona CD11b negativo, tiene un valor predictivo positivo del 93%<sup>20</sup>. El principal diagnóstico diferencial es leucemia NPM1 mutado, donde otros parámetros como

la expresión de CD33, CD13 y CD64 sirven para su discriminación<sup>21,22</sup>. La identificación precoz de LPA permite instaurar rápidamente tratamientos específicos altamente eficaces y capaces de prevenir complicaciones tempranas, responsables de la mayor proporción de muertes por LPA<sup>23</sup>. Existen otros patrones fenotípicos que pudieran tener rol predictivo de alteraciones genéticas<sup>24</sup>.

Sumado a lo anterior, la identificación de antígenos aberrantes es relevante, ya que sirve de elemento para seguimiento de la enfermedad medible residual (EMR)<sup>25,26</sup>.

### III. Citogenética

El cariograma se encuentra alterado en el 50% de las LMA de novo<sup>27</sup>. Sin embargo, varias de dichas alteraciones son traslocaciones recurrentes que se detectan actualmente por PCR (40%-50% aproximadamente). Por lo tanto, su aportación individual en LMA es cada vez menor en términos absolutos. Su rol actual es detectar elementos defensorios de mal pronóstico<sup>28</sup>: cariotipo complejo y/o monosómico, alteraciones relacionadas con mielodisplasia, y alteraciones citogenéticas recurrentes inhabituales no solicitadas por biología molecular (ej: t(6;9)). En caso de un cariograma con < 20 metafases analizadas, se podría complementar su estudio mediante FISH para ciertas alteraciones de alto riesgo (ej: monosomía 7).

Un elemento local a considerar es el tiempo: las guías actuales refieren que el resultado del cariograma debiese estar en 5-7 días. Sin embargo, en nuestra realidad el resultado habitual se encuentra en torno a 3-4 semanas. Este punto es importante, ya que el cariograma no sólo es un elemento pronóstico, también es útil en la toma de decisión respecto al tratamiento: en pacientes mayores a 60 años, el riesgo de mortalidad relacionada con la quimioterapia es elevado, sobretodo considerando que la tasa de respuestas completas disminuye notoriamente. En dicho escenario, se han ideado diversos puntajes para poder determinar el beneficio en este nicho de pacientes<sup>29,30</sup>, siendo las alteraciones citogenéticas muy relevantes en la toma de decisiones. Decisiones que hoy se toman muchas veces a ciegas, y que ejemplifica el hecho que un gran número de pacientes recibe solamente terapia paliativa en este segmento etario (y que pudieran beneficiarse

de tratamiento intensivo) o, en contraposición, pacientes que reciben tratamiento y son expuestos a un riesgo elevado de mortalidad con escaso beneficio.

### IV. Biología molecular

Con técnicas de RT-PCR podemos identificar rápidamente traslocaciones, principalmente: t(8;21), inv(16) y t(15;17) (RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11 y PML-RARα respectivamente). La identificación precoz es fundamental, ya que actualmente existen fármacos como Gemtuzumab que en el sub-grupo de pacientes con t(8;21) e inv(16) (conocidas como core-binding factor) mejoran su sobrevida global notoriamente<sup>(31)</sup>. Tal como se mencionó previamente, la detección precoz de LPA con PML-RARα determina una estrategia terapéutica específica. Mediante técnicas de PCR, se puede analizar la mutación de FLT3 TKD/ITD, cuya identificación permite adicionar fármacos específicos para estas dianas, mejorando también su pronóstico<sup>32</sup>. En Chile, actualmente contamos con Midostaurina<sup>33</sup> financiado por programa de drogas de alto costo, y ya existen diversos estudios con alternativas (ej: Gilteritinib). Además, la identificación de FLT3 ITD es un factor de pronóstico y favorece la indicación de trasplante alogénico en su primera remisión. La identificación de NPM1 por PCR también sirve de estratificación pronóstica. Otra alteración a tener presente precozmente es la mutación de TP53 en pacientes candidatos a terapias no intensivas como Azacitidina/Venetoclax, ya que la adición de Venetoclax solamente aumenta la tasa de respuesta completas de forma transitoria, sin mejorar la sobrevida global de estos pacientes<sup>34</sup>, por lo que pacientes no candidatos a trasplante alogénico, no se beneficiarían de la adición de Venetoclax en este escenario (considerando los costos de dicho fármaco y las frecuentes citopenias asociadas).

