



Diagnóstico y tratamiento de las leucemias agudas

Guillermo Sanz

Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia

12

CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017

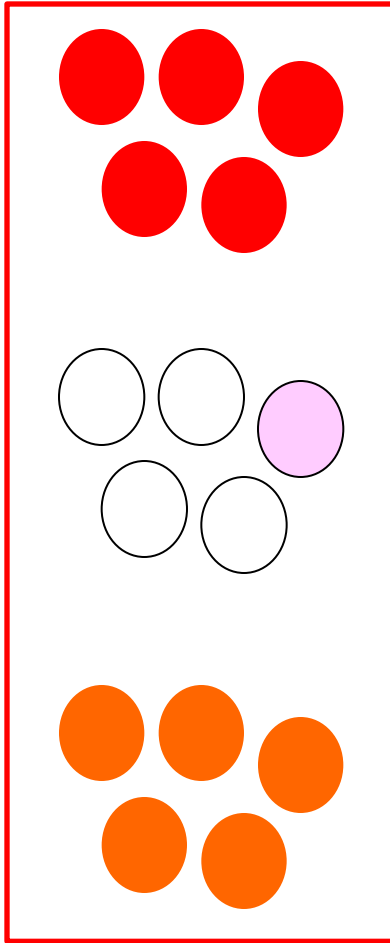
gepac
PACIENTES/
CÁNCER

Leucemias agudas

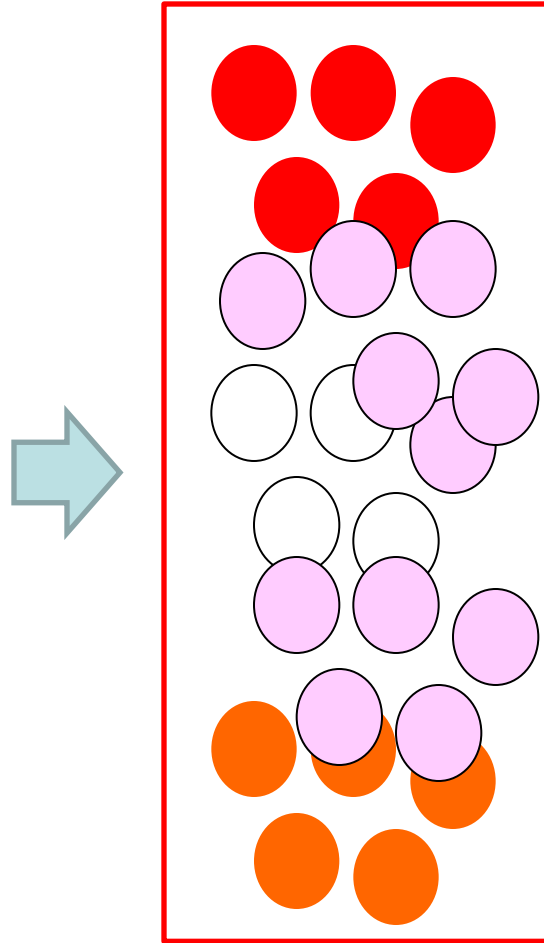
Definición

- **Neoplasia hematológica** caracterizada por la **proliferación** de un **clon** de **células inmaduras (blastos)** que **infiltran** la **médula ósea, la sangre periférica y otros órganos**, interfiriendo en la producción de células hematopoyéticas normales.
- La OMS establece el criterio de la presencia de **20 % de blastos en la médula ósea.**

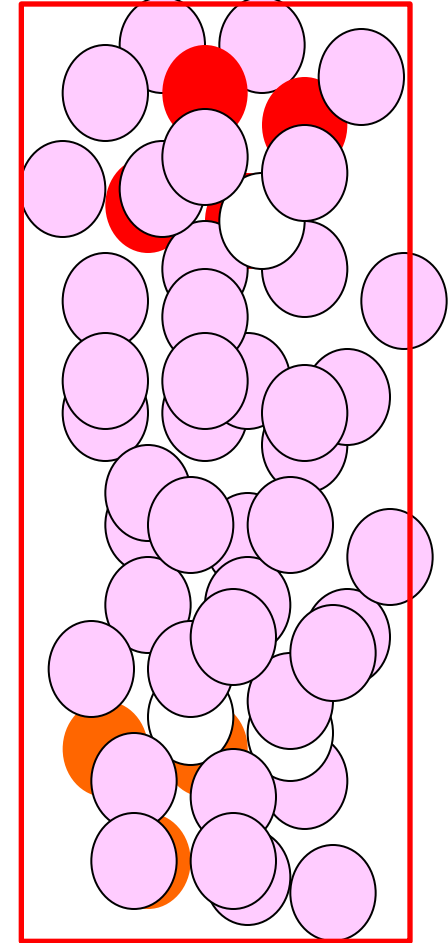
MO Normal



Expansión clonal



Fallo MO



Esquema de la hematopoyesis normal y leucemogénesis

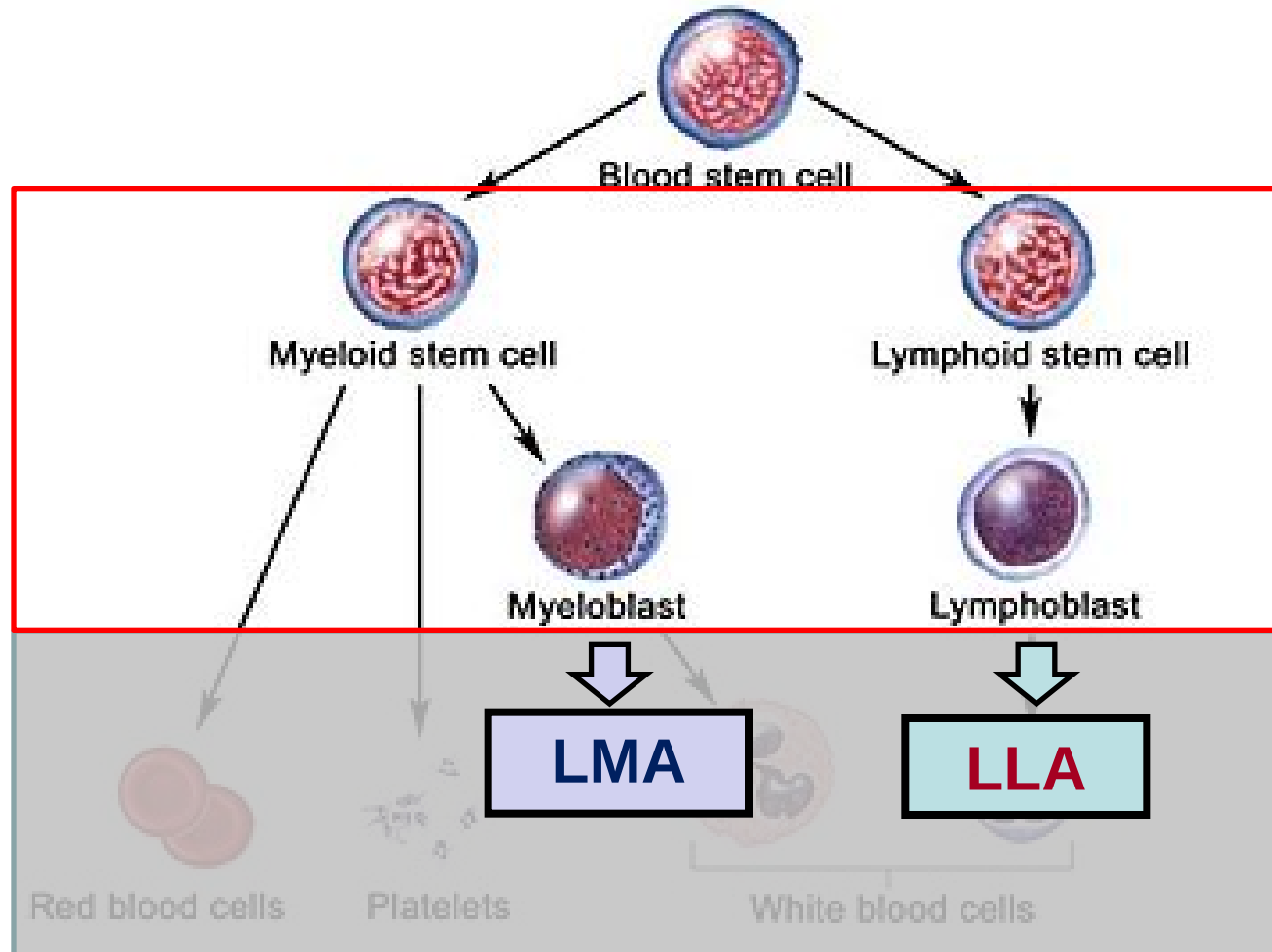
Cooperación entre mutaciones

•Mutaciones clase I

- Bloqueo en diferenciación
- Apoptosis afectada

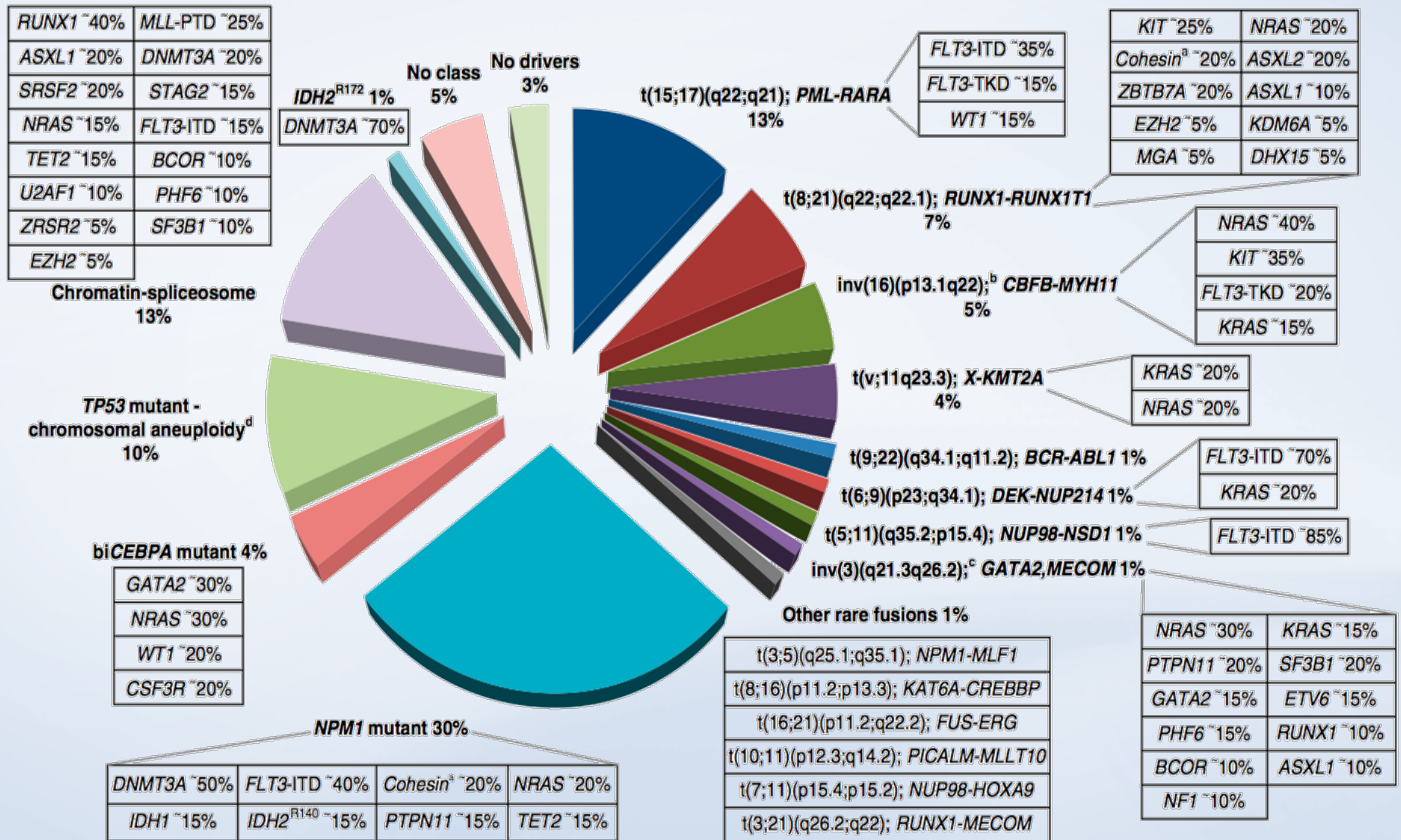
•Mutaciones clase II

- Ventaja proliferativa y en supervivencia



Leucemias agudas

Heterogeneidad genética en LMA



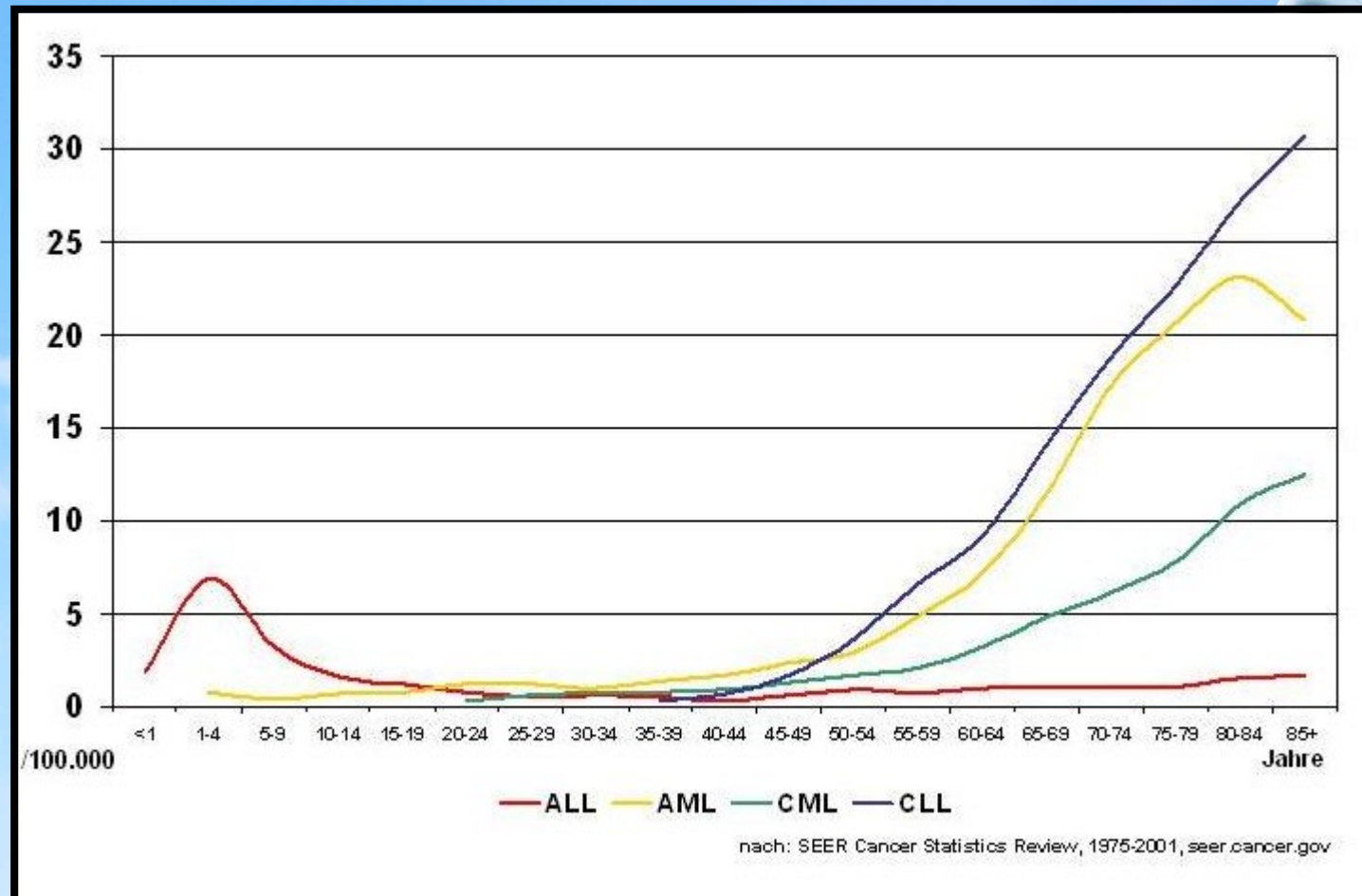
Leucemias agudas

Epidemiología

- Incidencia: 2 – 3 casos por 100.000 personas y año.
- Incremento de las leucemias agudas secundarias:
 - Mayor incidencia de síndromes mielodisplásicos.
 - Mayor supervivencia de otras neoplasias.
- Constituyen las neoplasias más frecuentes en la infancia (30%).

