

Leucemia mieloide aguda: influencia pronóstico de algunos biomarcadores y la respuesta terapéutica en los pacientes menores de 60 años

Acute myeloid leukemia: prognostic influence of some biomarkers and the therapeutic response in patients under 60 years of age

Yamilé Quintero Sierra^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6872-4326>

Carlos Hernández Padrón¹ <https://orcid.org/0000-0002-7625-1864>

Yusleidy Concepción Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-1916-2336>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La leucemia mieloide aguda es una enfermedad clonal, reconocida como una de las hemopatías malignas más heterogénea en la que determinados biomarcadores clínicos, inmunológicos, citogenéticos y moleculares influyen en la respuesta de los pacientes al tratamiento.

Objetivo: Describir la influencia pronóstico de biomarcadores inmunológicos, citogenéticos y moleculares en la respuesta terapéutica en los pacientes adultos menores de 60 años con leucemia mieloide aguda.

Métodos: Se realizó una revisión exhaustiva del tema en bases de datos como: Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google académico; se utilizaron como referencia artículos actualizados publicados principalmente en los últimos cinco años.

Análisis y síntesis de la información: La heterogeneidad inmunológica, citogenética y molecular de los pacientes adultos menores de 60 años con leucemia mieloide aguda se relaciona con la variabilidad en la respuesta al tratamiento que tienen los enfermos y repercute en la supervivencia global y libre de enfermedad.

Conclusión: Sobre la base a características inmunológicas, citogenéticas y moleculares es posible establecer el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide aguda, lo cual permite seleccionar la terapéutica adecuada para disminuir en lo posible las complicaciones, las recaídas y aumentar la supervivencia global.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; pronóstico; biomarcadores.

ABSTRACT

Introduction: Acute myeloid leukemia is a clonal disease, recognized as one of the most heterogeneous malignant hemopathy in which certain clinical, immunological, cytogenetic and molecular biomarkers influence the response of patients to treatment.

Objective: Describe the prognostic influence of immunological, cytogenetic and molecular biomarkers on the therapeutic response in adult patients under 60 years of age with acute myeloid leukemia.

Methods: An exhaustive review was conducted about the topic in the databases as Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Medline and Scholar Google, for which papers mainly published in the last five years were used as reference.

Analysis and synthesis of the information: The immunological, cytogenetic and molecular heterogeneity of adult patients under 60 years of age with acute myeloid leukemia is related to the variability in the response to treatment that patients have and affects their overall and disease-free survival.

Conclusions: Based on the immunological, cytogenetic and molecular characteristics, it is possible to establish the prognosis of patients with acute myeloid leukemia, which allows selecting the appropriate therapy to reduce complications, relapses as much as possible and increase overall survival.

Keywords: acute myeloid leukemia; prognosis; biomarkers.

Recibido: 16/03/2021

Aceptado: 02/06/2021

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad clonal, resultante de la transformación maligna de células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por la presencia de alteraciones genéticas adquiridas en células de estirpe mieloide, que alteran sus mecanismos normales de auto-renovación, proliferación y diferenciación celular.⁽¹⁾

Como consecuencia, en la médula ósea (MO) se acumulan precursores mieloides inmaduros con capacidad de replicación, pero no de diferenciación hacia células hematopoyéticas maduras. De este modo, la MO es ocupada por células tumorales que impiden una hematopoyesis normal, provocando una insuficiencia medular y las consecuencias clínicas que de ello derivan.⁽¹⁾

La palabra leucemia (*Leukämie*) significa “sangre blanca”, (del griego leuco, λευκός: “blanca” y emia, αἷμα: “sangre”) o “Weisses Blut”, término que fue propuesto por *Virchow* en 1846 y afirmado por el mismo investigador en 1856 al describir el exceso de glóbulos blancos en pacientes con esplenomegalia y cambios “en el color y la consistencia de la sangre”.^(2,3,4)

Wilhelm Ebstein introdujo el término “*leucemia aguda*” en 1889 para diferenciar las leucemias progresivas de las leucemias crónicas.⁽⁵⁾ Finalmente, en el año 1900, *Naegli* caracterizó los mieloblastos y dividió los tipos de leucemia en mieloides y linfoides.⁽⁶⁾

La leucemia mieloide aguda representa el 25 % de todas las leucemias del adulto. En los países occidentales representa 80 % de las leucemias aguda de los adultos y 15 - 20 % en niños menores de 15 años, con mayor frecuencia en neonatos.⁽⁷⁾

La incidencia es de 3 a 5 casos/100 000 habitantes/año, y la estimada en la LMA primaria es de 3,6 casos/100 000 habitantes/año; aumenta progresivamente con la edad, con una mediana cercana a los 55 años, y puede llegar a ser de 11,9 casos/100,000 habitantes/año en adultos mayores de 65 años. Es más frecuente en el sexo masculino (relación hombre : mujer de 5:1).⁽⁸⁾

Existe poca diferencia de la incidencia entre personas de ascendencia africana o europea a cualquier edad, pero su incidencia es algo inferior en personas de ascendencia asiática; sin embargo, se reporta un aumento en la frecuencia de la enfermedad en países judíos, especialmente en la Europa Oriental.⁽⁷⁾