Además, de las técnicas clásicas, NGS ha tomado un lugar primordial en la LMA. En un estudio de Papaemmanuil con 1.540 pacientes, se logró identificar en el 96% de los casos alguna mutación conductora<sup>35</sup>. Las mutaciones más frecuentes fueron: FLT3, NPM1, DNMT3A, NRAS, TET, IDH2, CEBPA y RUNX1. De dicho análisis, se propone la clasificación en 11 grupos genéti-

co-moleculares, logrando clasificar el 80% de los casos (versus el 48% aplicando técnicas clásicas). De dicho análisis se desprenden varias conclusiones:

- Las traslocaciones t(15;17) e inv(16) tienen un mejor pronóstico. Sin embargo, la t(8;21), clásicamente definida de buen pronóstico tiene peor supervivencia respecto a las anteriores.
- Se identifica un grupo importante de alteraciones en relación a mutaciones de cromatina/spliceosoma (que inicialmente se categorizaba en el 84% de las veces como grupo intermedio), que tendrían pronóstico desfavorable.
- TP53 mutado conlleva pésimo pronóstico.
- Se confirma CEBPA como mutación de buen pronóstico.
- El efecto de las co-mutaciones influye en el pronóstico (ej: el efecto pronóstico de NPM1 depende de la co-mutación de FLT3 ITD y/o DNMT3A).

El segundo estudio a destacar es de Lidsley, que identifica un grupo de genes mutados que tienen > 95% de especificidad para el diagnóstico de LMA secundaria<sup>36</sup>. Estos son: SRSF2, ZRSR2, SF3B1, ASXL1, BCOR, EZH2, UAF1 y STAG2. Su identificación es importante, ya que los pacientes sin criterios morfológicos de SMD pero con dichas mutaciones se comportan como LMA secundaria y, a su vez, pacientes con criterios morfológicos pero sin alteraciones citogenéticas y mutaciones propias de LMA secundaria se com-

portan como LMA de novo.

Dichos trabajos llevaron a la clasificación pronóstica de la European Leukemia Network 2017<sup>37</sup>. Posteriormente, su trabajo de validación evidencia que los 3 grupos iniciales (favorable, intermedio y adverso) no discriminaban de forma tan fehaciente<sup>38</sup>, y en el 2020 se propone que CEBPA bialélico e inv(16) debieran clasificarse en grupo muy favorable y pacientes con TP53 o cariotipos complejos como muy desfavorable. Además, se debe mencionar que en el análisis multivariado la edad y el antecedente de terapia fueron factores pronósticos independientes.

Recientemente, se publicó la ELN 2022<sup>39</sup>, donde las principales diferencias con la clasificación anterior son (Tabla 1): la omisión del ratio alélico de FLT3 ITD, considerando todo FLT3 ITD como de riesgo intermedio; se adicionan como riesgo adverso mutaciones relacionadas con mielodisplasia; se especifica que CEBPA, para ser de buen pronóstico, tiene que estar mutado en la región bZIP más que ser bi-alélica. Un punto importante es que se especifica que la presencia de mutación de KIT no altera el riesgo en leucemias CBF, sobretodo porque dicho riesgo inicialmente descrito queda supeditado a la EMR en el seguimiento<sup>40</sup>.