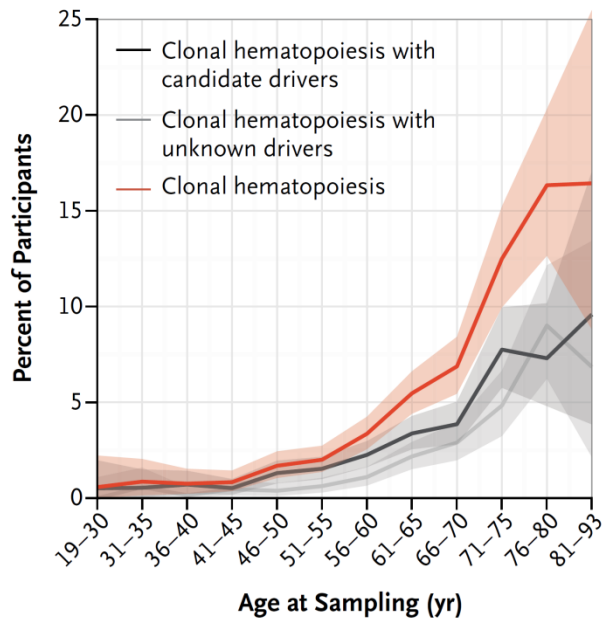
Leucemias agudas

Distribución por edad (SEER NCI - USA)

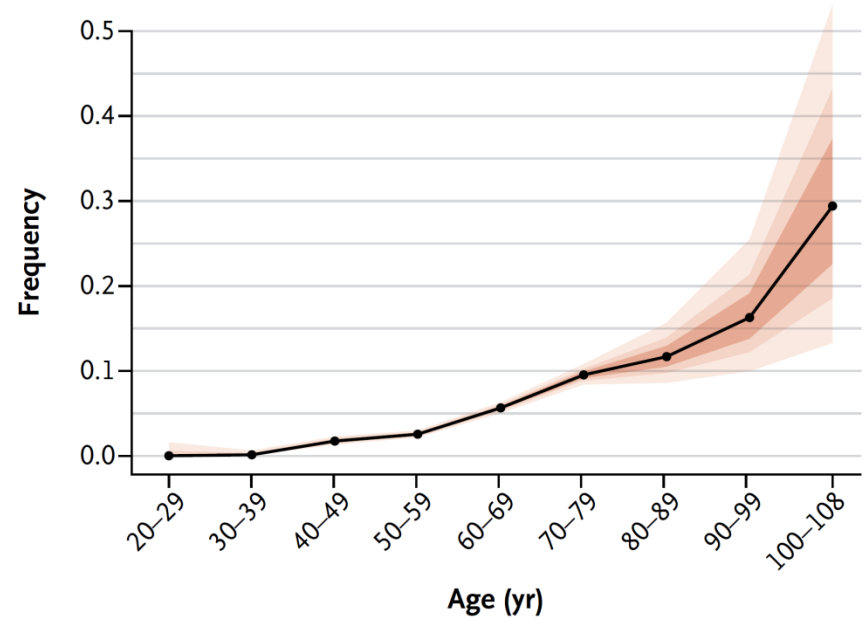


Hematopoyesis clonal en personas aparentemente normales

Se asocia a la edad



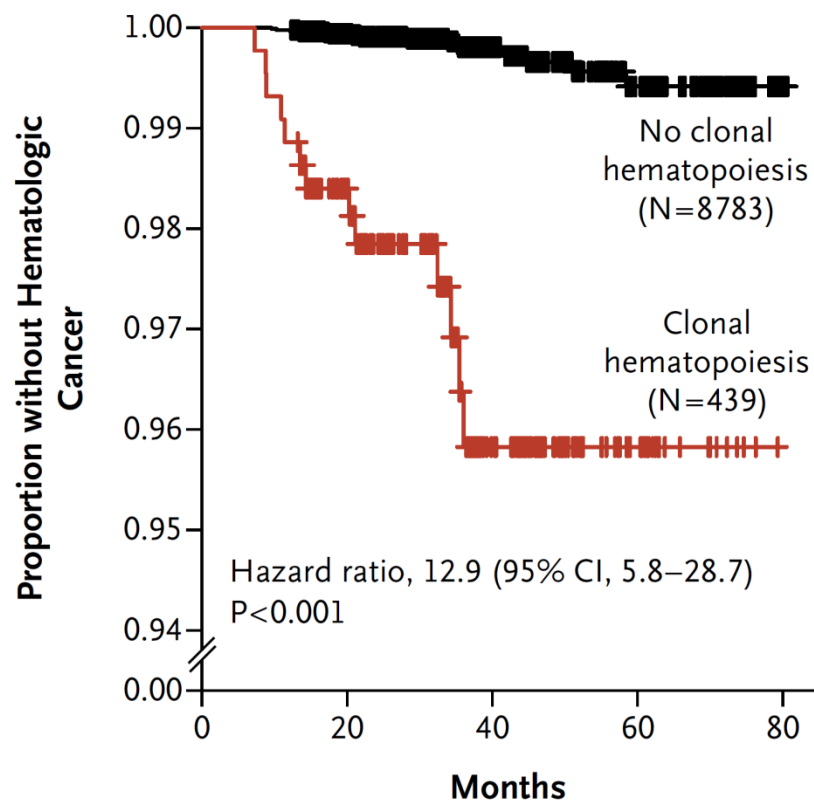
Genovese G, et. al. *N Engl J Med* 2014;371:2477-87.



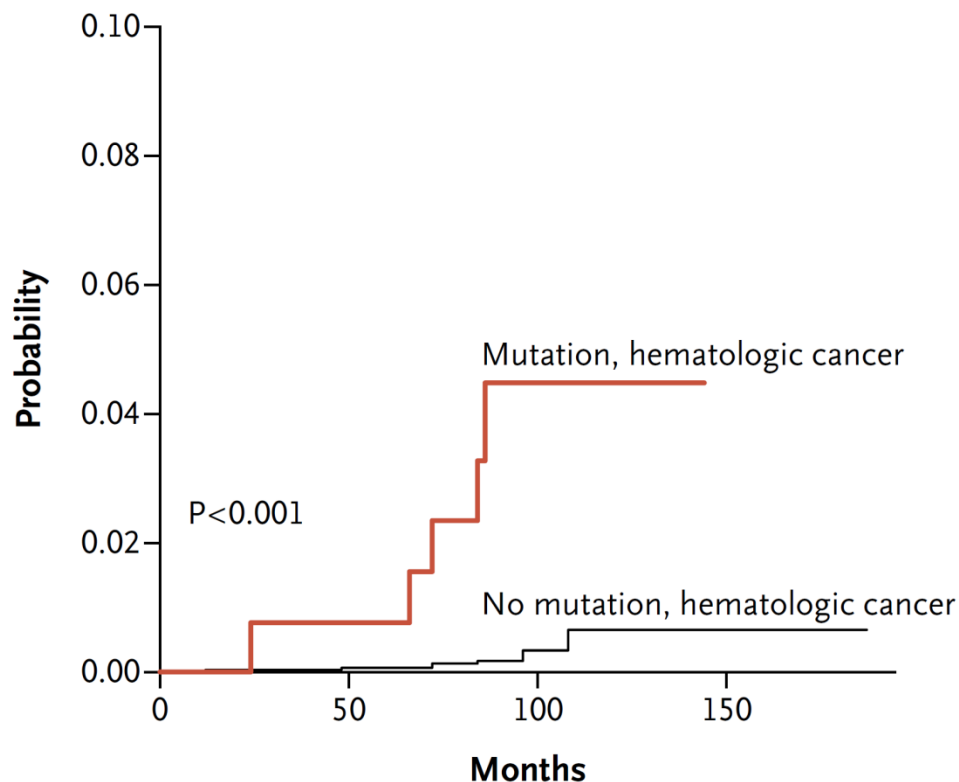
Jaiswal S, et. al. *N Engl J Med* 2014;371:2488-98.

Hematopoyesis clonal en personas aparentemente normales

Aumenta el riesgo de neoplasia hematológica



Genovese G, et. al. *N Engl J Med* 2014;371:2477-87.



Jaiswal S, et. al. *N Engl J Med* 2014;371:2488-98.

Leucemias agudas

Etiología

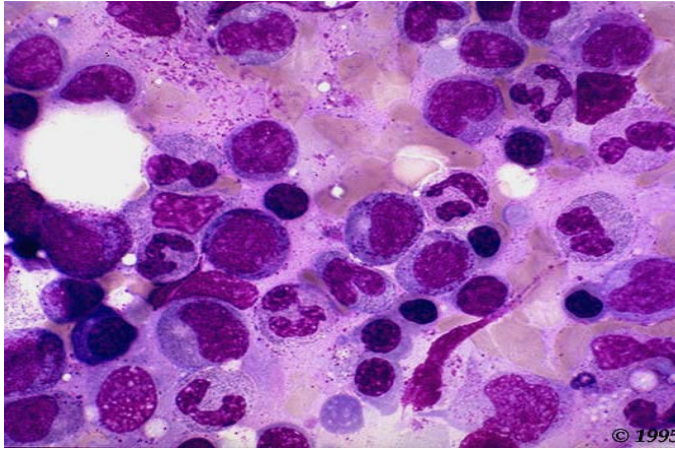
- Idiopáticas (la mayoría)
- Enfermedades hematológicas asociadas: SMD, SMPC, HPN...
- Productos químicos, fármacos (quimioterapia antineoplásica) y radiaciones ionizantes (¿productos biológicos?)
- Enfermedades genéticas/hereditarias
 - Cromosomopatías: S. Down, Klinefelter, anemia de Fanconi...
 - Inmunodeficiencias: Agammaglobulinemias, S. Wiskott-Aldrich...
- Virus: HTLV-I, VEB, HIV

Leucemias agudas

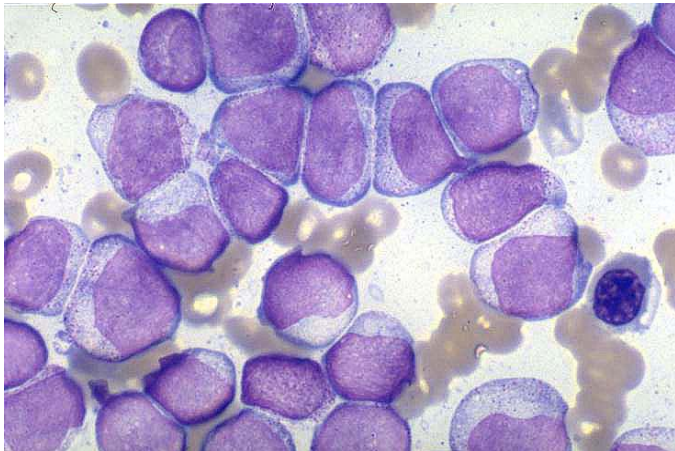
Manifestaciones clínicas

- Proliferación de células leucémicas en médula ósea, sangre periférica y otros tejidos.
- Insuficiencia medular
- Síndrome constitucional
- Usualmente corta duración de los síntomas

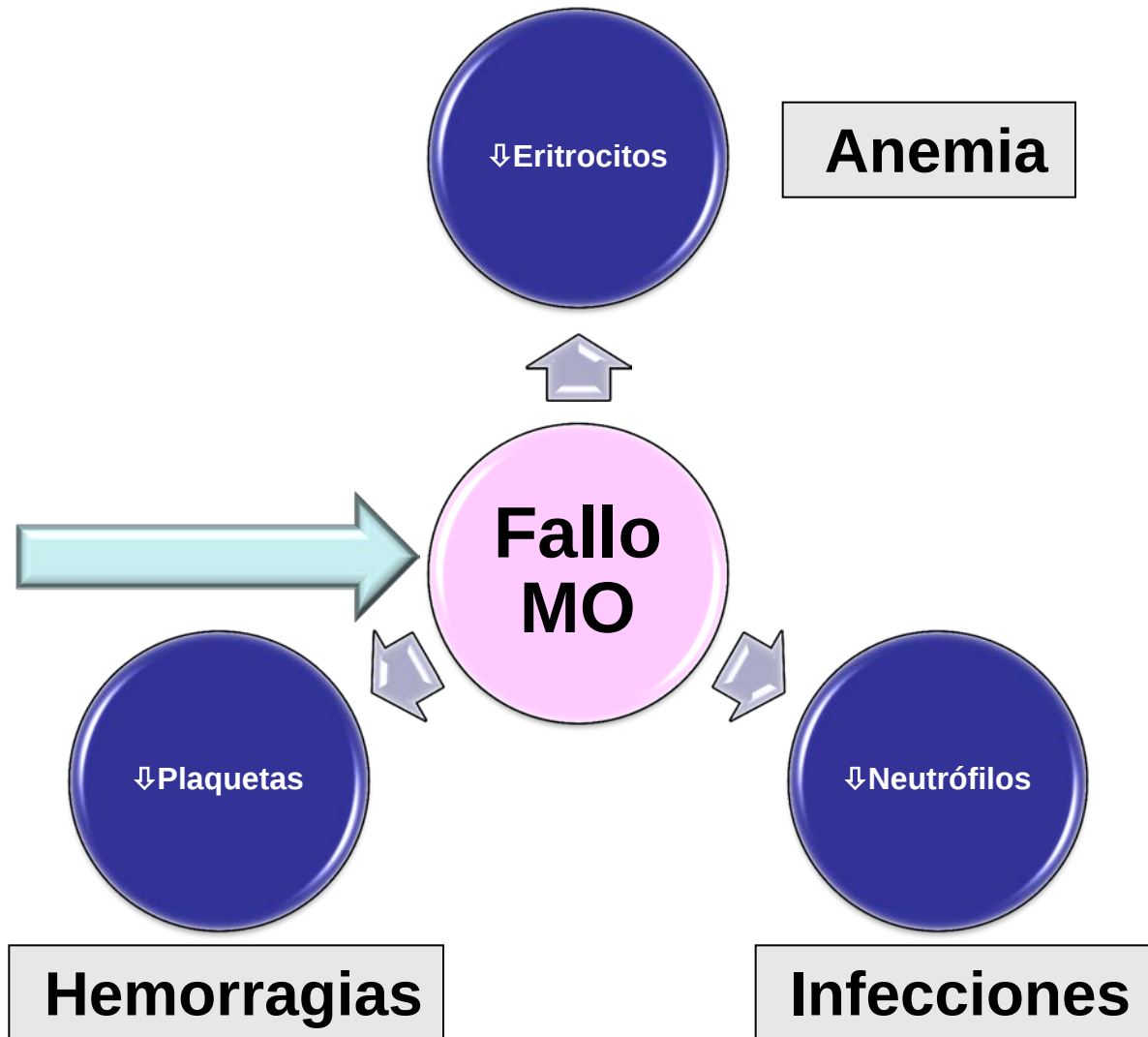
Consecuencias del fallo de la médula ósea



