

REVISIÓN

Clasificación de la leucemia mieloide aguda: entre el consenso y la controversia

Classification of acute myeloid leukemia. Between consensus and controversy

Lazarte, Sandra Stella^{1,2*}; Ledesma Achem, Miryam Emilse^{1,3}; Haro, Cecilia^{1,4}

¹Instituto de Bioquímica Aplicada, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán. San Miguel de Tucumán, Argentina

²Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Señora de las Mercedes. San Miguel de Tucumán, Argentina

³Laboratorio de Citometría de Flujo, Hospital Néstor Kirchner. San Miguel de Tucumán, Argentina

⁴Centro Científico Tecnológico/ CONICET NOA Sur. San Miguel de Tucumán, Argentina

*Contacto: Sandra Stella Lazarte. Instituto de Bioquímica Aplicada, Balcarce 747 [C.P 4000]. San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina; sandra.lazarte@fbqf.unt.edu.ar.

Resumen

Introducción: La leucemia mieloide aguda (LMA) es el resultado de una mutación somática en un precursor mieloide que desencadena una proliferación clonal de células leucémicas inmaduras. El propósito de esta revisión fue describir las clasificaciones de LMA propuestas a través del tiempo destacando la integración de nuevas características biológicas. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de los trabajos publicados hasta 2023 en PubMed y en Google. **Desarrollo:** Se han propuesto varias clasificaciones de la LMA: a) Clasificación del Grupo Francés - Americano - Británico (FAB) en 1976; b) Clasificación morfológica, inmunológica y citogenética (MIC) en 1988; c) Clasificación inmunológica de las leucemias agudas del Grupo Europeo (EGIL) en 1995; d) Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997, 2001, 2008, 2016 y 2022; e) Clasificación del Consenso Internacional (CCI) en 2022. Las nuevas clasificaciones de 2022 (OMS y CCI) amplían las anomalías genéticas que definen grupos específicos de LMA. Sin embargo, la Sociedad Argentina de Hematología advierte que existen puntos de controversia entre ambas clasificaciones. **Conclusiones:** Lograr el consenso internacional de los expertos sería beneficioso para los profesionales de la salud que participan del manejo de la LMA y, sobre todo, para el paciente que la padece.

Palabras clave: leucemia; leucemia mieloide aguda; clasificación.

Abstract

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is the result of a somatic mutation in a myeloid precursor, which triggers a clonal proliferation of immature leukemia cells. The purpose of this review is to describe the proposed AML classifications over time, highlighting the integration of new biological characteristics. **Materials and Methods:** A bibliographic search of papers published up to 2023 was carried out in PubMed and Google. **Development:** Several AML classifications have been proposed: a) Classification of the French-American-British group (FAB) in 1976; b) Morphological, Immunological and Cytogenetic Classification (MIC) in 1988; c) Immunological Classification of Acute Leukemias of the European Group (EGIL) in 1995; d) Classification of the World Health Organization (WHO) in 1997, 2001, 2008, 2016 and 2022; and e) International Consensus Classification (ICC) in 2022. The new 2022 classifications (WHO and ICC) expand the genetic anomalies that define specific AML groups. However, the Argentine Society of Hematology warns that there are points of controversy between both classifications. **Conclusions:** Achieving international expert consensus would be beneficial for health professionals involved in the management of AML, and especially for the patient who suffers from it.

Keywords: Leukemia; acute myeloid leukemia; classification.

Introducción

Definición de leucemia mieloide aguda

La palabra leucemia (Leukämie) significa *sangre blanca*, (del griego *leukos*, λευκός: “blanco” y *haima*, αἷμα: “sangre”) o *Weisses Blut*, término que fue propuesto por Rudolf Virchow en 1847¹.