Como se aprecia, la cantidad de genes a evaluar para una adecuada estratificación es elevada, y en dicho escenario NGS se ha posicionado como una herramienta diagnóstica fundamental, resultando altamente costo-efectiva por su capacidad de analizar en paralelo un importante nú-

**Tabla 1. Estratificación de riesgo de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda según la European Leukemia Network 2022**

Favorable	t(8;21) inv(16) NPM1 mutado sin FLT3-ITD CEBPA mutado en región bZIP
Intermedio	FLT3-ITD con o sin NPM1 t(9;11) Alteraciones no clasificadas
Adverso	t(6;9) t(9;22) t(8;16) Re-arreglos KTM2A Inv(3) Cariotipo complejo o monósimo Alteraciones cromosomas 5, 7 y 17 TP53 mutado Mutaciones en: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, UAF1 o ZRSR2

mero de genes (versus PCRs de forma individual). Su implementación en Chile resulta urgente, ya que los pacientes del sistema público no tienen acceso a una estratificación de riesgo suficiente (y por tanto, de una adecuada selección de terapia de consolidación); y los pacientes del sistema privado pueden acceder restringidamente mediante envío de muestra al extranjero. Actualmente, respecto a la clasificación OMS, estamos atrasados 15 años en relación a la clasificación diagnóstica. Respecto al costo, que siempre genera retenciones, se debe reconocer que dentro del costo total que conlleva el tratamiento de LMA (hospitalización, antimicrobianos, eventual trasplante alogénico, etc), el impacto porcentual de adicionar un estudio de NGS es bajo<sup>41</sup>, en tumores sólidos ya se ha establecido que ronda el 6% del costo total<sup>42</sup>; considerando que podría impactar en hasta un 30% la toma de decisión terapéutica en LMA<sup>43</sup>.

## V. Mutaciones germinales

Cada vez va adquiriendo mayor relevancia la pesquisa de mutaciones de origen germinal, ya que además de la consejería genética, es importante a la hora de seleccionar donantes relacio-

nados para un hipotético trasplante alogénico<sup>44</sup>. Actualmente, tiene su propia categoría en la clasificación OMS 2022 y es un cualificador en la clasificación ICC 2022. De hecho, se han descritos mutaciones con edad de presentación > 60 años (ej: DDX41), por lo que la edad no es un criterio para descartar.

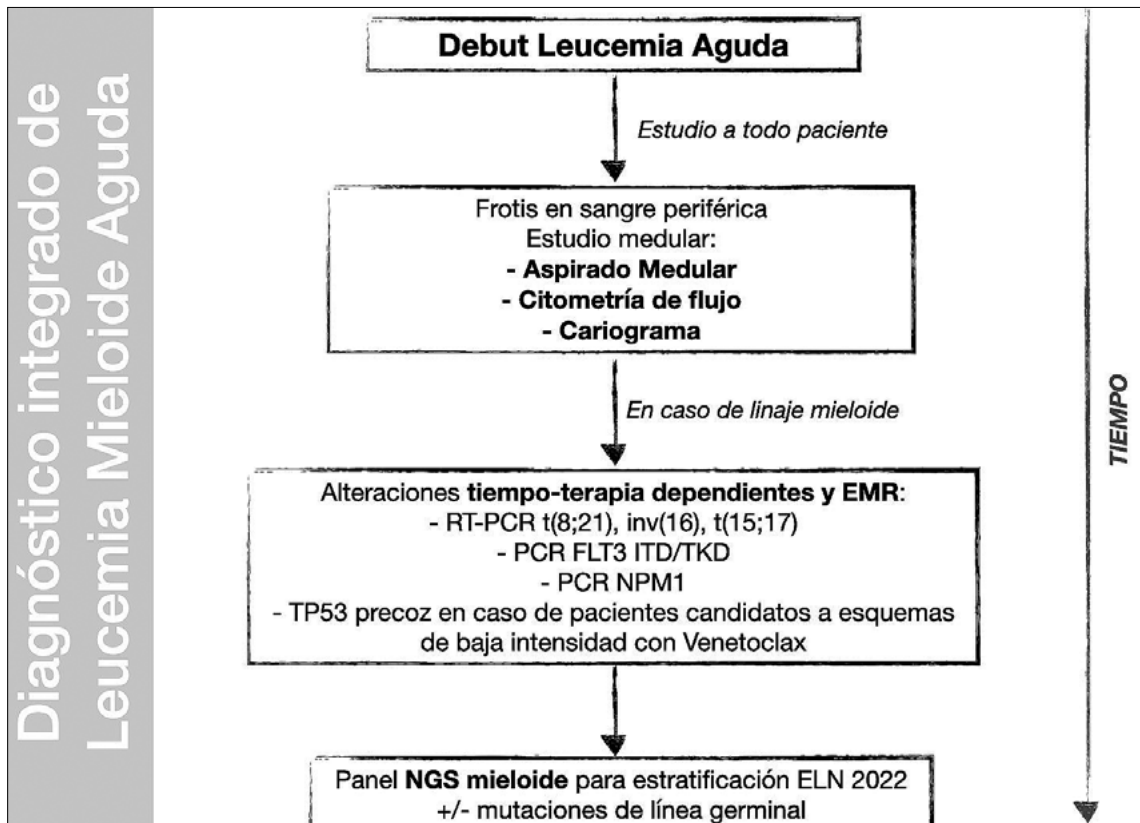
La ELN 2022 propone su testeo frente a las siguientes características:

- Historia personal de al menos 2 cánceres, siendo al menos uno hematológico (sin importar orden).
- Historia personal de cáncer hematológico más: algún familiar dentro de dos generaciones con cáncer hematológico o, algún familiar dentro de dos generaciones con cáncer sólido antes de los 50 años o, algún familiar dentro de dos generaciones con anomalía hematológica.
- edad de debut de neoplasia hematológica más precoz que el promedio.
- Presencia de una mutación sospechosa durante la remisión clínica.

Por lo tanto, la historia oncológica familiar es fundamental y debe evaluarse de forma rutinaria.

OMS 2022		ICC 2022	
Clasificación	Anormalidad genética	Clasificación	Anormalidad genética
Anormalidades genéticas definitorias	Fusión PML::RARA Fusión RUNX1::RUNX1T1 Fusión CBFβ::MYH11 Fusión DEK::NUP214 Fusión RBM15::MRTFA Fusión BCR::ABL1 Re-arreglo MECOM t Re-arreglo KMT2A Re-arreglo NUP98 NPM1 mutado CEBPA mutado	Anormalidad genéticas recurrente	Fusión PML::RARA > 10% Fusión RUNX1::RUNX1T1 > 10% Fusión CBFβ::MYH11 > 10% Fusión DEK::NUP214 > 10% Fusión BCR::ABL1 > 20%* Re-arreglo MECOM > 10% Re-arreglo KMT2A > 10% NPM1 mutado > 10% bZIP CEBPA mutado > 10%
Relacionada con mielodisplasia	Mutaciones somáticas definitorias: ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2. Anormalidades citogenéticas definitorias	TP53 mutado	TP53 con VAF > 10%
Definida por diferenciación	Mínima diferenciación Sin maduración Con maduración Mielomonocítica Monocítica Eritroide Megacarioblástica Basofílica	Mutación relacionada con mielodisplasia	ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, y/o ZRSR2
		Anormalidad citogenética relacionada con mielodisplasia	Cariotipo complejo y/o del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q)+8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p)/del(17p), del(20q), or idic(X)(q13)
		No especificada	

Figura 3. Tablas comparativas respecto la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022 y de la Clasificación Consenso Internacional (ICC) 2022.



**Figura 4.** Propuesta de algoritmo de diagnóstico integrado de todo paciente con Leucemia Mieloide Aguda; EMR = enfermedad medible residual; ELN 2022 = European Leukemia Network 2022.

## VI. Diagnóstico integrado

Actualmente, contamos con 2 clasificaciones, que enfatizan la importancia de las alteraciones genéticas, especificadas en la Figura 3.