En los Estados Unidos de América, ocurren anualmente 21500 nuevos casos de LMA, que representan el 32 % de los nuevos casos de leucemia por año.⁽⁷⁾ Según los datos del *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER* por sus siglas en inglés) la incidencia anual es de 4,2 por cada 100 000 habitantes.⁽⁹⁾

Según las guías prácticas de oncología (*NCCN Guidelines*® por sus siglas en inglés), en el año 2020 se estimó, que se diagnosticaran alrededor de 19 940 nuevos casos, y que la mayoría de ellos afectarían a pacientes adultos, con alrededor de 11 180 muertes por esta causa.⁽¹⁰⁾

Para el año 2021, según cálculos de la Sociedad Americana contra El Cáncer, para el diagnóstico de la enfermedad, prevén que ocurran alrededor de 20 240 nuevos casos de LMA y que la mayoría afectará a los pacientes adultos.⁽¹¹⁾

Es una enfermedad agresiva, con una tasa de supervivencia global (SG) a los cinco años que no supera el 40 % de los casos a pesar del tratamiento.^(7, 9)

Los factores pronósticos en la LMA pueden correlacionarse con varios elementos fundamentales: las características del enfermo con las manifestaciones de la enfermedad, las características de la masa neoplásica y su malignidad dada por los biomarcadores presentes en el inmunofenotipo, las alteraciones citogenéticas y moleculares y la respuesta terapéutica.

El objetivo de este trabajo fue describir la influencia pronóstico de los biomarcadores inmunológicos, citogenéticos y moleculares en la respuesta terapéutica en pacientes adultos menores de 60 años con leucemia mieloide aguda.

Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva del tema en bases de datos Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google académico. Se utilizaron como referencia artículos publicados principalmente en los últimos cinco años, en los idiomas inglés y español. Los descriptores utilizados fueron: leucemia mieloide aguda, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Se confeccionó el análisis y resumen de la bibliografía con los aspectos más significativos referidos al tema.

Análisis y síntesis de la información

Diagnóstico y sistema de clasificación

El diagnóstico de la leucemia mieloide aguda, se basa en criterios morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016, estableció los criterios para su definición, como la presencia de al menos un 20 % de mieloblastos en la MO y/o sangre periférica (SP) restablecido por citometría de flujo.⁽¹²⁾ Las excepciones a este criterio son para los casos de LMA con anomalías citogenéticas como la t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16,16)(p12.1;q22), t(15;17)(q22;q22), LMA mutada en NPM1 y leucemia promielocítica. En cada uno el diagnóstico de LMA es independiente del porcentaje de blastos.⁽¹²⁾

Se han propuesto distintos sistemas de clasificación de la leucemia mieloide aguda; la más actualizada es la establecida por la OMS en el año 2016:⁽¹²⁾

A) Leucemia mieloide aguda con anomalías genéticas recurrentes

- LMA con t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
- LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
- LMA con PML-RARA
- LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A
- LMA con t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214
- LMA con inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
- LMA con t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1
- Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
- LMA con NPM1 mutado
- LMA con mutación bialélica del CEBPA
- Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado

- B) Leucemia mieloide aguda relacionada con cambios mielodisplásicos
- C) Neoplasias mieloides relacionada con terapias
- D) Leucemia mieloide aguda, (no especificada de otra manera)
 - LMA con mínima diferenciación
 - LMA sin maduración
 - LMA con maduración
 - Leucemia mielomonocítica aguda
 - Leucemia monocítica/monoblástica aguda
 - Leucemia eritroide pura
 - Leucemia megacarioblástica aguda
 - Leucemia basofílica aguda
 - Panmielosis aguda con mielofibrosis
- E) Sarcoma mieloide
- F) Proliferación mieloide relacionada con el síndrome de Down
 - Mielopoyesis anormal transitoria
 - Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down

También se puede clasificar en: leucemia mieloide aguda primaria, cuando hay ausencia de un síndrome mielodisplásico (SMD)/neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP) o una exposición previa a quimioterapia y/o radioterapia⁽¹³⁾ y LMA secundaria (LMA-s) en pacientes con una historia previa de exposición a tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia, de SMD o NMP, LMA con displasia multilineal o LMA con alteraciones citogenéticas relacionadas con SMD.⁽¹³⁾

Aunque los estudios morfológicos, citoquímicos, inmunológicos, citogenéticos y moleculares, aportan información para el diagnóstico de la LMA, en los últimos años los biomarcadores con base molecular, proporcionan una mejor definición del diagnóstico, tienen mayor relevancia para el pronóstico y juegan un importante rol en la evaluación de la respuesta terapéutica.^(13,14)

Implicación de los biomarcadores en el pronóstico y respuesta terapéutica

Marcadores inmunológicos

Citometría de flujo: esta técnica es el instrumento que permite, mediante combinaciones de diversos anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos celulares, identificar poblaciones celulares específicas. En la clínica, su aplicación ha contribuido de manera importante al diagnóstico y clasificación fenotípica de la leucemia, ha aportado información sobre el pronóstico y tiene gran utilidad en el seguimiento de los pacientes con remisión completa (RC) y en la determinación de la enfermedad mínima residual (EMR).⁽¹³⁾