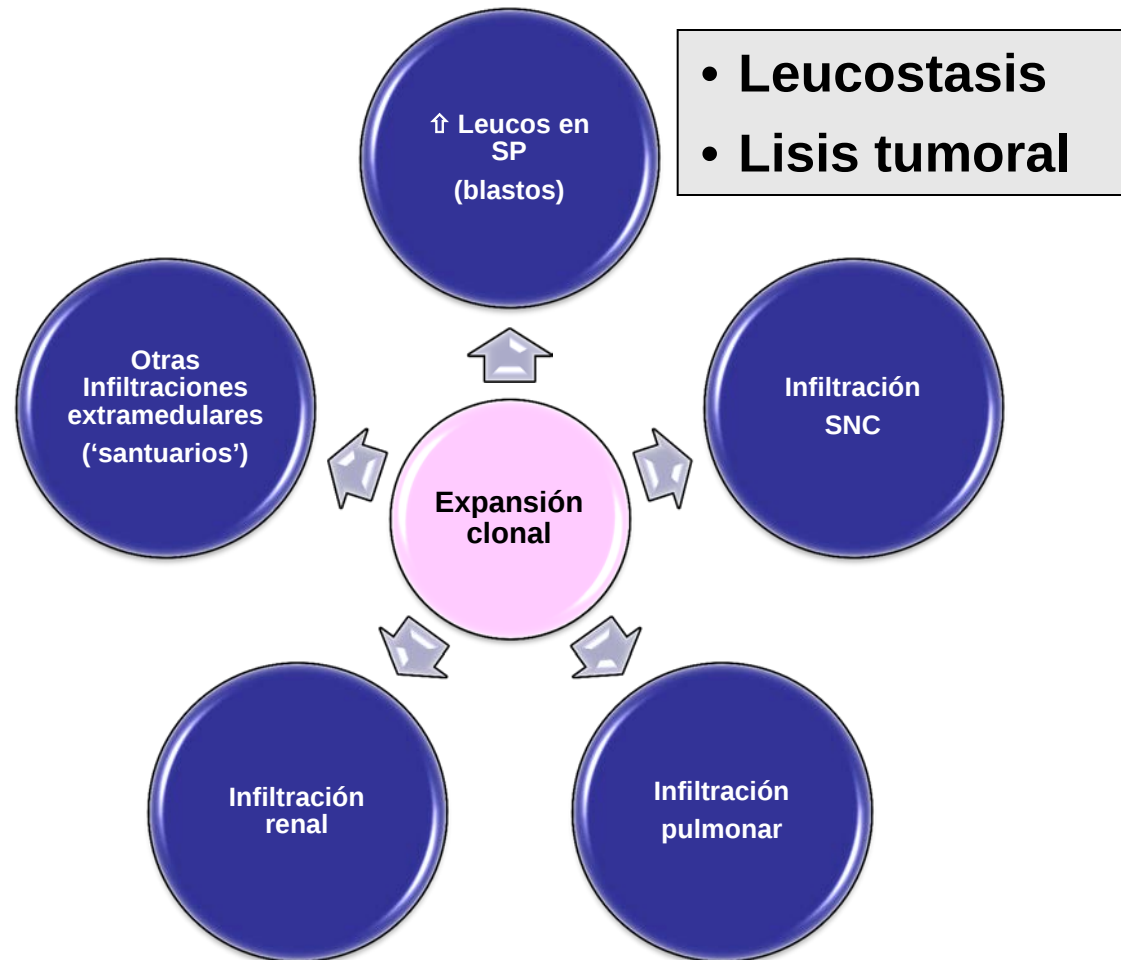
Médula ósea normal



Leucemia aguda



Consecuencias de la expansión extramedular de la leucemia



Leucemias agudas

Leucocitosis → Leucostasis

- Acumulación de blastos en la microcirculación provocando daño endotelial e hipoperfusión tisular.
- Liberación de citocinas y agregación celular
- Órganos diana:
 - Pulmón: Hipoxemia, infiltrados pulmonares
 - SNC: cefaleas, somnolencia, trastornos visuales, coma...
- Evento final: Hemorragia
- Riesgo elevado con leucocitos $>100 \times 10^9/L$

Leucemias agudas

Proliferación células leucémicas

- Invasión medular y expansión: Dolores óseos
- Leucocitosis
- Infiltración de tejidos:
 - Organomegalias (hígado, bazo, ganglios linfáticos...)
 - Hipertofia gingival
 - SNC y testículo
 - Tumores en cualquier localización: cloromas o sarcomas granulocíticos

Leucemias agudas

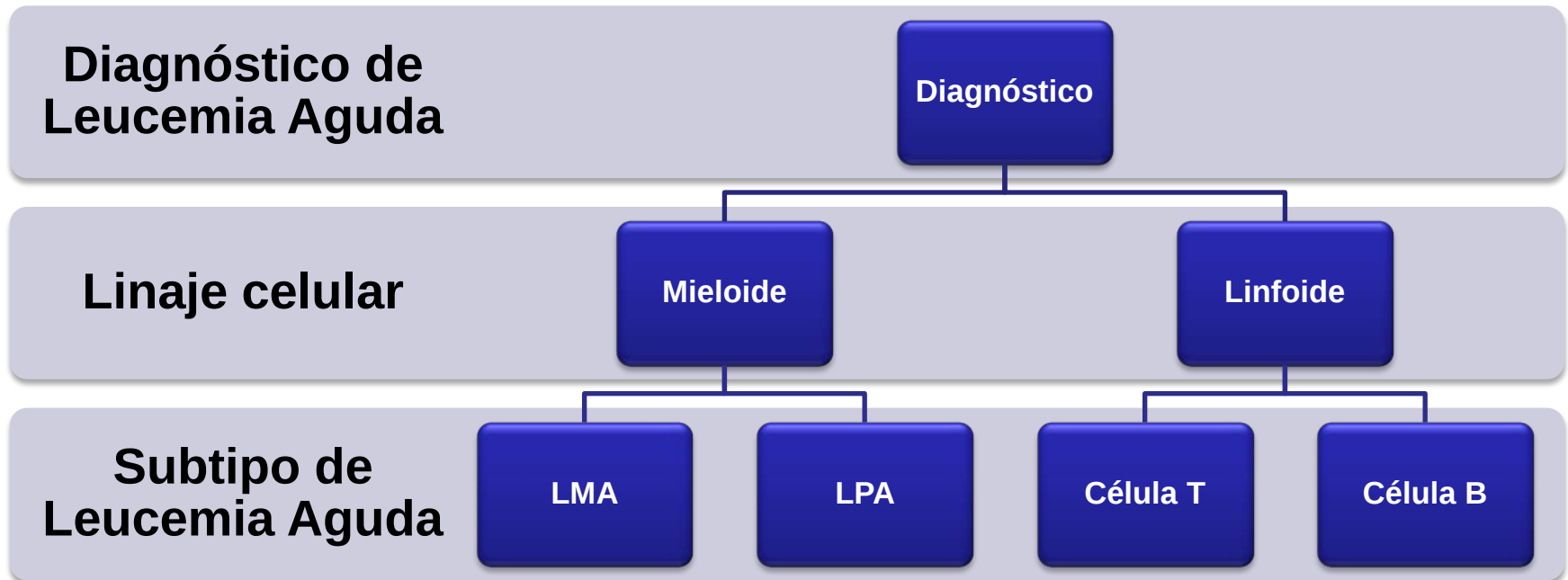
Infiltración en SNC

- Incidencia:
 - En LLA: <5% en niños y 15% en adultos.
 - En LMA: más rara (monoblásticas, hiperleucocitarias, promielocítica...)
- Con frecuencia es asintomática
- Síntomas
 - Hipertensión intracraneal
 - Afectación de pares craneales
- Santuario farmacológico (estrategia específica de tratamiento)

Leucemias Agudas

Evaluación pretratamiento – Diagnóstico

Manifestaciones clínicas de insuficiencia medular y/o infiltración extramedular

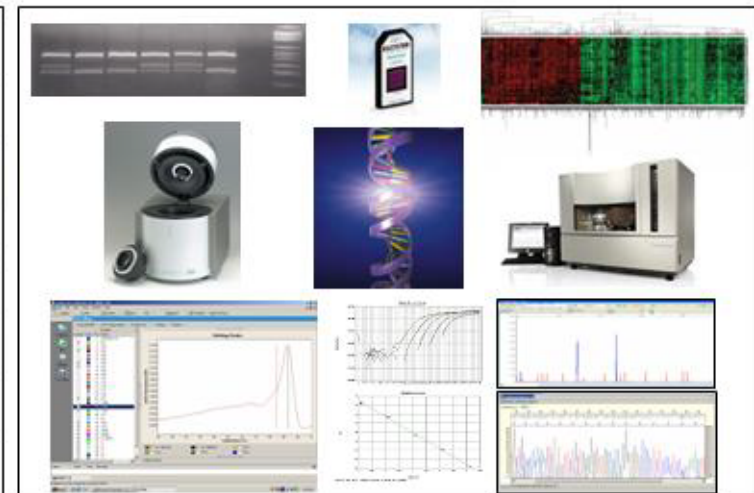
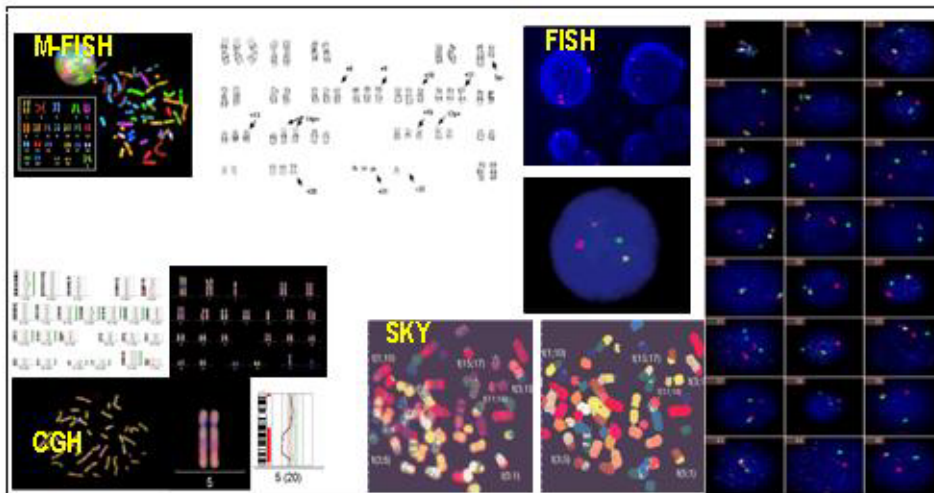
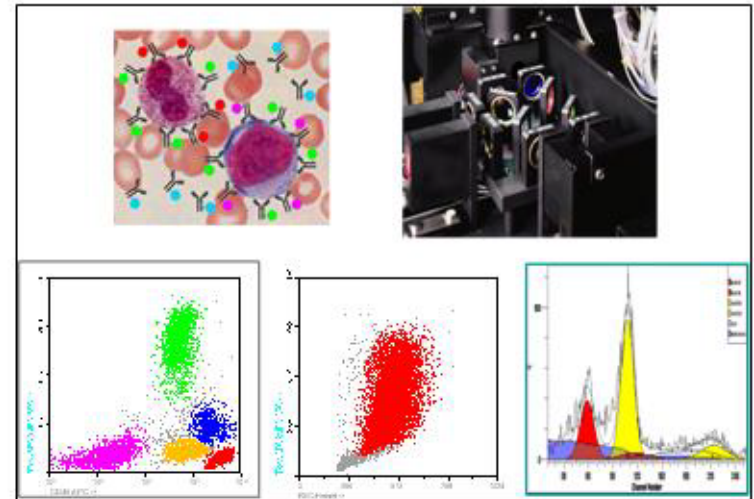
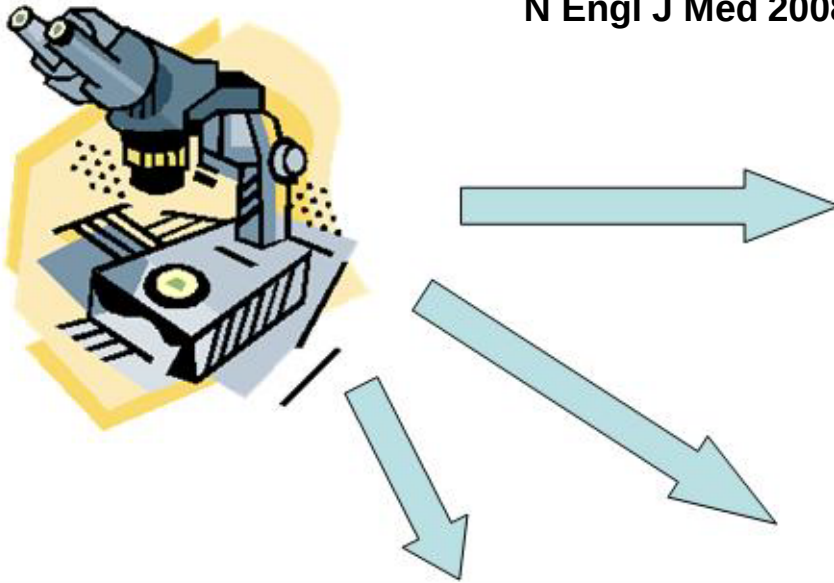


Subclasificación según factores adicionales de riesgo

Diagnosis and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia — The Art of Distinction