A modo de comparación, las anomalías genéticas definitorias y recurrentes son prácticamente las mismas; se especifica que basta una mutación en el dominio bZIP para clasificar como CEBPA (ya no es necesario que sea bialélica); ambas especifican que la presencia de BCR-ABL exige > 20% blastos; ambas eliminan los criterios morfológicos de LMA relacionada a mielodisplasia, y la definen por alteraciones citogenéticas y/o moleculares. La ICC agrega como subtipo la entidad TP53 mutado como entidad propia; y la ICC pese a que no lo incluye como categoría, sí agrega la predisposición germinal como un cualificador de LMA. Por último, la OMS 2022 elimina la entidad RUNX1 como entidad previa.

Ahora bien, agrupando las necesidades diagnósticas y de estratificación de riesgo ELN 2022, planteamos una propuesta de algoritmo de diagnóstico integrado de LMA (Figura 4). Destacamos la necesidad de contar con algunos estudios de forma precoz (idealmente antes de iniciar el tratamiento) para definir adición de terapias dianas. Es importante separar a los pacientes candidatos a quimioterapias de alta intensidad de aquellos que no. Se propone evaluar precozmente la presencia de mutaciones en TP53 con el fin de determinar el beneficio/futilidad de adicionar Venetoclax en pacientes candidatos a esquemas de baja intensidad. Por el momento, no se incluye IDH1/2 como mutaciones de pesquisa rápida, debido a la falta de aprobación aún de dichos inhibidores, sumado al hecho de que la respuesta con esquemas basados en Venetoclax obtiene excelentes resultados. El estudio mediante NGS se puede realizar mediante paneles comerciales



acotados con los genes más relevantes. Se debe mencionar que el antiguo paradigma del inicio precoz de tratamiento ha sido rebatido por diversos estudios, por lo que actualmente se podría considerar seguro esperar el resultado de ciertos elementos diagnósticos para poder definir de mejor forma el tratamiento en los casos de LMA no promielocítica<sup>45</sup>.

Finalmente, se debe destacar que el análisis molecular por más que sea necesario y costo-efectivo es complejo: requiere expertiz en los aspectos técnicos de la secuenciación, pero a su vez, se requieren competencias clínicas para una adecuada interpretación de las variantes. En sintonía con lo reportado por el grupo español PETHEMA<sup>46</sup>, es necesario centralizar estos análisis en centros de referencia especializados, generando experticia en grupos definidos y debido a un mayor volumen de procesamiento, una mejor utilización de los recursos económicos. Y así también, constituir comités moleculares en el estudio y tratamiento de la leucemia aguda, símil a tumores sólidos<sup>47</sup>.

## Conclusión

La LMA es una patología altamente heterogénea en su comportamiento y en su pronóstico. Las herramientas diagnósticas actuales disponibles en nuestro país son insuficientes para poder guiar de forma adecuada el tratamiento (ej: terapias dianas o la indicación de trasplante alogénico en primera remisión). Un adecuado algoritmo integrando diversas técnicas es fundamental, pero por sobre todo, se debe avanzar en la inclusión de nuevas técnicas moleculares (NGS) para mejor categorización de nuestros pacientes. Debemos ahondar de mejor forma en la biología subyacente de la enfermedad para poder mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