Para el diagnóstico, el análisis del inmunofenotipo leucémico es útil porque confirma la proliferación mieloide, para distinguir los casos de LMA con diferenciación mínima (M0) de las leucemias agudas linfoides, y para identificar la leucemia megacarioblástica aguda (M7). Este estudio también permite diferenciar las LMA de las leucemias bifenotípicas, cuyos blastos coexpresan marcadores mieloides y linfoides.^(13,14)

En el pronóstico inmunológico de la leucemia mieloide aguda, los antígenos mieloides que se destacan son:

El CD13 se expresa en la mayoría de las células blásticas de la LMA (85 %). Su porcentaje de expresión es un factor predictivo para alcanzar RC.⁽¹⁵⁾ Repp R et al. describieron la asociación entre la expresión de CD13 y una menor SG.⁽¹⁵⁾

El CD14 y CD15 se expresan especialmente en las células blásticas de LMA con diferenciación monocítica. La expresión de CD14 se correlaciona con una menor probabilidad de RC y SG. Por el contrario, la expresión de CD15 se ha asociado a mayor tasa de RC y SG.^(16,17)

El Cd11b es un marcador con impacto negativo sobre el pronóstico de la LMA. Se expresa sobre todo en leucemias con diferenciación monocítica y se ha asociado con menor tasa de RC y de SG.⁽¹³⁾ Más recientemente se ha asociado la expresión de CD11b con la presencia de un cariotipo de mal pronóstico y con LMA-s.⁽¹³⁾

El CD33 es un marcador expresado en la mayoría de las LMA (97 %) que no se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad hasta el presente.⁽¹⁶⁾ Pero en combinación con la expresión de CD15 y de acuerdo con el patrón de maduración normal de las células mieloides, se han identificado cinco grupos inmunológicos con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) y una SG significativamente diferente.⁽¹⁶⁾

Los marcadores de inmadurez que más ampliamente se han estudiado en cuanto a su significado pronóstico son CD34 y HLA-DR.⁽¹⁸⁾ La expresión de CD34 se observa en poco más de la mitad de las LMA y se ha relacionado con una menor tasa de RC en más de un estudio.⁽¹⁹⁾ Dentro del grupo de LMA HLA-DR negativas, se incluyen las LMA asociadas a alteraciones moleculares como son la FLT3-duplicación interna en tándem (FLT3- DIT) y sobre todo a las mutaciones de NPM1.⁽¹⁸⁾ En estos casos también es frecuente la negatividad de CD34. No se han descrito casos HLA-DR negativos en las LMA asociadas a t(8;21) ni inv(16)/t(16;16).⁽²⁰⁾

El CD117 es un receptor tirosina-quinasa (TK) que actúa como receptor para el factor de crecimiento. La expresión de CD117 es frecuente en la LMA pero no existen estudios consistentes que la involucren en el pronóstico.^(13,14)

El CD123 es el receptor de la cadena alfa de la interleucina 3. Es un marcador de célula progenitora leucémica.⁽²⁰⁾ Se trata de una glicoproteína reguladora con acción sobre la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras hacia las diferentes líneas hematológicas.⁽²⁰⁾ Se expresa en el 93 % de las LMA, incluidos todos los subtipos morfológicos de la clasificación FAB (*siglas en inglés de Franco-Británica-Americana*), excepto el subtipo M7.^(14,20) La relevancia de este marcador es que dada su elevada frecuencia de expresión en los blastos mieloides, a diferencia de los precursores mieloides normales, puede ser utilizado en el seguimiento de la EMR.⁽²⁰⁾

El CD56 es una glicoproteína de la superficie celular, su expresión en los mieloblastos se observa en un 16-24%.⁽²¹⁾ La asociación entre la expresión de CD56 y las LMA con citogenética favorable, como la t(8;21), ha sido descrita por varios autores.^(7,21) Se presenta entre un 55 - 65 % de los casos y se correlaciona en algunos estudios con una menor SLE, incluso tras trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico.^(7,21) La positividad de CD56 es frecuente en los sarcomas granulocíticos, especialmente cuando los blastos tienen diferenciación monocítica.⁽²²⁾

Marcadores citogenéticos y moleculares

El estudio citogenético al diagnóstico, además de permitir la clasificación de la enfermedad, es una de las herramientas más importantes para predecir el pronóstico del paciente y permite su estratificación en grupos de riesgo.

Cerca del 50 % de los casos con leucemia mieloide aguda, no presentan alteraciones citogenéticas al diagnóstico. La recurrencia más alta de cambio citogenético es la trisomía del 8 (+ 8), en el 10 % de los casos.⁽²³⁾

Históricamente, existen grupos de trabajo que han puesto de relieve la importancia de la citogenética para establecer grupos de riesgo y predecir el pronóstico de los pacientes al diagnóstico. Estos estudios son, en orden cronológico, el estudio del *Medical Research Council (MRC por sus siglas en inglés)* en el año 1998,⁽²⁴⁾ el estudio cooperativo de los grupos de oncología (*Southwest Oncology Group (SWOG)* y *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* por sus siglas en inglés) en el año 2000,⁽²⁵⁾ el estudio *CALGB 8461 (del inglés Cancer and leukemia group B)* en el año 2002,⁽²⁶⁾ y a partir del año 2010 se estableció la correlación citogenética y molecular para los grupos de riesgo pronósticos por la Red Europea de Leucemias (Tabla),⁽²⁷⁾ lo que permite combinar las principales alteraciones citogenéticas presentes con la expresión molecular correspondiente,⁽²⁷⁾ y una actualización posteriormente en el año 2017 por parte de este mismo grupo, donde se incorporó otros genes en la génesis de la LMA.⁽²⁸⁾