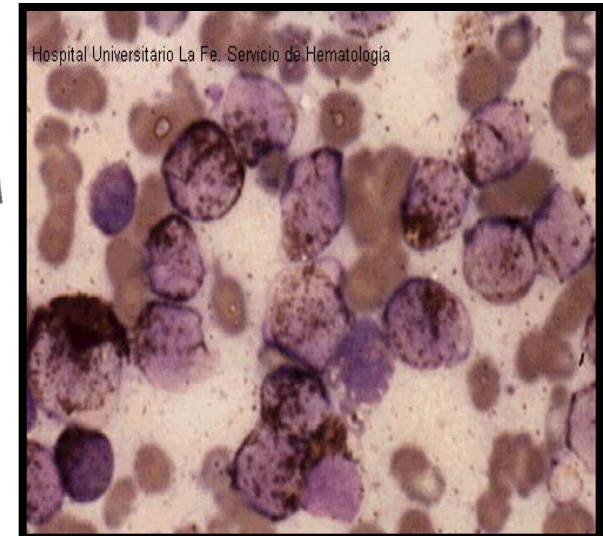
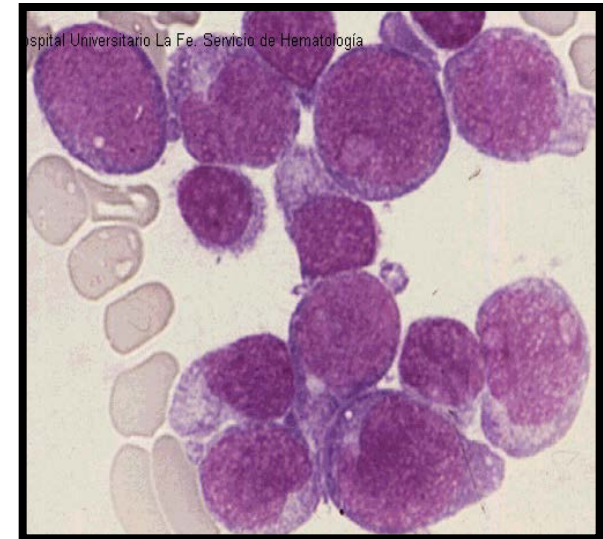
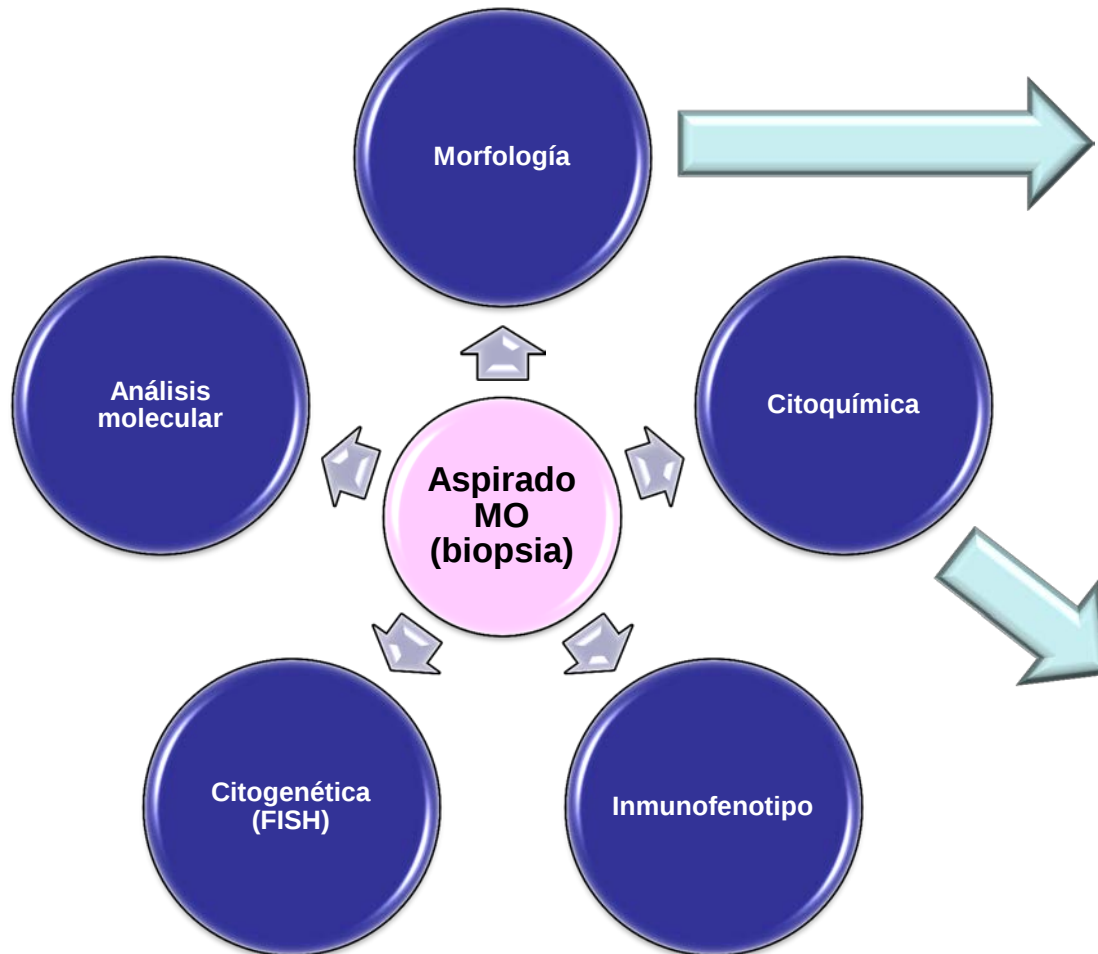
Bob Löwenberg, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2008;358:1960-1962



Leucemias Agudas

Evaluación pretratamiento – Diagnóstico



Leucemias Agudas

Evaluación pretratamiento – Diagnóstico

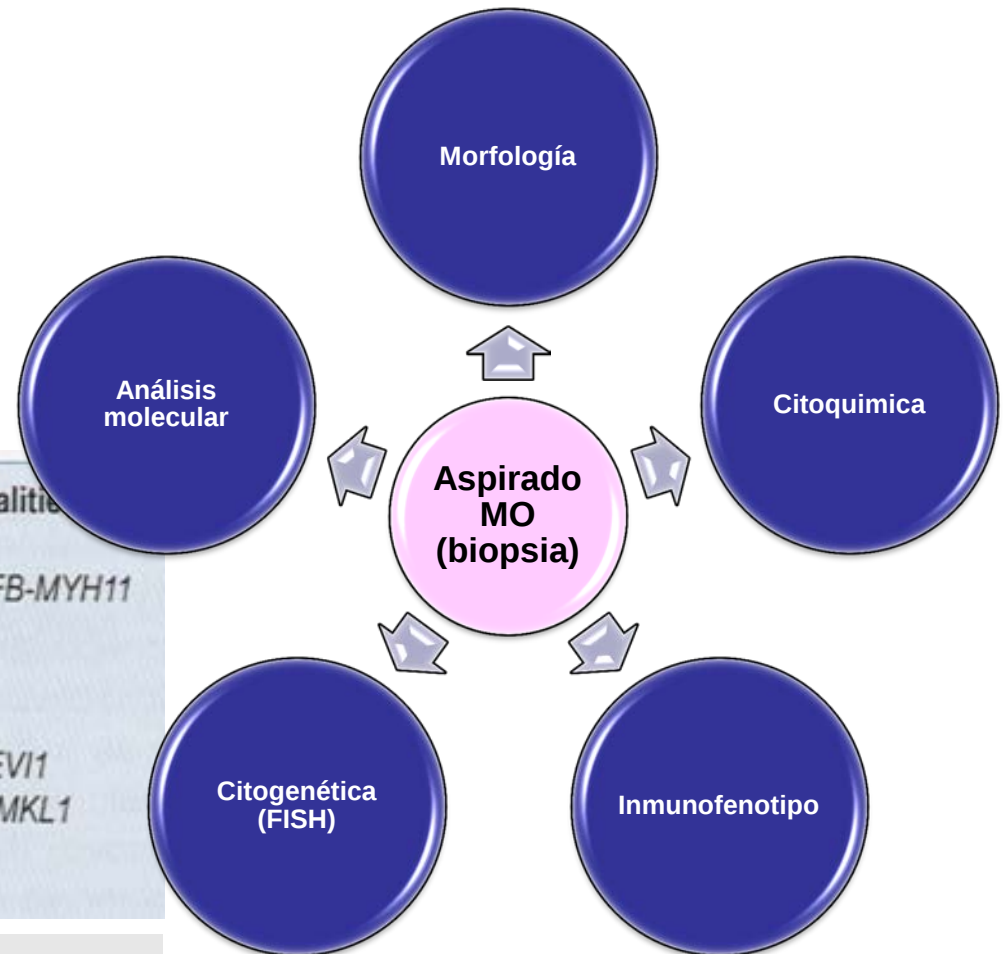
World Health Organization (WHO) Classification (2008)

Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities

AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
Provisional entity: AML with mutated *NPM1*
Provisional entity: AML with mutated *CEBPA*

Acute lymphoblastic leukemia

ALL with t(9;22), *BCR-ABL*
ALL with 11q23 rearrangements



Leucemias agudas

Clasificación

Factores de valor pronóstico

Leucemia linfoblástica aguda

Clasificación (1)

- **Morfológica (FAB):** L1, L2 y L3
- **Inmunológica**
 - Precursores B: Pro-B, común, pre-B y B madura.
 - Precursores T: Pro-T, pre-T, T cortical y T madura.

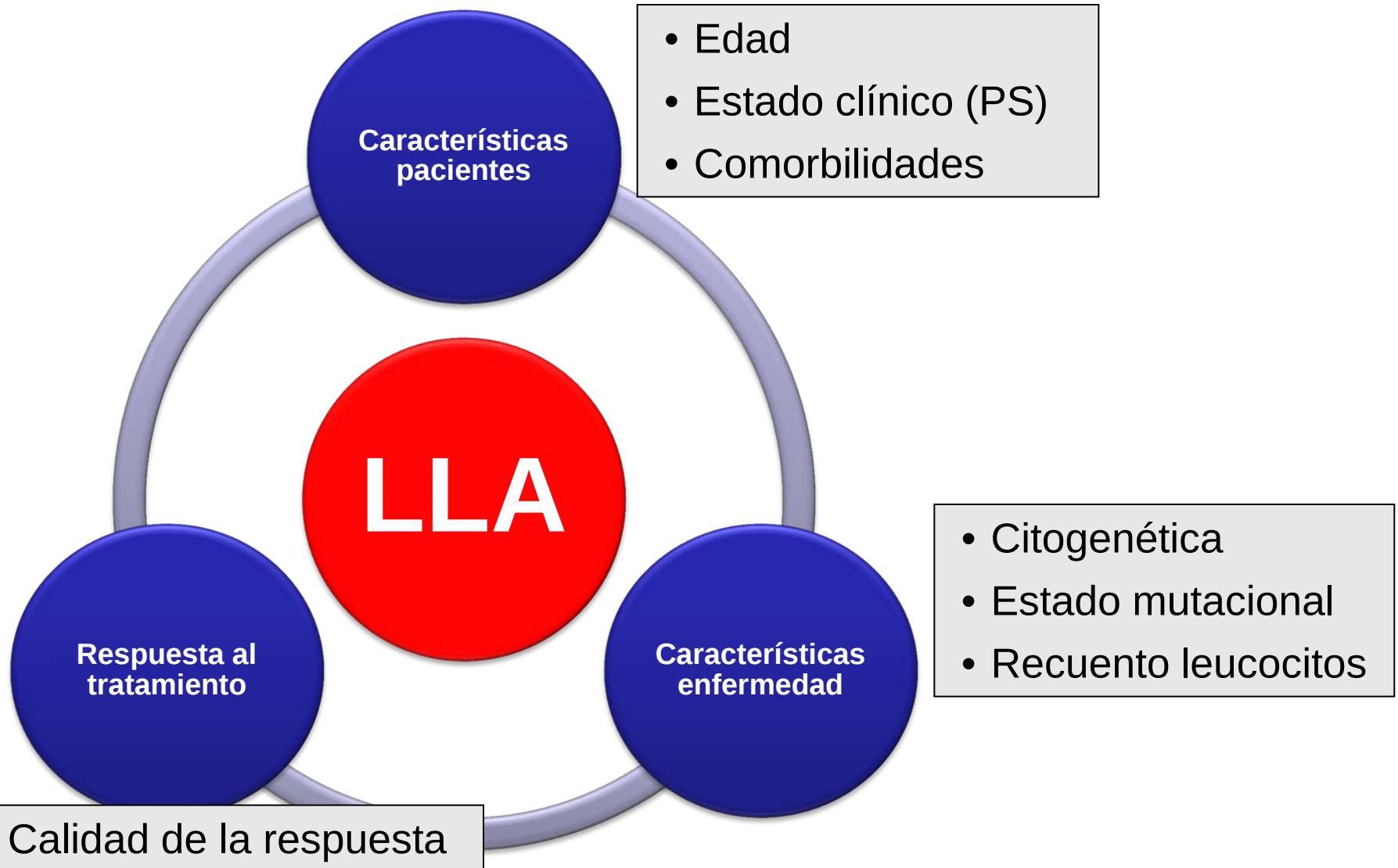
Leucemia linfoblástica aguda

Clasificación (2)

- **Citogenética y molecular:**
 - Línea B
 - Participación c-MYC: t(8;14), t(2;8) y t(8;22) asociadas a Burkitt
 - BCR/ABL: t(9;22)
 - MLL: región 11q23
 - TEL/AML1: t(12;21)
 - Línea T: peor caracterizado y menor repercusión clínica

Leucemia Linfoblástica Aguda

Factores pronósticos relevantes



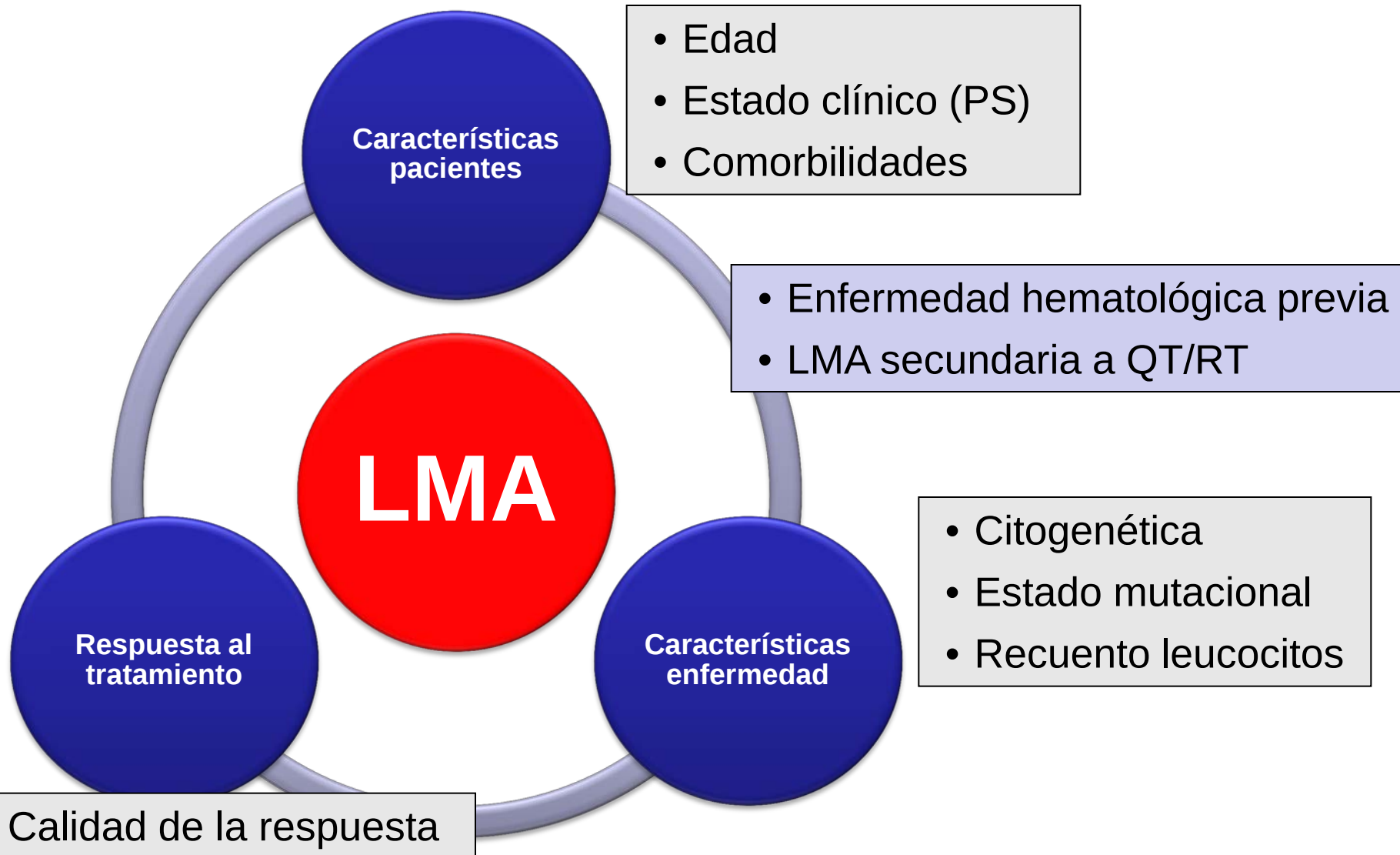
Leucemia mieloblástica aguda

Clasificación de la OMS (1)