## Referencias

1. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019 Jul; 36: 70-87.
2. Puga BL, Cabrera ME, Undurraga MS, Etcheverry R, Vacarezza R, Ducach G, et al. Leucemia mieloide aguda del adulto. Resultados del Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásica. Hospital del Salvador 1990-1998 [Acute myeloid leukemia in the adult. Results of the National Antineoplastic Drug Protocol at the Hospital del Salvador, 1990-1998]. *Rev Med Chile* 2000 Nov;128(11): 1191-8.
3. Fuentes M, Rojas P, Ernst D, Ocqueteau M, Bertin P, Sarmiento M, et al. Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014 [Results of acute myeloid leukemia treatment. Analysis of 63 patients between 2010-2014]. *Rev Med Chile* 2015 Oct;143(10): 1269-76.
4. Romero M, Bass F, Lizama V, Rojas C, Diaz J, Capurro M, et al. Clinical Characteristics of Chilean Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): Analysis within the Framework of the Epidemiological Registry of AML of the Pethema Group. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 8963-5.
5. Chen X, Fromm JR, Naresh KN. "Blasts" in myeloid neoplasms - how do we define blasts and how do we incorporate them into diagnostic schema moving forward? *Leukemia.* 2022 Feb; 36(2): 327-32.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976 Aug; 33(4): 451-8.
7. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002 Oct 1; 100(7): 2292-302.
8. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood.* 1997 Oct 15; 90(8): 2969-77.
9. Chen X, Othus M, Wood BL, Walter RB, Becker PS, Percival ME, et al. Comparison of myeloid blast counts and variant allele frequencies of gene mutations in myelodysplastic syndrome with excess blasts and secondary acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2021 May; 62(5): 1226-33.
10. Estey E, Hasserjian RP, Döhner H. Distinguishing AML from MDS: a fixed blast percentage may no longer be optimal. *Blood.* 2022 Jan 20; 139(3): 323-32.
11. DiNardo CD, Garcia-Manero G, Pierce S, Nazha A, Bueso-Ramos C, Jabbour E, et al. Interactions and relevance of blast percentage and treatment strategy among younger and older patients with acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome (MDS). *Am J Hematol.* 2016 Feb; 91(2): 227-32.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ,

- Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19; 127(20): 2391-405.
13. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1703-19.
  14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep 15; 140(11): 1200-28.
  15. Bain BJ, Béné MC. Morphological and Immunophenotypic Clues to the WHO Categories of Acute Myeloid Leukaemia. *Acta Haematol*. 2019; 141(4): 232-44.
  16. Walter RB, Othus M, Burnett AK, Löwenberg B, Kantarjian HM, Ossenkoppele GJ, et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. *Blood*. 2013 Mar 28; 121(13): 2424-31.
  17. Miesner M, Haferlach C, Bacher U, Weiss T, Maciejewski K, Kohlmann A, et al. Multilineage dysplasia (MLD) in acute myeloid leukemia (AML) correlates with MDS-related cytogenetic abnormalities and a prior history of MDS or MDS/MPN but has no independent prognostic relevance: a comparison of 408 cases classified as "AML not otherwise specified" (AML-NOS) or "AML with myelodysplasia-related changes" (AML-MRC). *Blood*. 2010 Oct 14; 116(15): 2742-51.
  18. Fuhrmann I, Lenk M, Haferlach T, Stengel A, Hutter S, Baer C, et al. AML, NOS and AML-MRC as defined by multilineage dysplasia share a common mutation pattern which is distinct from AML-MRC as defined by MDS-related cytogenetics. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7): 1939-42.
  19. Van Dongen JJ, Lhermitte L, Böttcher S, Almeida J, van der Velden VH, Flores-Montero J, et al. EuroFlow Antibody Panels for Standardized N-Dimensional Flow Cytometric Immunophenotyping of Normal, Reactive and Malignant Leukocytes. *Leukemia*. 2012 Sep; 26(9):1908-75.
  20. Rahman K, Gupta R, Singh MK, Sarkar MK, Gupta A, Nityanand S. The triple-negative (CD34-/HLA-DR-/CD11b-) profile rapidly and specifically identifies an acute promyelocytic leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2018.
  21. Ferrari A, Bussaglia E, Úbeda J, Facchini L, Aventin A, Sierra J, et al. Immunophenotype distinction between acute promyelocytic leukaemia and CD15- CD34- HLA-DR- acute myeloid leukaemia with nucleophosmin mutations. *Hematol Oncol*. 2012 Sep; 30(3): 109-14.
  22. Fang H, Wang SA, Hu S, Konoplev SN, Mo H, Liu W, et al. Acute promyelocytic leukemia: Immunophenotype and differential diagnosis by flow cytometry. *Cytometry B ClinCytom*. 2022 Jul; 102(4): 283-91.
  23. Park JH, Qiao B, Panageas KS, Schymura MJ, Jurcic JG, Rosenblat TL, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*. 2011 Aug 4; 118(5): 1248-54.
  24. Chen X, Cherian S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med*. 2017 Dec; 37(4): 753-69.
  25. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021 Dec 30; 138(26): 2753-67.
  26. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29; 378(13): 1189-99.
  27. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 Jul 22; 116(3): 354-65.
  28. Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia with monosomal karyotype at the far end of the unfavorable prognostic spectrum. *Haematologica*. 2011 Apr; 96(4):491-3. doi: 10.3324/haematol.2011.043208
  29. Eisfeld AK, Kohlschmidt J, Mrózek K, Blachly JS, Walker CJ, Nicolet D, et al. Mutation patterns identify adult patients with de novo acute myeloid leukemia aged 60 years or older who respond favorably to standard chemotherapy: an analysis of Alliance studies. *Leukemia*. 2018 Jun; 32(6): 1338-48.
  30. Itzykson R, Fournier E, Berthon C, Röllig C, Braun T, Marceau-Renaut A, et al. Genetic identification of patients with AML older than 60 years achieving long-term survival with intensive chemotherapy. *Blood*. 2021 Aug 19; 138(7): 507-19.
  31. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014 Aug; 15(9): 986-96.

32. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3; 377(5): 454-64.
33. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, Noppeney R, Müller-Tidow C, Krug U, et al; Study Alliance Leukaemia. 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 Dec; 16(16): 1691-9.
34. Venugopal S, Shoukier M, Konopleva M, Dinardo CD, Ravandi F, Short NJ, et al. Outcomes in patients with newly diagnosed TP53-mutated acute myeloid leukemia with or without venetoclax-based therapy. *Cancer*. 2021 Oct 1; 127(19): 3541-51.
35. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9; 374(23): 2209-21.
36. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015 Feb 26; 125(9): 1367-76.
37. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26; 129(4): 424-47.
38. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Dec; 34(12): 3161-72.
39. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. 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): 1345-77.
40. Boddu P, Gurguis C, Sanford D, Cortes J, Akosile M, Ravandi F, et al. Response kinetics and factors predicting survival in core-binding factor leukemia. *Leukemia*. 2018 Dec; 32(12): 2698-701.
41. Cressman S, Karsan A, Hogge DE, McPherson E, Bolbocean C, Regier DA, et al. Economic impact of genomic diagnostics for intermediate-risk acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2016 Aug; 174(4): 526-35.
42. Pagès A, Foulon S, Zou Z, Lacroix L, Lemare F, de Baère T, et al. The cost of molecular-guided therapy in oncology: a prospective cost study alongside the MOSCATO trial. *Genet Med*. 2017 Jun; 19(6):683-90.
43. Assi RE, Pierola AA, et al. Impact of next-generation sequencing (NGS) on treatment selection in acute myeloid leukemia (AML). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36: 15\_suppl, 103-103.
44. Yang F, Long N, Anekpuritanang T, Bottomly D, Savage JC, Lee T, et al. Identification and prioritization of myeloid malignancy germline variants in a large cohort of adult patients with AML. *Blood*. 2022 Feb 24; 139(8): 1208-21.
45. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, Mikesch JH, Steffen B, Krämer A, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020 Aug 13; 136(7): 823-30.
46. Sargas C, Ayala R, Chillón MC, Larráyo MJ, Carrillo-Cruz E, Bilbao C, et al. Networking for advanced molecular diagnosis in acute myeloid leukemia patients is possible: the PETHEMA NGS-AML project. *Haematologica*. 2021 Dec 1; 106(12): 3079-89.
47. Tamborero D, Dienstmann R, Rachid MH, Boekel J, López-Fernández A, Jonsson M, et al. The Molecular Tumor Board Portal supports clinical decisions and automated reporting for precision oncology. *Nat Cancer*. 2022 Feb; 3(2): 251-61.