Tabla - Correlación citogenética y molecular para los grupos de riesgo pronósticos en la leucemia mieloide aguda. (Red Europea de Leucemias 2017)⁽²⁸⁾

Pronóstico	Biomarcadores
Favorable	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1 mutado sin FLT3-DIT o con FLT3-DIT <small>baja relación alélico < 0.5</small> (Cariotipo normal) CEBPA mutado bialélico (Cariotipo normal)
Intermedio	NPM1 mutado con FLT3-DIT <small>alta relación alélico > 0.5</small> (Cariotipo normal) NPM1 sin mutar y FLT3-DIT (Cariotipo normal) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Anormalidades citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas
Adverso	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); reordenamientos del KMT2A t(9;22) (q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) Monosomías del 5 o del (5q); monosomías del 7; anomalías del 17p Cariotipo complejo cariotipo monosómico NPM1 sin mutar con FLT3-DIT <small>alto= radio alélico > 0,5</small> RUNX1 mutado ASXL1 mutado Tp53 mutado

Todos los estudios establecen tres grupos de pronóstico: favorable, intermedio y adverso, a pesar de algunas diferencias, estos grupos establecen como favorables los casos con t(8;21), inv(16) y t(15;17) y como adversos los casos complejos, t(6;9), del(5q), t(9,22) y alteraciones en el cromosoma 7, fundamentalmente.⁽¹⁴⁾

Alteraciones citogenéticas relacionadas con marcadores moleculares

Leucemia mieloide aguda con afectación del factor de unión al núcleo (complejo Core Binding Factor; CBF, por sus siglas en inglés)

Se le denomina LMA CBF, es el subtipo más frecuente de leucemia mieloide aguda primaria del adulto. La t(8;21) y la inv(16)/t(16;16) se detectan en el 7 al 5 % de los casos respectivamente.^(13,29) Ambos tipos están clasificados como de pronóstico favorable.

En la mayoría de los casos, la inv(16)/t(16;16) presenta las características de una citomorfología M4 con eosinofilia según la clasificación FAB. Tiene una mayor cifra de leucocitos y porcentaje de blastos en MO y afectación extramedular (adenopatías, esplenomegalia, hipertrofia gingival e infiltración de piel y mucosas) al diagnóstico que los pacientes con t(8;21).⁽¹³⁾

Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con inv(16)/t(16;16) o gen de fusión RUNX1-RUNX1T1 presentan este reordenamiento como única anomalía cromosómica, aunque las asociadas más frecuentes son la +22, +8, del(7q) y +21.^(14,29) La mayoría de los pacientes con t(8;21) presentan citomorfología M2 de la clasificación FAB y sólo el 30 % de ellos presenta anomalías asociadas, la pérdida del cromosoma sexual y la del(9q) son las más frecuentes.^(13,14)

Ambos grupos son muy similares en cuanto a la alta probabilidad de RC, en un rango entre 85 -89 %.⁽³⁰⁾

Leucemia mieloide aguda con citogenética normal

Los pacientes con estas características representan el mayor porcentaje dentro del grupo de pronóstico intermedio.⁽¹³⁾ Durante la última década se ha demostrado que la presencia o ausencia de mutaciones específicas en determinados genes y/o cambios en la expresión génica pueden afectar el pronóstico de estos pacientes.⁽¹³⁾

La variabilidad en la respuesta al tratamiento se debe a la heterogeneidad molecular de los pacientes, en ellos se reduce el riesgo de recaída mediante diferentes estrategias terapéuticas pos remisión que incluyen dosis altas o intermedias de citarabina o TPH.^(13,14)

Las alteraciones moleculares con significación pronóstico más importante en los pacientes con leucemia mieloide aguda y citogenética normal son la FLT3-DIT y las mutaciones de los genes NPM1 y CEBPA. La primera se correlaciona con pronóstico adverso y las segundas con pronósticos favorables.^(29,30)

Leucemia mieloide aguda con cariotipo complejo

Se define habitualmente por la presencia de al menos tres anomalías cromosómicas en ausencia de la t(8,21), la inv(16)/t(16;16) y la t(15;17). Representan el 10 a 12 % de las LMA y su incidencia aumenta con la edad.⁽¹³⁾

Los cariotipos complejos se caracterizan por la rara frecuencia de reordenamientos cromosómicos balanceados y por la baja frecuencia de mutaciones en los genes NPM1, FLT3, CEBPA, RAS o KIT; tan frecuentemente mutados en otros tipos de LMA, lo que sugiere la alteración de otras vías moleculares.^(13,14,29,30)

Predominan los desequilibrios cromosómicos, con más pérdidas cromosómicas que ganancias. Las deleciones descritas, en orden de frecuencia decreciente, son 5q, 17p, 7q, 18q, 16q, 17q, 12p, 20q, 18p, y 3p, y entre las ganancias destacan la del 8q, 11q, 21q, 22q, 1p, 9p, y 13q.⁽¹³⁾