- LMA con translocaciones recurrentes
- LMA con displasia multilineal
- LMA y SMD relacionados con QT previa
- LMA no categorizadas
- LA con ambigüedad de línea

Leucemia Mieloblástica Aguda

Factores pronósticos relevantes

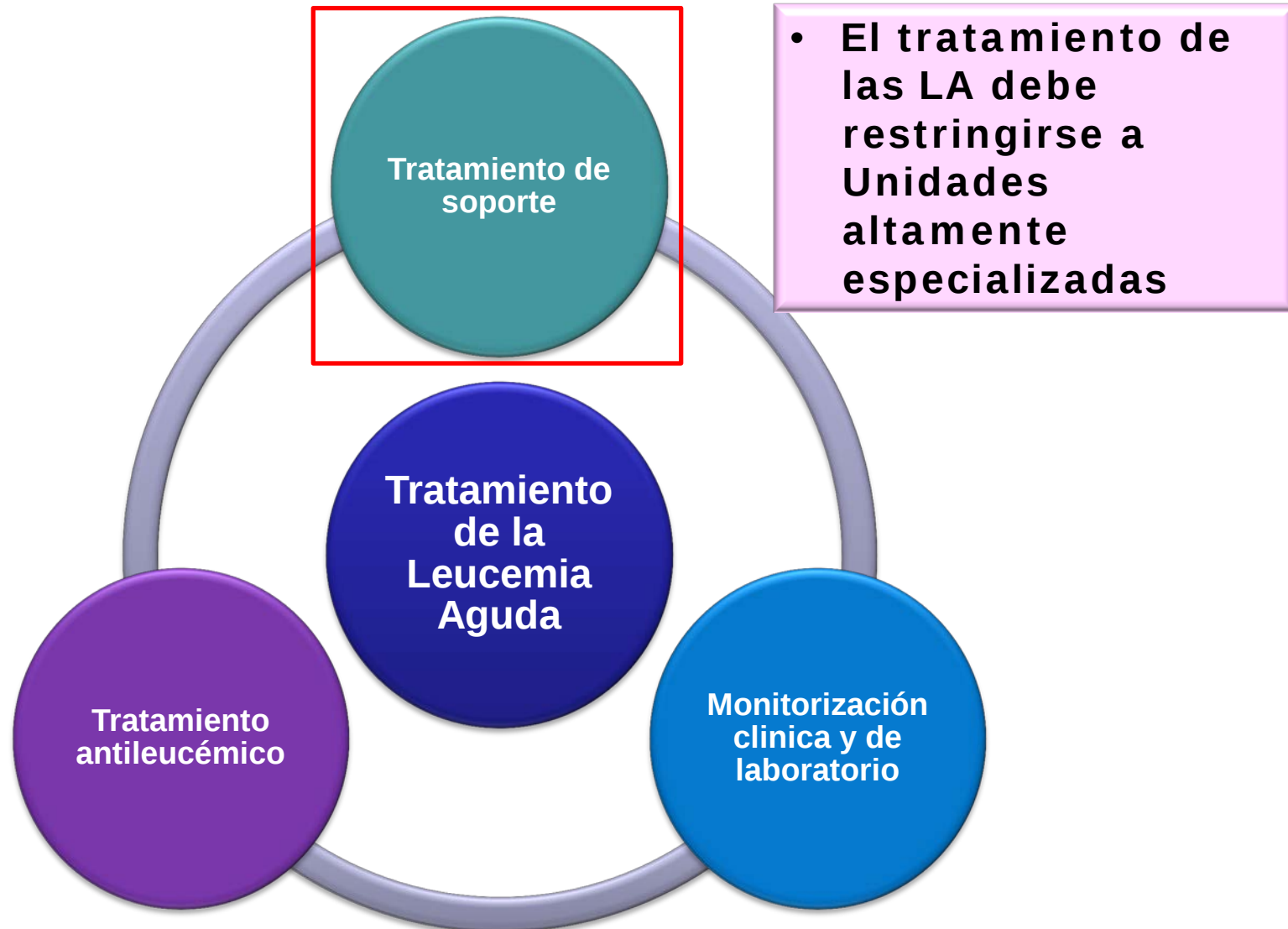


Leucemias agudas

Tratamiento

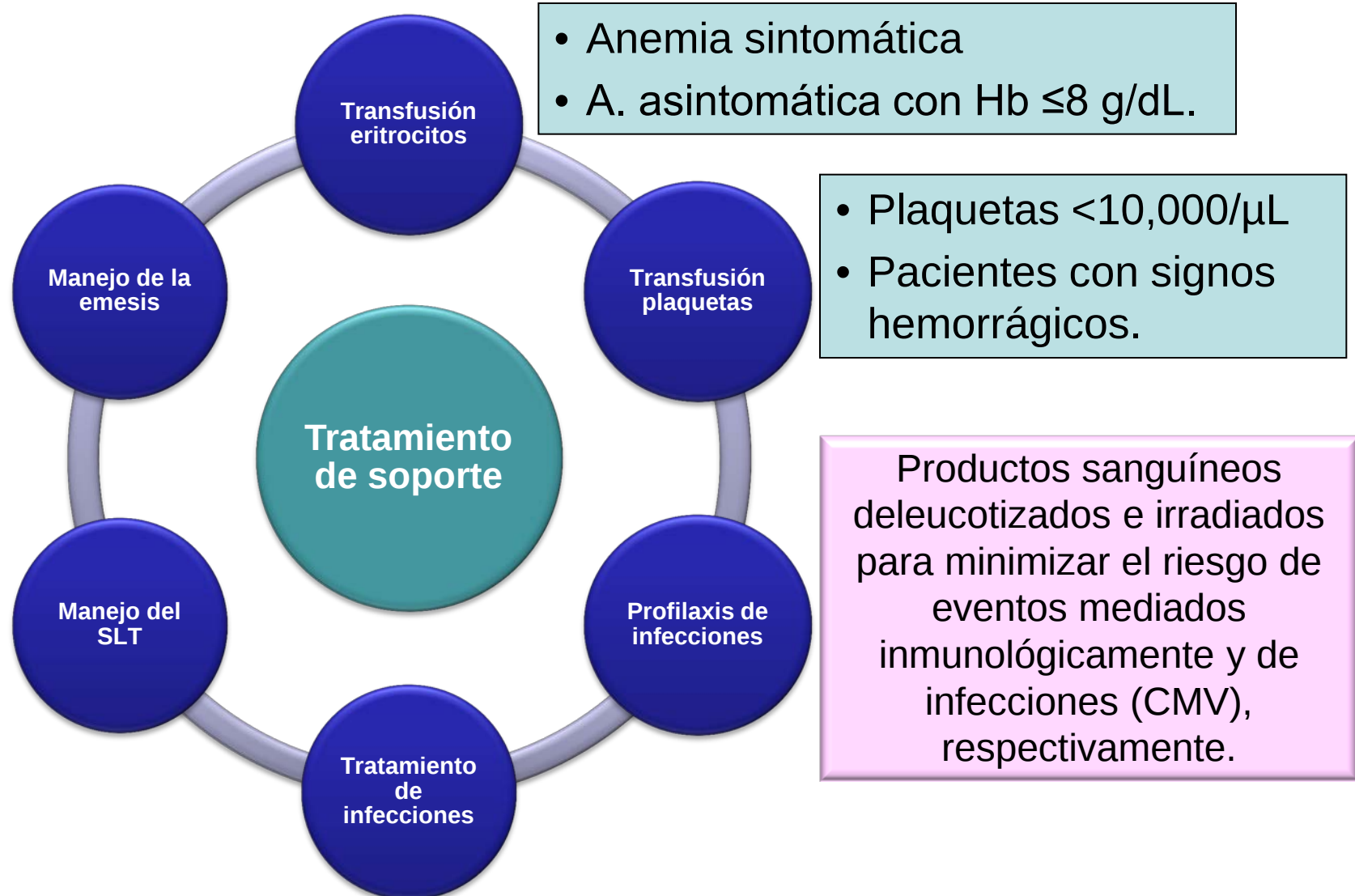
Tratamiento de las Leucemias Agudas

Pilares del tratamiento de las leucemias



Tratamiento de las Leucemias Agudas

Tratamiento de soporte



Tratamiento de las Leucemias Agudas

Tratamiento de soporte



Tratamiento de las Leucemias Agudas

Tratamiento de soporte

- Profilaxis anti-emética con antagonistas del receptor de la serotonina 5-HT₃ (ondansetron, granisetron)

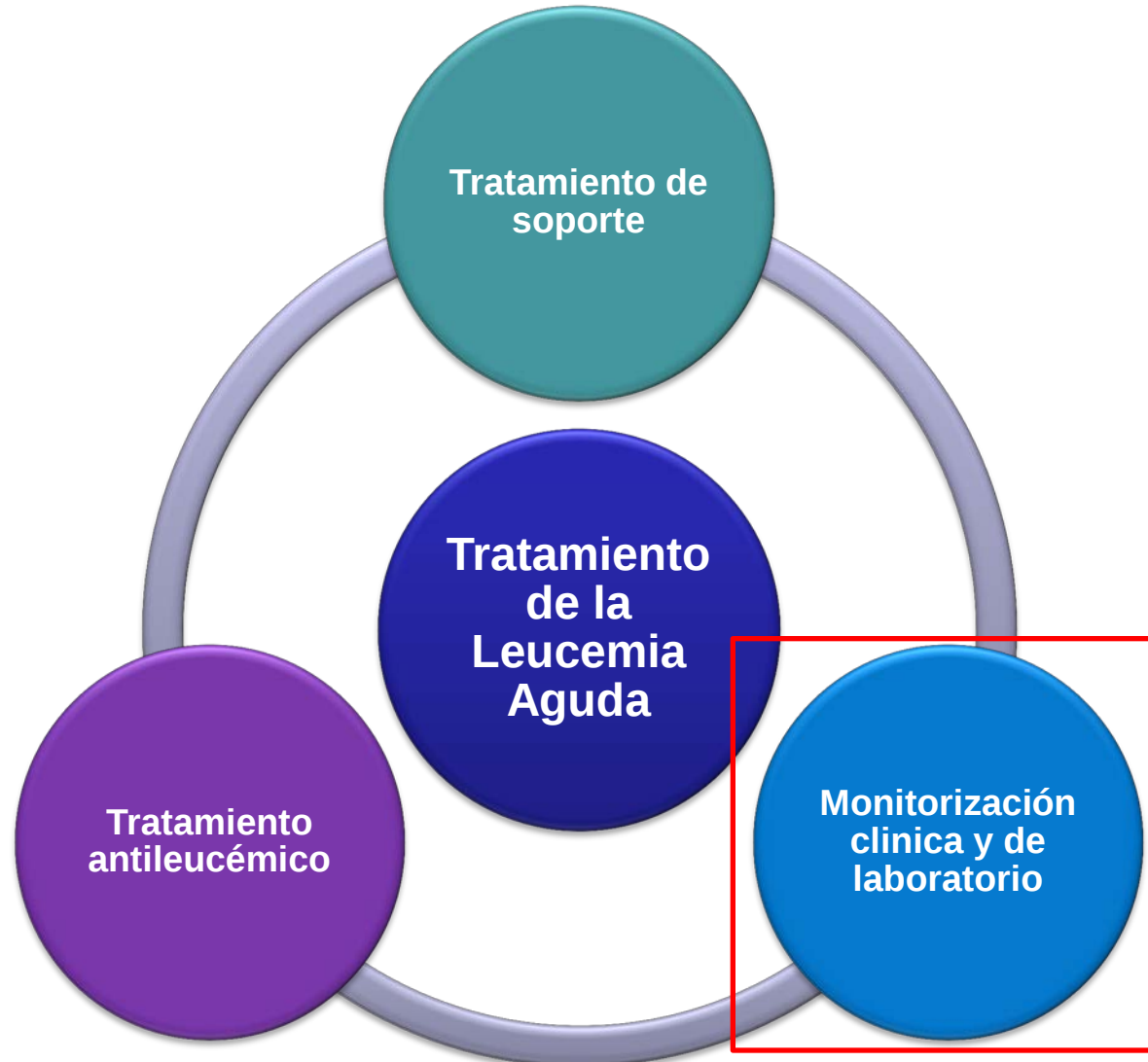
- Hidratación agresiva IV
- Rasburicasa, alopurinol
- Corrección de alteraciones de electrolitos