El gen p53 es la diana de las pérdidas que ocurren en 17p. Las mutaciones de p53 se han identificado en las dos terceras partes de las LMA con cariotipo complejo, especialmente en los casos que muestran las deleciones 5q, 7q y 17p y la monosomía del 3, mientras que son poco frecuentes en otros subgrupos citogenéticos.^(13,14) Se ha demostrado que la presencia de mutaciones de p53 es un factor de muy mal pronóstico.⁽¹³⁾

Leucemia mieloide aguda con t(6;9)(p23;q34)/(DEK-NUP214)

La t(6;9)(p23;q34) se detecta en el 0,5 - 1 % de los pacientes adultos con LMA. La OMS la reconoce como una entidad con características clínico-biológicas bien definidas.^(13,14) Se asocia a mal pronóstico con una SG a los 10 años del 23 %.⁽¹³⁾ El pronóstico adverso está relacionado con su frecuente asociación, hasta en un 76 % de los casos, a la FLT3-DIT.⁽¹³⁾

Leucemia mieloide aguda con inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)

La inv(3)/t(3;3) se detecta en aproximadamente el 1 a 2 de todas las LMA y da lugar al gen de fusión RPN11-EVI1 en el cromosoma 3 3q21.^(13,14) Este reordenamiento permite incrementar la expresión del gen EVI1. Este subtipo de leucemias se asocia a

un pronóstico adverso. En las LMA con inv(3)/t(3;3) se han detectado algunas aberraciones cromosómicas secundarias recurrentes, como la monosomía del 7 o deleción del 5q, y aproximadamente en el 25 % de los casos se han identificado mutaciones en el gen NRAS.^(13,14)

Leucemia mieloide aguda con mutaciones genéticas recurrentes

Mutaciones del gen NPM1 (nucleofosmina)

El gen NPM1 codifica una fosfoproteína que, dependiendo de su nivel de expresión, de su interacción con otras proteínas y de su localización, presenta funciones oncogénicas y antioncogénicas.⁽³¹⁾ Está implicada en la regulación del ciclo celular, en la respuesta al estrés celular y a estímulos oncogénicos, regula la vía del supresor tumoral p53 a múltiples niveles y es necesaria para la estabilización y localización de p14.^(13,29,31) Las mutaciones en el exón 12 de NPM1 se han descrito en el 30 % de las LMA en general y en el 50 - 60 % de los pacientes con LMA y citogenética normal, convirtiéndose en la alteración genética más frecuente en este grupo.^(30,32)

Mutaciones en el gen CEBPA

Estas definen un subgrupo de leucemia mieloide aguda con citogenética normal con pronóstico favorable. El gen CEBPA (*del inglés CCAAT/enhancer-binding protein alfa*) codifica un factor de transcripción implicado en la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos hacia la línea mieloide madura.^(13,32)

La pérdida de función de CEBPA facilita la leucemogénesis por un bloqueo en la diferenciación granulocítica. Se caracterizan por presentar morfología M1 y M2 de la clasificación FAB y un fenotipo característico (CD7+, HLA-DR+, CD34+, CD15+).^(13,32)

Las mutaciones en CEBPA no se han descrito en los pacientes con LMA y citogenética de buen pronóstico como las portadoras de la inv(16), la t(8;21) o la t(15;17).⁽³²⁾

La asociación con mutaciones de FLT3 y NPM1 es poco frecuente. ^(13,14,29,32)

Mutaciones del gen AML1 (del inglés acute myeloid leukemia 1, también conocido como RUNX1)

El gen AML1 (CBFA2 o RUNX1) codifica para una de las dos subunidades que forman el complejo CBF. AML1 tiene un papel fundamental en la hematopoyesis.⁽¹³⁾ Es uno de los genes implicados con más frecuencia en la patogénesis de las leucemias, principalmente mediante translocaciones cromosómicas y mutaciones puntuales. Las mutaciones puntuales en AML1 provocan la inactivación del gen y se han descrito tanto en LMA como en SMD. Estas mutaciones pueden ser de origen germinal (LMA familiares) o adquiridas.^(13,14)

Las mutaciones adquiridas en AML1 se observan en un 6 - 10 % de las LMA con frecuencia similar en niños y adultos, y son más frecuentes en SMD relacionados con tratamiento previo de quimioterapia.^(29,33)

Las mutaciones de AML1 se observan con más frecuencia en hombres mayores de 60 años y predominan en las LMA M0 de la clasificación FAB (15 - 50 %).⁽¹³⁾ Tiene mayor incidencia en los grupos citogenéticos de riesgo intermedio (cariotipo normal 14 %) y alto,^(13,14) y se asocian a menudo a otras anomalías moleculares, en especial a la FLT3-DIT.^(13,14,29,33)

Mutaciones del gen KIT

El gen KIT codifica para un receptor TK esencial para el desarrollo normal de la hematopoyesis.⁽¹³⁾ Los blastos de las LMA expresan KIT en un 60 - 80 % de los casos y la incidencia de ella en las leucemias con afectación del CBF oscila entre un 22 - 46 %.⁽¹³⁾