**Especialmente en hiperleucocitosis
y LLA-L3 tipo Burkitt**



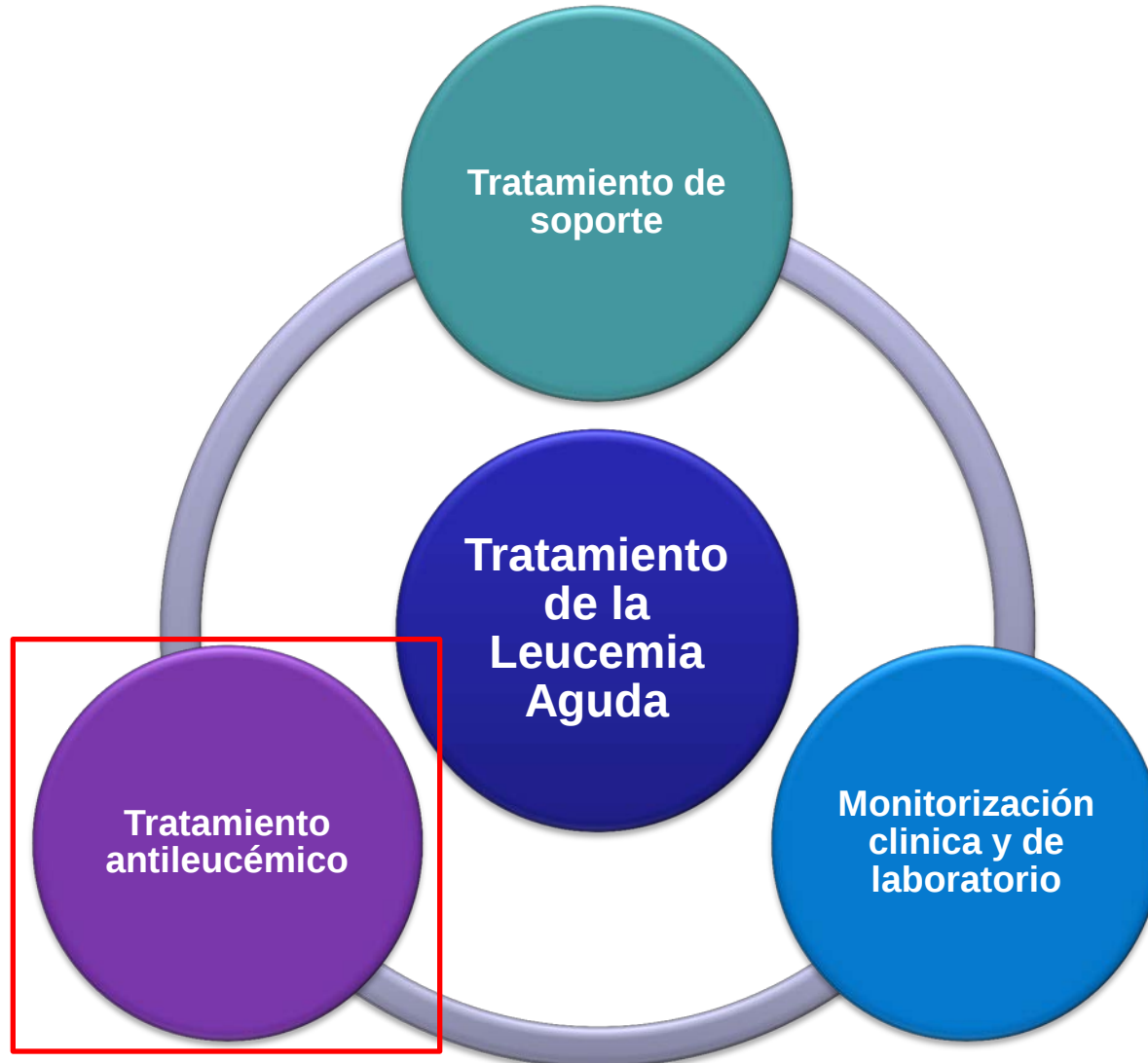
Tratamiento de las Leucemias Agudas

Pilares del tratamiento de las leucemias



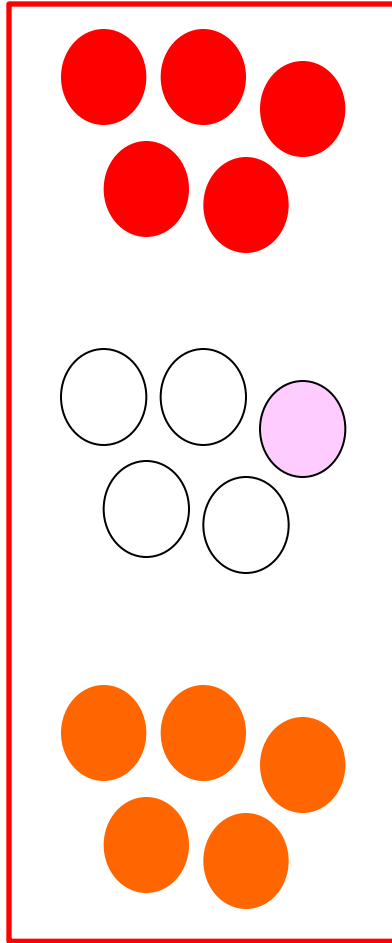
Tratamiento de las Leucemias Agudas

Pilares del tratamiento de las leucemias

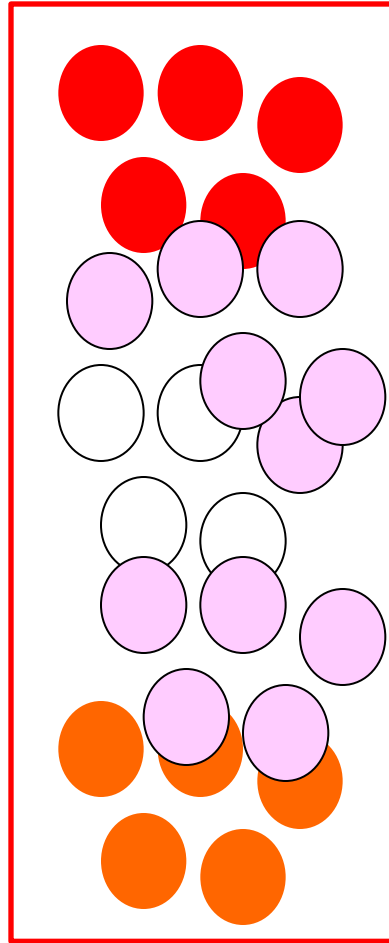


Objetivo del Tratamiento de Inducción

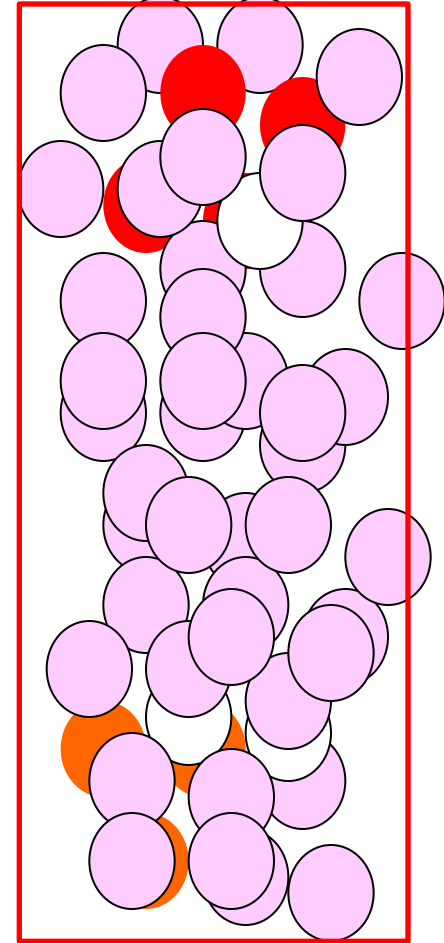
Remisión
completa



Cito-
reducción



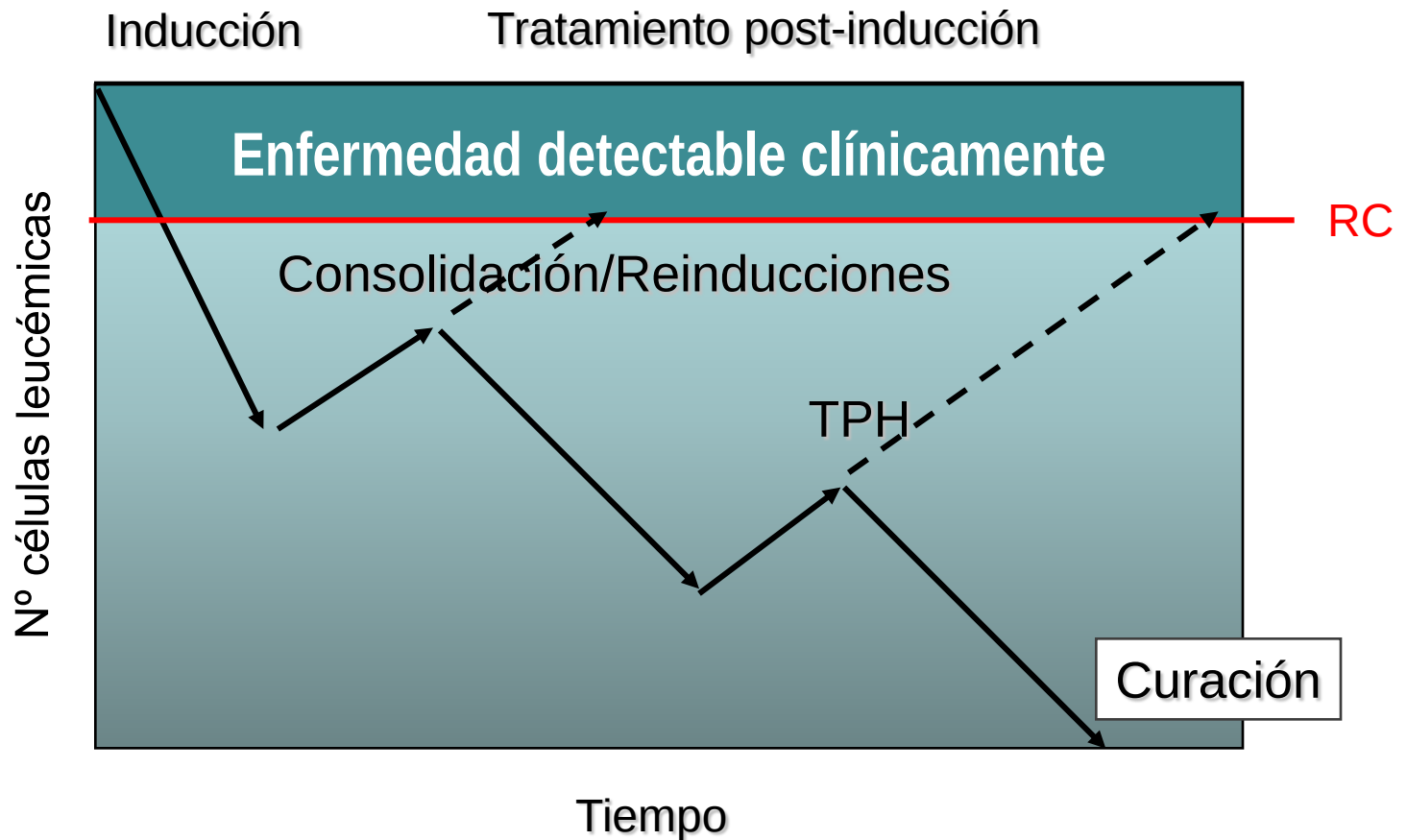
Infiltración
MO



- **MO:** < 5% blastos
- **SP:** recuperación de recuentos sanguíneos

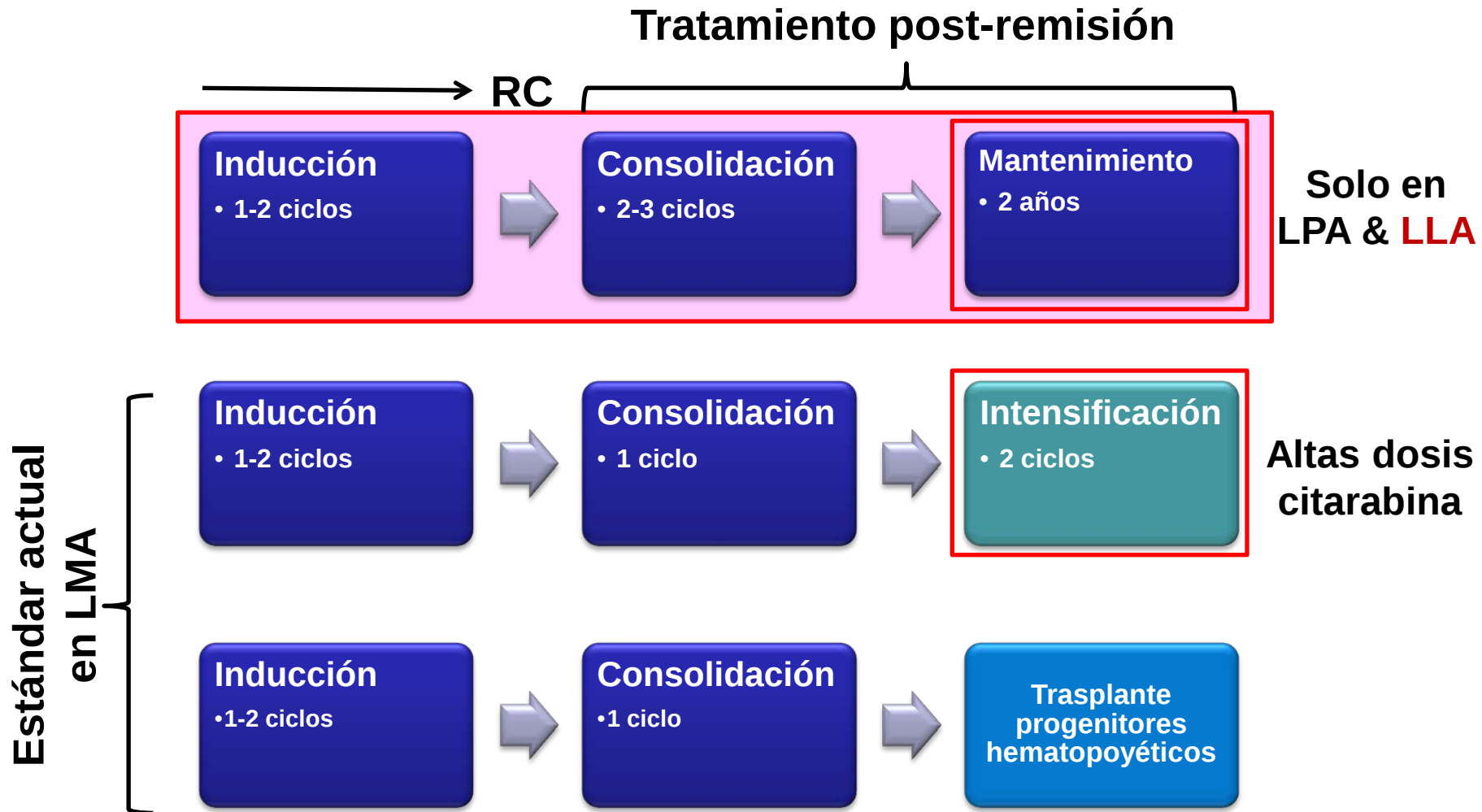
Leucemias agudas

Principios generales del tratamiento



Tratamiento de la Leucemia Aguda

Fases del tratamiento

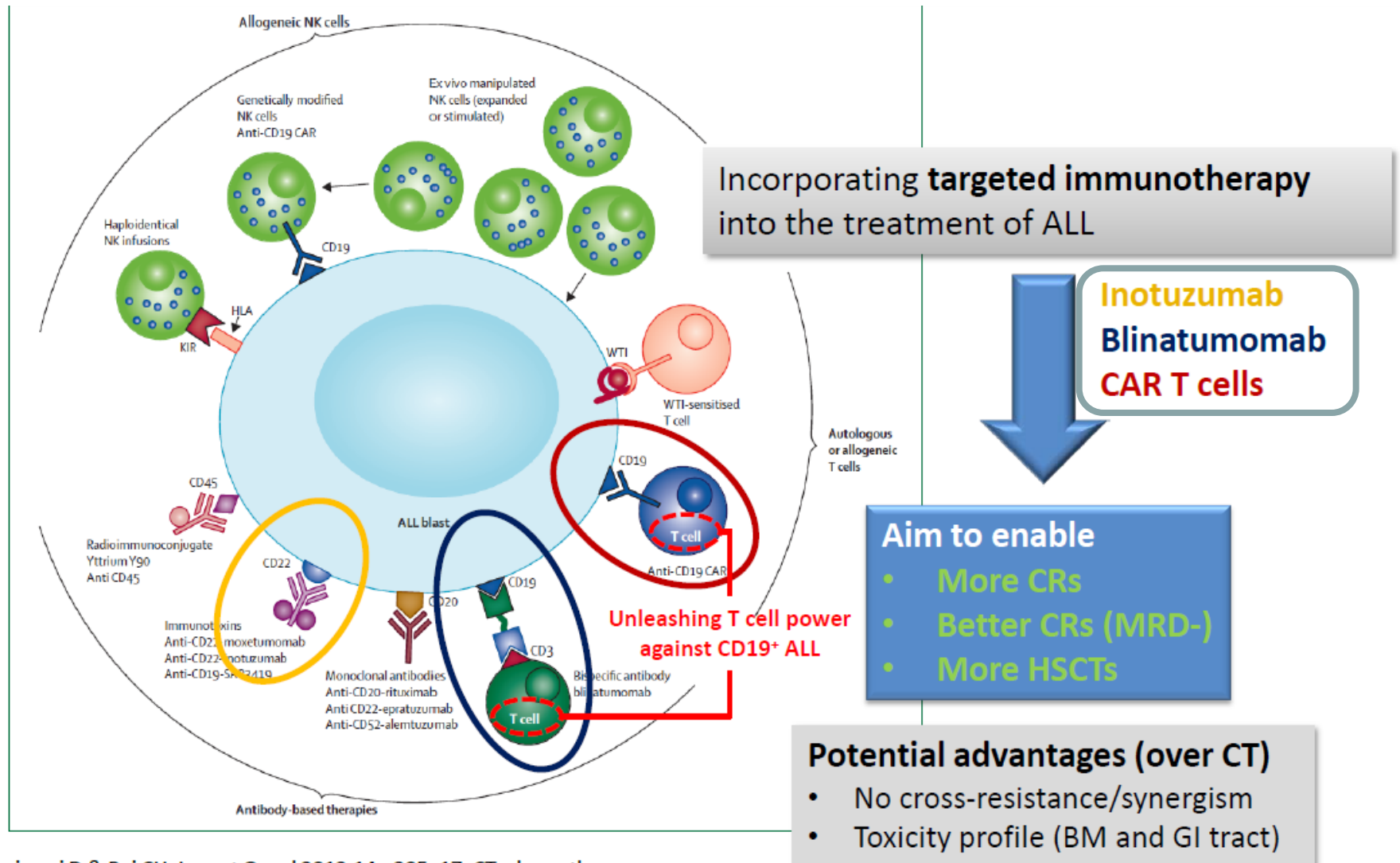


Leucemia linfoblástica aguda

Situaciones especiales: LLA Ph+ (BCR/ABL)