Se han descrito diferentes mutaciones activantes de KIT tanto en el dominio extracelular de la proteína (exón 8) como en el dominio intracelular (exón 11 y 17). Las mutaciones en el exón 8 se han detectado en el 25% de estas leucemias y provocan una dimerización y una activación espontánea del receptor, lo que da lugar a la activación de las proteínas MAPK y PI3-quinasa en respuesta a la estimulación del factor de crecimiento.^(13, 14)

Los casos con mutación de KIT se caracterizan, por una desregulación de genes pertenecientes al complejo de señalización NFκB, lo que provoca una alteración en el control de la apoptosis.^(13,33)

Mutaciones del gen FLT3

La FLT3-DIT es relativamente infrecuente en los pacientes con leucemia mieloide aguda asociadas a alteración de CBF.⁽³⁴⁾ Se ha detectado en el 2 - 9 % de los pacientes con t(8;21) y en el 7 % de los pacientes con inv(16).^(13,32) La mutación puntual FLT3 es más frecuente en los pacientes con inv (16) (6 - 24 %) mientras que es rara en los casos con t(8;21).^(13,29,30)

Estas mutaciones le confieren un pronóstico adverso a los pacientes con leucemia mieloide aguda.^(29,30,32)

Mutaciones del gen RAS

Se observan en un 10 - 15 % de las leucemia mieloide aguda primarias.^(13,14,30) Estas mutaciones, y en especial las que afectan al codón 61 de N-RAS, son frecuentes en pacientes con LMA asociadas a inv(16)/t(16;16) ya que se detectan casi en un tercio de los casos.⁽³⁰⁾ Por el contrario, es un hallazgo poco frecuente en las leucemias con t(8;21).⁽¹³⁾ Las mutaciones de RAS tienen un impacto pronóstico negativo en este tipo de leucemias, y son de interés desde el punto de vista terapéutico por el empleo de terapias dirigidas.^(13,30,33)

Mutaciones del gen MLL

Alrededor del 5 al 10 % de las leucemias mieloides agudas presentan deleciones o translocaciones donde está implicado el gen MLL en la banda 11q23.⁽¹⁴⁾ Este subgrupo molecular está formado por un conjunto heterogéneo de anomalías citogenéticas. Entre las translocaciones más frecuentes en la LMA destacan la t(9;11)/MLLT3-MLL (representa un 50 % de los casos) y la t(6;11)/MLLT4-MLL, con menor frecuencia, la t(4;11)/MLLT2-MLL, la t(11;19)(q23;p13)/MLL-ENL.⁽¹³⁾

El inmunofenotipo de estas leucemias corresponde al de las leucemias agudas con participación monocítica.⁽¹⁴⁾ Las leucemias mieloides agudas con alteraciones en

11q23, en general, presentan menor supervivencia, aunque el cromosoma implicado en la translocación con el 11q23 es de gran importancia para establecer el pronóstico.^(13,14)

Mutaciones en el gen del tumor de Wilms (WT1)

El gen WT1 es un importante regulador de la transcripción de genes implicados en el crecimiento y el metabolismo celular.⁽³³⁾ Se describe en un 10 a 15 % de las LMA con cariotipo normal, y habitualmente son inserciones o deleciones que afectan especialmente a los exones 7 y 9; se asocian con alteraciones moleculares como la FLT3-DIT y las mutaciones del CEBPA.^(7,33)

Mutaciones IDH1/IDH2, TET 2 y DNMT3A

Constituyen mutaciones que le confieren pronóstico adverso a los pacientes con LMA, afectan las vías de señalización proliferativas, lo cual causa el crecimiento normal de células leucémicas. La incidencia de mutaciones en los genes IDH2, DNMT3A y TET2 aumenta con la edad y se asocian a alteraciones como FLT3-DIT.^(7,13,14) Las mutaciones en los genes TET 2 y DNMT3A son eventos tempranos de la leucemogénesis.⁽¹³⁾

Modalidades terapéuticas

El objetivo del tratamiento de la leucemia mieloide aguda es la obtención de la RC, a esta fase se le denomina inducción a la remisión; donde se define la RC cuando se logra la presencia de menos del 5 % de blastos en la MO, un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1000 \times 10^9 /L$ y de plaquetas $\geq 100 \times 10^9 /L$ en la SP, así como la ausencia de manifestaciones extramedulares características de leucemia.^(7,33)

Una vez lograda la RC, se deben eliminar elementos celulares malignos residuales no detectables morfológicamente, y se realiza la fase de pos remisión, que puede incluir quimioterapia intensiva y el TPH autólogo o alogénico.⁽⁷⁾

En el tratamiento de la leucemia mieloide aguda se debe diferenciar a los pacientes según la edad, superior o inferior a 60 años, y también se debe individualizar el tratamiento en función de factores pronósticos como son la citogenética y las alteraciones moleculares.^(7,28,29)

A continuación, será referido el tratamiento recomendado para los pacientes menores de 60 años

Tratamiento de inducción

Las recomendaciones publicadas en este grupo de pacientes, es la combinación de tres días de antraciclinas y siete días de citarabina, el mismo se conoce como esquema “3+7” y con éste, se alcanzan tasas de RC del 60 al 80 %.^(28,29,33)

Una de las antraciclinas que se sugiere y más utilizada en Cuba, es la daunorrubicina a las dosis de 45 a 60 mg/m² por tres días, más la citarabina en infusión intravenosa continua a 100 y 200 mg/m² durante siete días, estas dosis de antraciclinas se conocen como dosis estándar, pero recientemente reportes internacionales y nacionales sugieren la utilización de las altas dosis de antraciclinas, entre 80 a 100 mg/m² por tres días, asociado a la misma dosis de citarabina ya mencionada,^(29,34,35,36) como una posibilidad, para lograr RC más duraderas, aunque de manera general la SG de los pacientes es corta.^(34,35,36,37)

Tratamiento de posremisión

Una vez alcanzada la RC existen diferentes estrategias terapéuticas que incluyen: altas dosis de citarabina 3g/m² cada 12 horas por 3 días, por 3 a 4 ciclos. Con este esquema los pacientes más beneficiados son los que presentan LMA con t(8,21) o inv16 o los que tienen citogenética normal sin mutaciones del FLT3 y con mutación de NPM1 o CEBPA.⁽²⁸⁾

El TPH autólogo se considera una opción en pacientes con citogenética de buen pronóstico o pronóstico intermedio, pero no en aquellos con citogenética de mal pronóstico. La evolución posterior al trasplante es similar a la observada con el uso de quimioterapia pos remisión sin que mejore la SG.⁽⁷⁾

El TPH alogénico es la estrategia terapéutica asociada a menor riesgo de recaída, su beneficio es atribuible en parte, a la quimioterapia de acondicionamiento y al potente efecto injerto contra leucemia. Se considera el tratamiento de elección en pacientes con citogenética de mal pronóstico en primera RC, así mismo los pacientes con

citogenética normal y con alteraciones moleculares de mal pronóstico como las que afectan al gen FLT3, se pueden beneficiar de esta alternativa terapéutica.^(14,28)

Terapias personalizadas

Se utilizan en la fase de inducción y en la de pos remisión, en correspondencia con el pronóstico molecular del paciente, en ocasiones combinados con el esquema “3+7” y en correlación con la edad.^(35,38) Pero su mayor utilidad es en los esquemas de rescate o refractariedad de la enfermedad.^(35,38) Estas terapias personalizadas forman parte de ensayos clínicos con poca repercusión en la SG y SLE de los pacientes, sin dejar de mencionar el alto costo que ellos representan en el tratamiento.^(35,38)

En este grupo mencionamos: los agentes hipometilantes como la azacitidina o la decitabina en presencia de mutaciones como la TET2, IDH1 y WT1⁽³⁹⁾ los inhibidores de la TK como el midostaurin, activo en pacientes con mutaciones del FLT3⁽⁴⁰⁾ y el dasatinib que se utiliza en el 25-35% de los casos de LMA CBF y mutaciones del KIT, donde se obtienen remisiones cortas.^(38,41)

Otro grupo de fármacos van dirigidos a expresiones antigénicas como el CD33 y el CD200, en este caso se encuentran los anticuerpos monoclonales gemtuzumab ozogamicin que es un antiCD33.^(40,42,43) y el samalizumab que es un anticuerpo antiCD200 con utilización en pacientes que tienen mutaciones del gen de fusión RUNX1/RUNX1T1.⁽³⁸⁾

El CPX 351 (“*vyxeos nombre comercial*”) es una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina que combina ambas drogas con exposición prolongada a las mismas.^(40,44,45)

Existen terapias dirigidas a otros genes implicados en la enfermedad como: el venetoclax es un inhibidor antiapoptótico de la proteína BCL-2,⁽⁴⁰⁾ el enasidenib en los portadores de mutaciones en IDH2,^(35,40) el entospletinib cuando existen alteraciones del MLL^(7,35,40) y el pevonedistat en los pacientes con alteraciones de la p53.⁽³⁸⁾

No obstante, estos aparentes progresos registrados por la ciencia durante las últimas décadas, la LMA continúa representando un gran reto para la medicina moderna.

El conocimiento de todos estos factores hace posible determinar con mayor exactitud el pronóstico de cada paciente con LMA; lo que permite seleccionar la terapéutica adecuada para disminuir en lo posible las complicaciones, y recaídas, así como aumentar la supervivencia global.

Referencias bibliográficas

1. Almeida AL, Azevedo IC, Carvalho DP, Vitor AF, Santos VE, Ferreira MA. Clinical and epidemiological aspects of leukemias. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [acceso: 18/12/2019];33(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/511>
2. Virchow R. Weisses Blut. Neue Notizen aus Gebiete der Natur- und Heilkunde. 1845;36:11151-6.
3. Seufert W, Seufert WD. The recognition of leukemia as a systemic disease. J Hist Med Allied Sci. 1982;37: 4-50.
4. Virchow R. Die Leukämie. In: Virchow R, editor. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt: Meidinger;1856. p.190.
5. Ebstein W. Ueber die acute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsch Arch Klin Med. 1889;44:343.
6. Naegeli O. Über rothes Knochenmark und Myeloblasten. Deutsch Med Wochenschr. 1900;26:287.
7. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: William's Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill. 2021. p.2845-3017.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. National Cancer Institute. Bethesda, MD. [based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020] [acceso: 18/12/2019]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/
9. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia. 2017 [acceso: 12/06/2018]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>