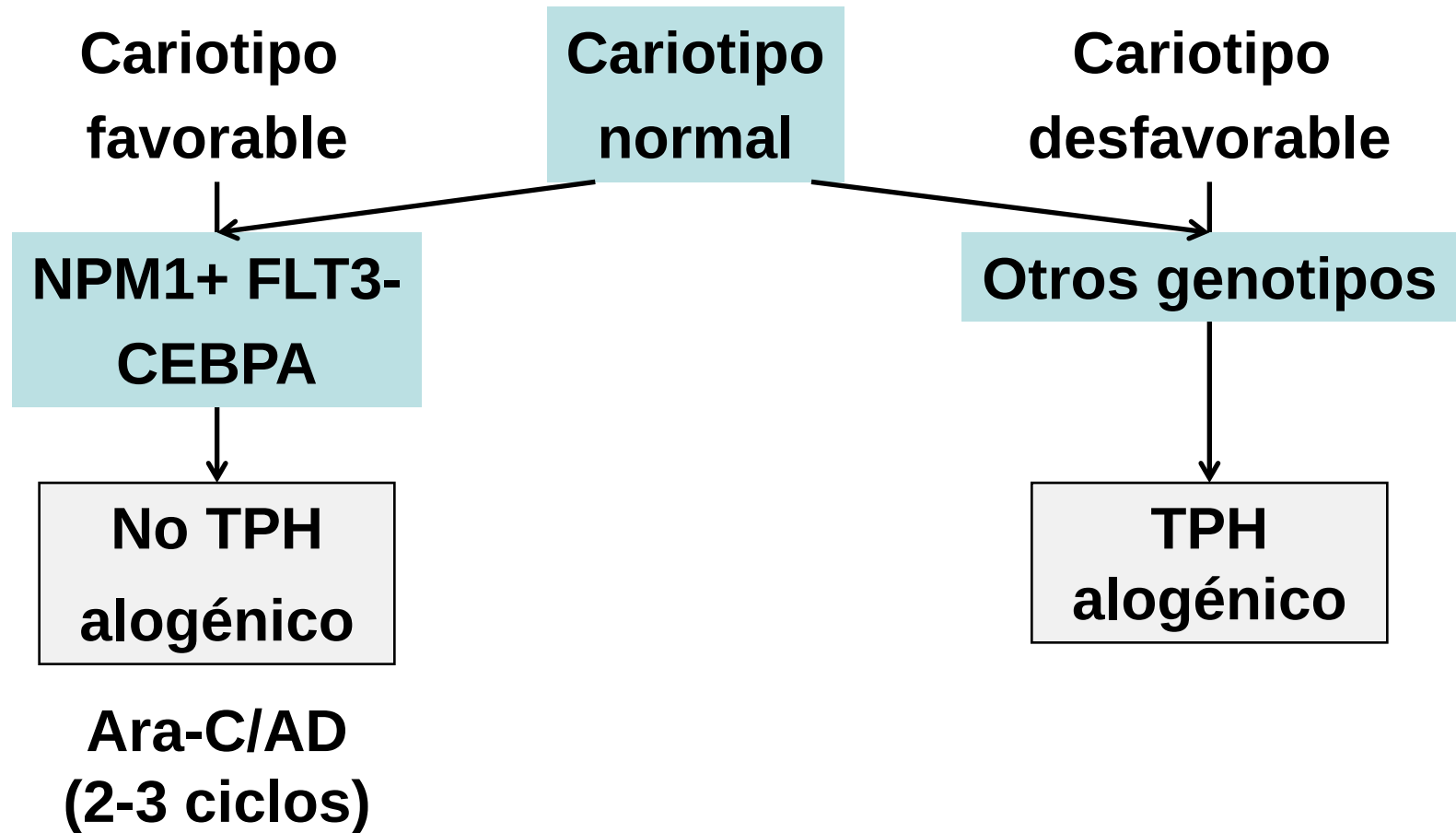
- Quimioterapia + Inhibidores de tirosincinasas: imatinib
- TPH tras RC
 - Claro impacto en la supervivencia: SLE (60%)
 - En estudio nuevos inhibidores de tirosincinasas: dasatinib, nilotinib, ponatinib, bosutinib y otros.

Leucemia Linfoblástica Aguda Inmunoterapia



Leucemia mieloblástica aguda

Terapia post-remisión



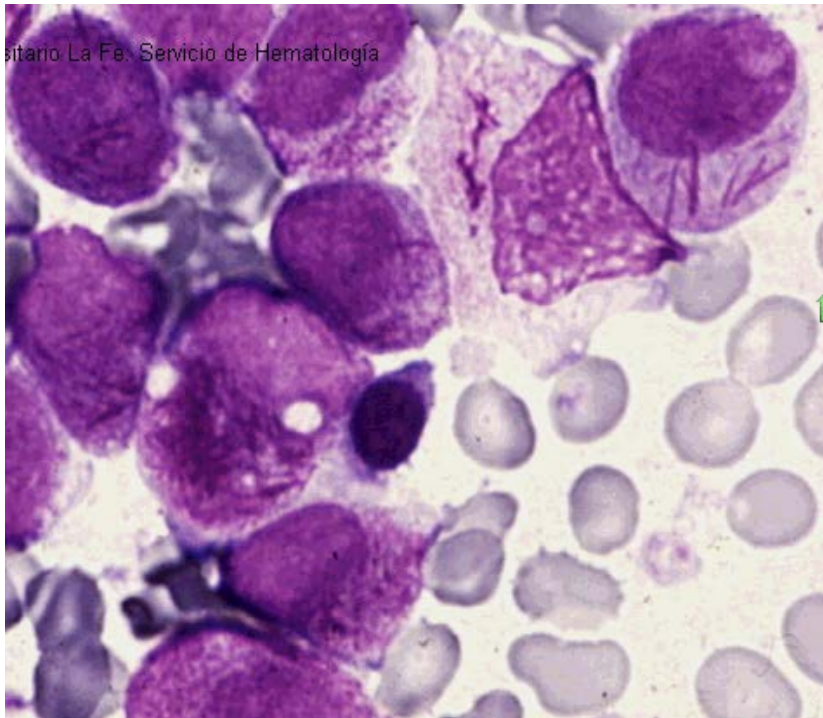
Leucemia mieloblástica aguda

Nuevos fármacos

- Drogas dirigidas a dianas moleculares
 - Inhibidores *FLT-3* (midostaurin)
 - Inhibidores *IDH2* (enasidenib)
- Agentes hipometilantes (azacitidina, decitabina)
- Conjugados de Ac monoclonales + citotóxicos (Gentuzumab ozogamicina [GO])
- Nuevas formulaciones de viejas drogas:
 - CPX – 351 (liposoma con DNR + ARA-C)
- Inhibidores *BCL-2* (venetoclax)

Leucemia promielocítica aguda

Diagnóstico

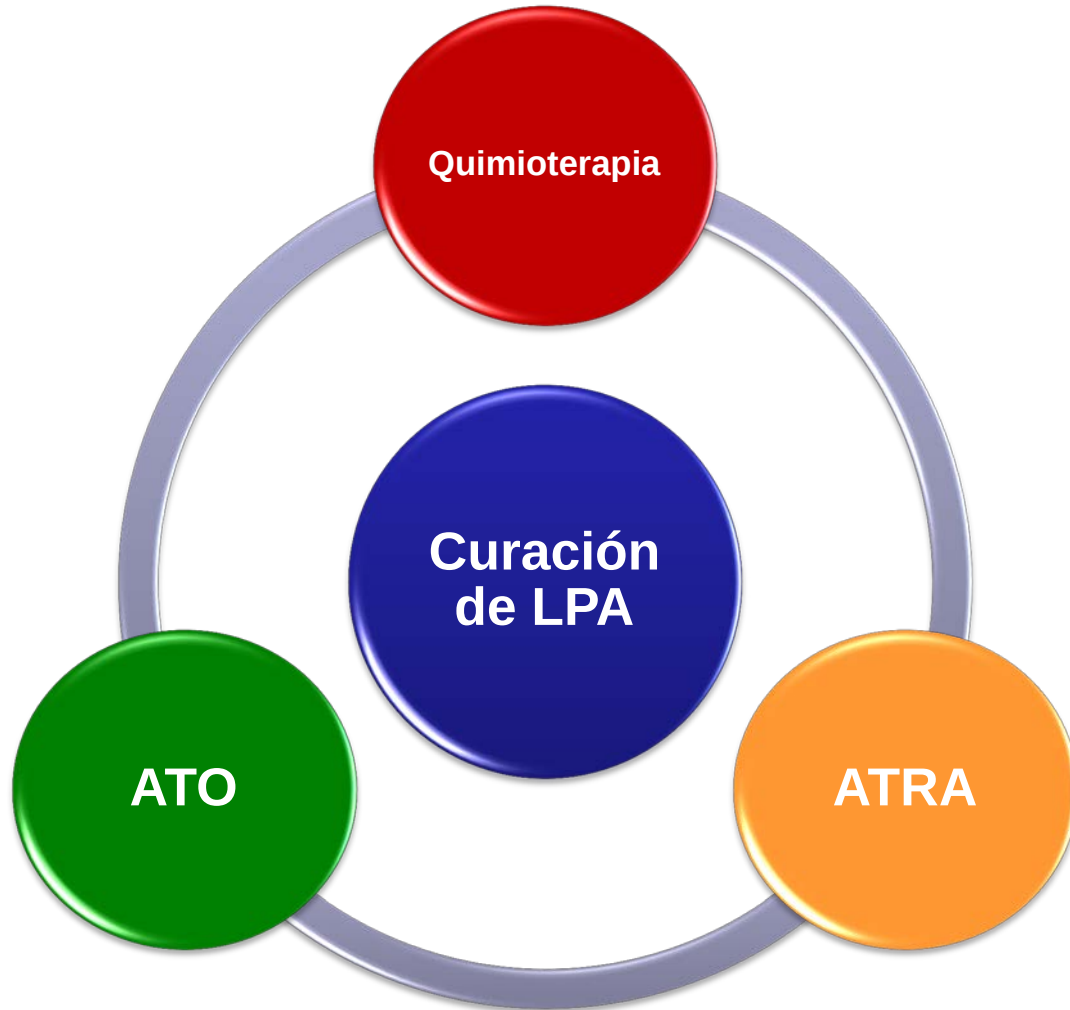


- LMA M3 de la clasificación FAB
- Morfología: Blastos hipergranulares con abundantes **bastones de Auer**
- **Cariotipo: 46,XX,t(15;17)**
- **Alteración molecular: PML-RAR α**

Cuadro clínico

- Presencia de coagulopatía
- Alto riesgo de hemorragia

Pilares fundamentales en el tratamiento de la LPA



Cambios en la estrategia de tratamiento de la Leucemia Aguda

Una única entidad

Lo mismo para todos



Distintos subtipos (factores pronósticos)

Tratamiento adaptado al riesgo



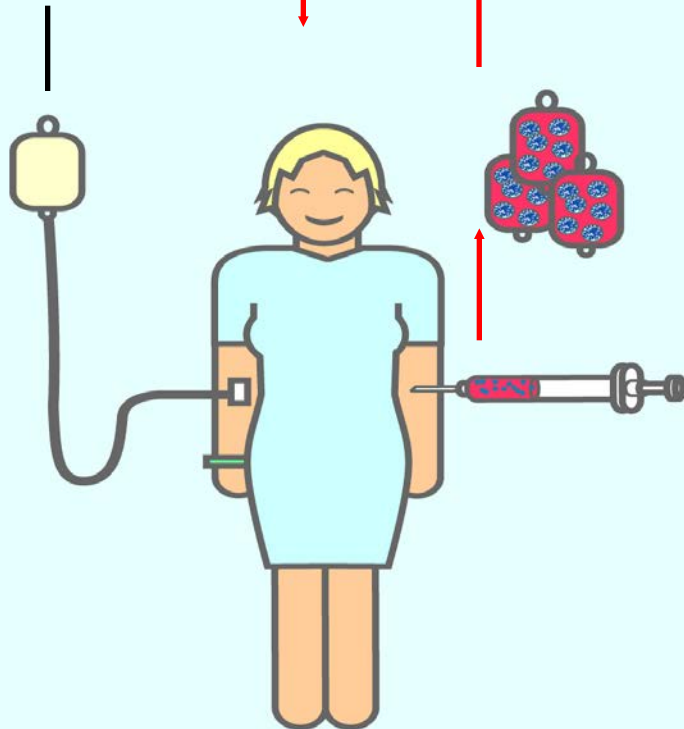
Descubrimiento de dianas moleculares

Tratamiento dirigido a diana

Tipos de TPH

TPH autólogo

**Quimioterapia
intensiva**



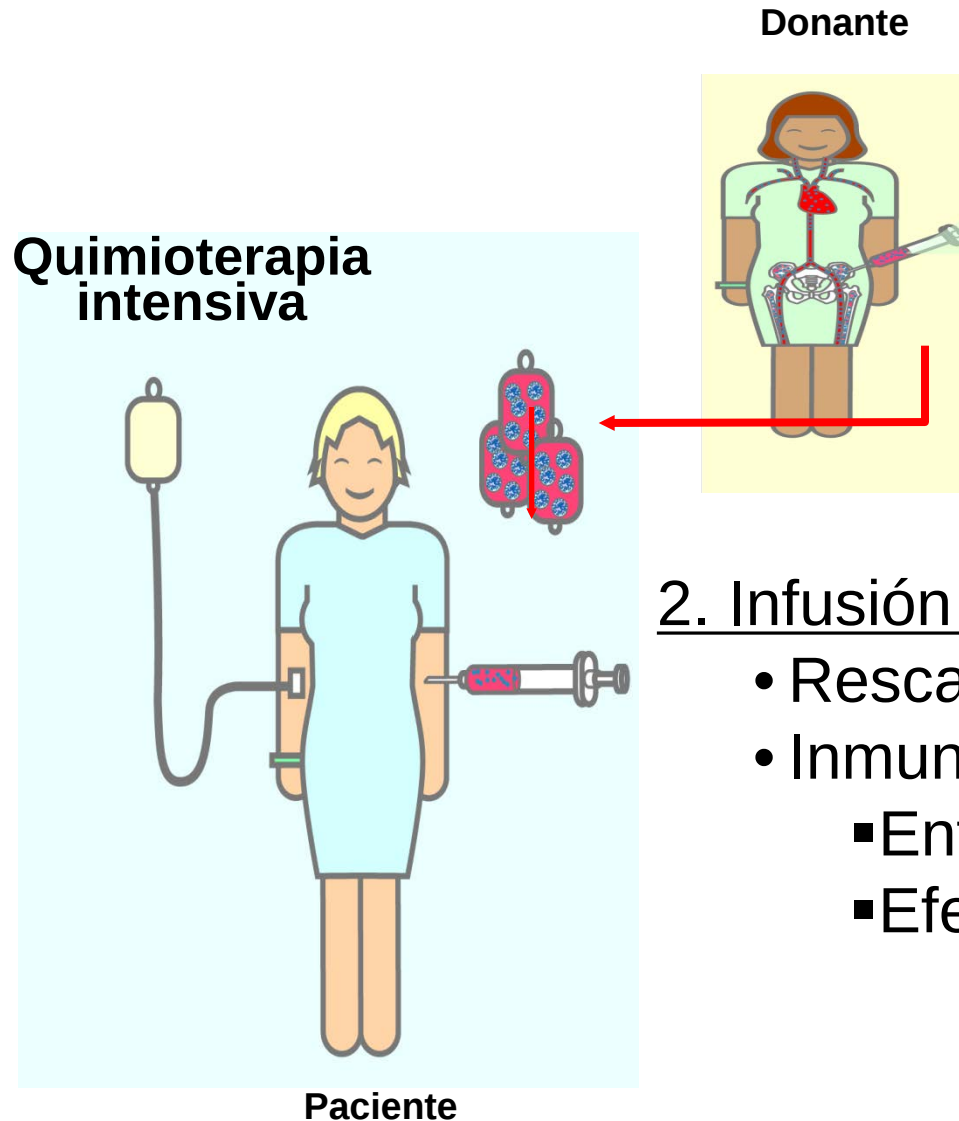
**Rescate
hematopoyético**

**Acortamiento de la duración
de neutropenia**

- ↓ infecciones
- ↓ hospitalización
- ↓ mortalidad

Tipos de TPH

TPH alogénico



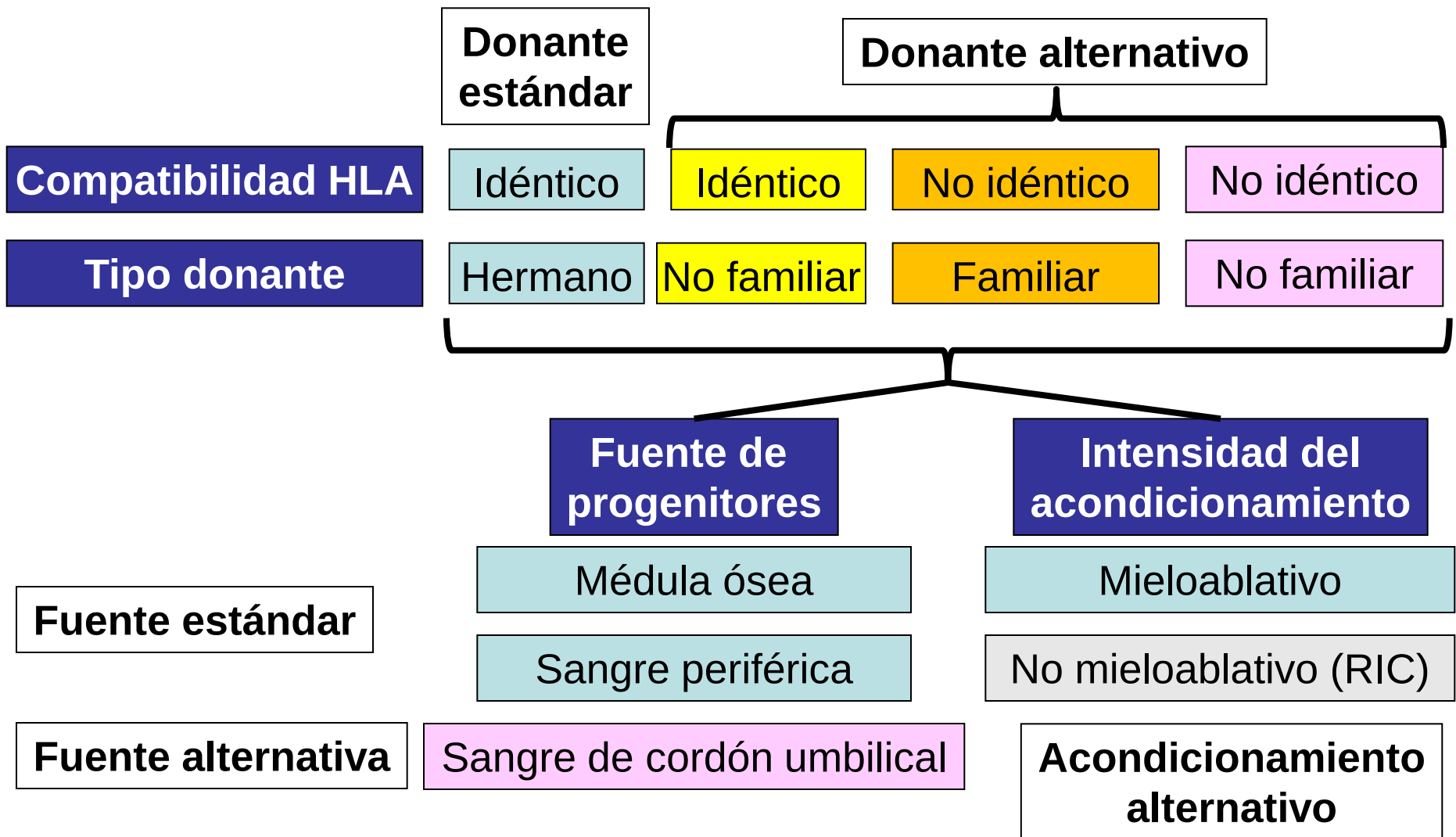
1. Quimioterapia intensiva

- Efecto anti-tumoral
- Espacio medular
- Evitar rechazo

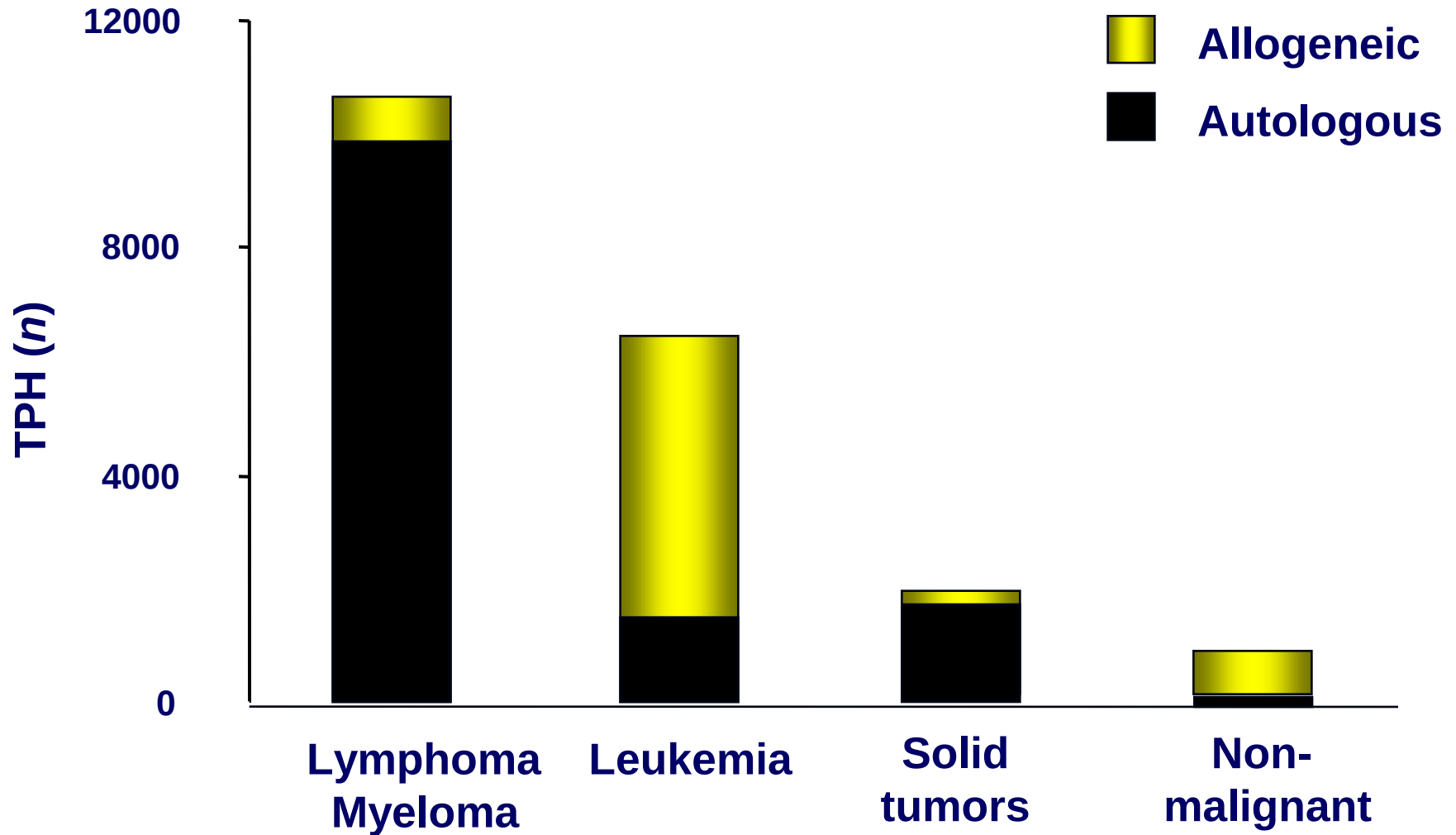
2. Infusión de PH

- Rescate hematopoyético
- Inmunoterapia
 - Enfermedad injerto contra huésped
 - Efecto injerto contra el tumor

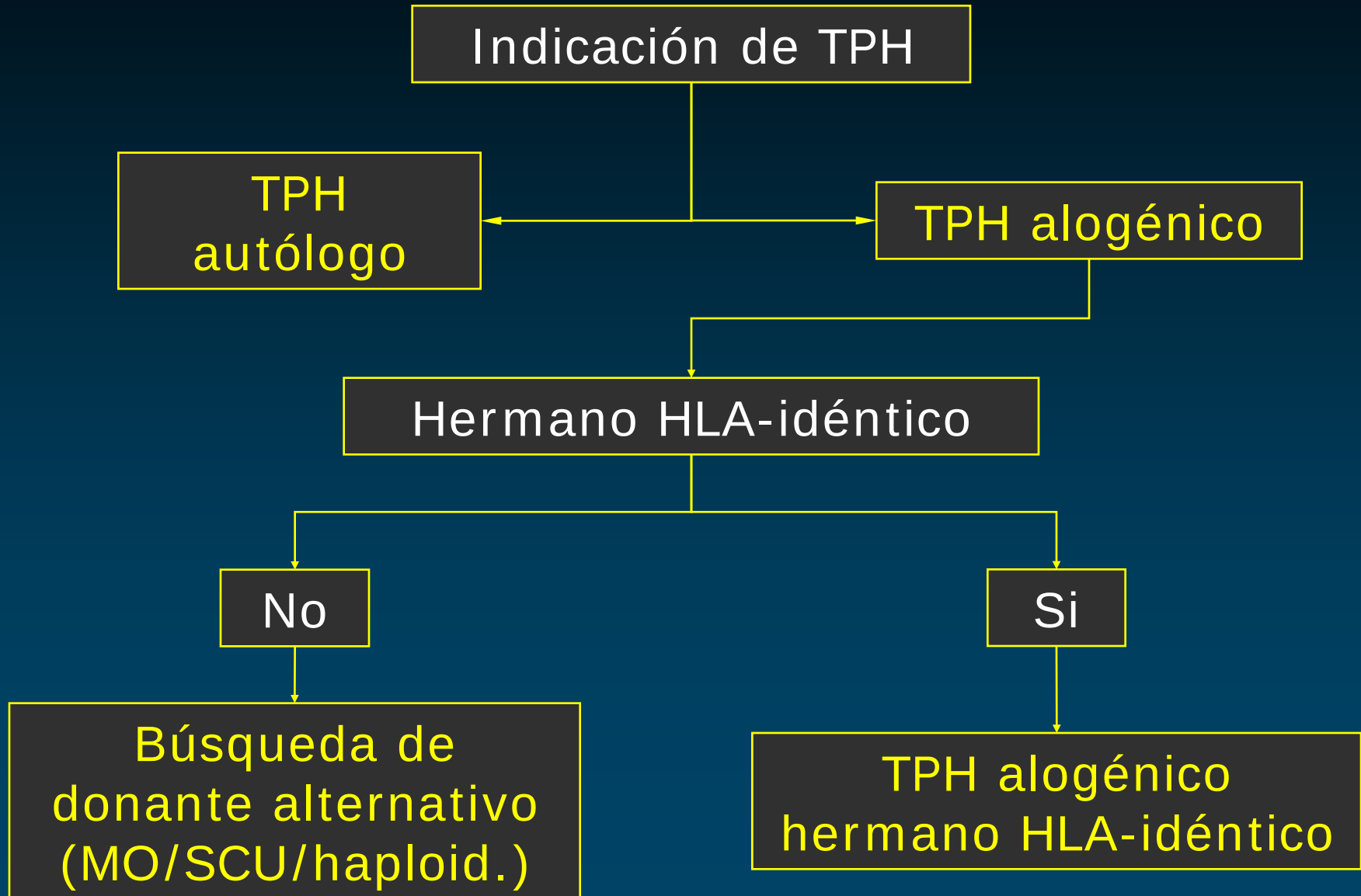
Tipos de TPH alogénico

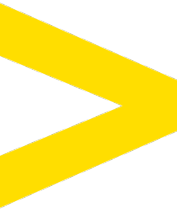


Indicaciones



Árbol de Decisión en TPH





Leucemias agudas

Mensajes para llevarse a casa

- La inmunoterapia y los avances en biología molecular presentan resultados prometedores.
 - Nos encaminamos al tratamiento personalizado y dirigido a diana.
- 

12

CONGRESO DE
PACIENTES
CON **CÁNCER**

Escuela técnica
SUPERIOR DE
ARQUITECTURA
MADRID

24-26
noviembre
de 2017

gepac
PACIENTES/
CÁNCER

RESUELVE
TUS DUDAS EN
901 220 110
info@gepac.es
www.gepac.es