10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 1.2017-February 24,2017.NCCN.org
11. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 Jan;71(1):7-33. DOI: <https://10.3322/caac.21654>
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. 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;374(23):2209-21.
14. Estey, EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2018; 93: 1267267-1291. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25214>
15. Repp R, Schaekel U, Helm G, Thiede C, Soucek S, Pascheberg U, et al. Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. Cytometry.2003; 53B:11-9.
16. Derolf AR, Björklund E, Mazur J, Björkholm M, Porwit A. Expression patterns of CD33 and CD15 predict outcome in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Lymph. 2008; 49:1279-91.
17. Haubner S, Perna F, Köhnke T, Schmidt C, Berman S, Augsberger C, et al. Coexpression profile of leukemic stem cell markers for combinatorial targeted therapy in AML. Leukemia. 2019;33(1):64-74.
18. Roshal M, Chien S, Othus M, Madera BL, Fang M, Appelbaum FR, et al. The proportion of CD34+CD38low or neg myeloblasts, but not side population frequency, predicts initial response to induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. Leukemia. 2013;27:728-31. DOI: <https://10.1038/leu.2012.217>
19. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Bené MCh, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party. Blood. 2018;131:1275-91.
20. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-52.

21. Di Bona E, Sartori R, Zambello R, Guercini N, Madeo D, Rodeghiero F. Prognostic significance of CD56 antigen expression in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2002; 87:250-6.
22. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378:1189-99.
23. Medinger M, Passweg JR. Acute myeloid leukaemia genomics. *Br J Haematol*. 2017; 179(4):530-42. DOI: <https://10.1111/bjh.14823>
24. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998; 92(7):2322-33.
25. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96(13):4075-83.
26. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-36..
27. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010; 115:453-74
28. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47.
29. Quintero Y, Concepción Y, Hernández C, Romero A, Macia I, Lam RM. Supervivencia de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados con altas dosis de antraciclinas. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2020;36(1):e1105.

30. McMahon CM, Ferng T, Canaani J, Wang ES, Morrissette JJD, Eastburn DJ, et al: Clonal selection with RAS pathway activation mediates secondary clinical resistance to selective FLT3 inhibition in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* 2019;9:1050-63.
31. Patel SS, Kuo FC, Gibson ChJ, Steensma DP, Soiffer RJ, Alyea EP, et al. High NPM1-mutant allele burden at diagnosis predicts unfavorable outcomes in the novo AML. *Blood.* 2018;131(25):2816-25. Disponible en <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-828467>.
32. Lagunas-Range FA, Pérez-Contreras VA, Cortés-Penagos C. FLT3, NPM1 y C/EBP α como marcadores de pronóstico en pacientes con leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex.* 2015;16:152-67.
33. Cerrano M, Passet M, Vasseur L, Hirsch P, Thomas X, Quentin S, et al. Prognostic Impact of Clonal Diversity in Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy (IC). *Blood.* 2019; 134(Supplement_1): 2700. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-127475>
34. Burnett AK, Russell NH, Hills RK. Higher daunorubicin exposure benefits FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Blood.* 2016;128(3):449-52. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-712091>
35. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood* 2020; 135(2):85-96. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001239>
36. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood.* 2015;125:3878-85
37. Quintero Y, Hernández C, Romero A, Concepción Y, Macia I, Llerena D et al. Incorporación de las altas dosis de antraciclina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del adulto. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2019[acceso: 18/12/2019]; 35(1): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/942>
38. Estey EH, Gale RP, Sekeres MA. New drug in AML: uses and abuses. *Leukemia.* 2018;32:1479-81. DOI: <https://10.1038/s41375-018-0168-Z>
39. Desoutter J, Gay J, Berthon C, Ades L, Gruson B, Geffroy S, et al. Molecular prognostic factors in acute myeloid leukemia receiving first-line therapy with azacitidine. *Leukemia.* 2016; 30:1416-8.

40. Wei AH, Tiong IS. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML. *Blood*. 2017; 130(23):2469-74
41. Paschka P, Schlenk RF, Weber D, Benner A, Bullinger L, Heuser M, et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia- results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia*. 2018;32:1621-30 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0129-6>
42. Olombel G, Guerin E, Guy J, Perrot JY, Dumezy F, Labarthe A, et al. The level of blast CD33 expression positively impacts the effect of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127:2157-60.
43. Walter RB. Investigational CD33-targeted therapeutics for acute myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(4):339-48.
44. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351(cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(26):2684-92
45. Nikanjam M, Capparelli EV, Lancet JE, Louie A, Schiller G. Persistent cytarabine and daunorubicin exposure after administration of novel liposomal formulation CPX-351: population pharmacokinetic assessment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(1):171-8.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Yamilé Quintero Sierra: Realizó aportaciones importantes a la concepción del artículo, búsqueda de bibliografía actualizada, redacción del borrador, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Carlos Hernández Padrón: Realizó aportaciones importantes a la idea de concebir el artículo, revisión crítica de su contenido intelectual y aprobación final de la versión que va a publicarse.

Yusleidy Concepción Fernández: Realizó aportaciones importantes en la revisión crítica del artículo y aprobación final de la versión que va a publicarse.