Las leucemias agudas (LA) son el resultado de una mutación somática en una única célula madre hematopoyética que desencadena una proliferación clonal de células leucémicas inmaduras. La célula en la que se produce la transformación leucémica es un precursor que pierde la capacidad de seguir su proceso normal de maduración. Cuando este precursor es de origen mieloide, se desarrolla una leucemia aguda mieloide (LMA)². La LMA se caracteriza por la infiltración de la médula ósea, la sangre y otros tejidos por células proliferativas clonales del sistema hematopoyético, anormalmente diferenciadas³. Las grandes translocaciones cromosómicas, así como las mutaciones en los genes implicados en la proliferación y diferenciación hematopoyética, dan como resultado la acumulación de células mieloides pobremente diferenciadas. La LMA puede surgir en pacientes con un trastorno hematológico subyacente o como consecuencia de una terapia previa (por ejemplo, exposición a topoisomerasas II, agentes alquilantes o radiación). Sin embargo, en la mayoría de los casos, aparece como una neoplasia maligna *de novo* en individuos previamente sanos⁴.

Breve reseña histórica

Los pioneros en la historia temprana de la leucemia fueron destacados médicos del siglo XIX. El médico francés Alfred Armand Louis Marie Velpeau fue el primero en describir la leucemia y sus síntomas en 1825, mientras que Alfred François Donné, también francés, describió las células leucémicas en un atlas publicado en 1845. En el mismo año, el médico inglés John Hughes Bennett describió y denominó *leucocitemia* a la enfermedad, pero fue el patólogo alemán Rudolf Ludwig Karl Virchow quien la nombró *leukämie* en 1847 y estableció que las células blancas no eran de origen purulento. Reconoció que la leucemia es una entidad patológica en sí misma, con un balance invertido entre glóbulos rojos y blancos, donde los últimos parecían suprimir a los primeros¹. En 1857, en la ciudad de Würzburg (Alemania), el patólogo Nikolaus Friedreich describió el primer caso de leucemia aguda debido al corto tiempo transcurrido entre la presentación y la muerte del paciente. Un descubrimiento vital se produjo en 1868, cuando el patólogo alemán Ernst Neumann informó cambios en la médula ósea en la leucemia y reconoció el vínculo entre el origen de la sangre y la médula ósea. En 1872, estableció que la leucemia era una enfermedad de la médula ósea⁵. El médico alemán Paul Ehrlich, en 1877, desarrolló diversos métodos para teñir células, y pudo por primera vez, demostrar las características nucleares y citoplasmáticas de las células de la sangre e hizo énfasis en los numerosos gránulos citoplasmáticos que algunas de las células sanguíneas poseen. Este nuevo avance simplificó la clasificación de la leucemia en dos

variedades: las que se originaban de células granulares (de granulocitos/leucemias mieloides) y las que surgían de células sin gránulos (hoy conocidas como leucemias linfoides)⁶. Esta fue una de las primeras clasificaciones de la leucemia.

La clasificación es un acto fundamental para el estudio cuantitativo de todo fenómeno; se la reconoce como la base de toda generalización científica y representa, por lo tanto, un elemento de carácter esencial desde el punto de vista de la metodología estadística. Una clasificación estadística de las enfermedades debe limitarse a un número restringido de categorías que puedan abarcar la totalidad de las afecciones morbosas; las categorías deben ser elegidas de tal manera que faciliten el estudio estadístico de los fenómenos patológicos⁷.

Actualmente, los procedimientos de diagnóstico utilizados para clasificar la LMA son: la evaluación morfológica de muestras de médula ósea y frotis de sangre, el análisis de la expresión de marcadores citoplasmáticos o de superficie celular mediante citometría de flujo, la identificación de hallazgos cromosómicos mediante pruebas citogenéticas convencionales y, más recientemente, la detección de lesiones genéticas moleculares seleccionadas³. Antes de contar con todas estas tecnologías, hubo otras clasificaciones que fueron relevantes y que aún permanecen vigentes en ciertos aspectos, como la clasificación del Grupo Francés – Americano – Británico (FAB)⁸.

El propósito de esta revisión es proporcionar una descripción exhaustiva de las clasificaciones de LMA a lo largo del tiempo destacando la evolución de las mismas y su integración con características biológicas identificadas mediante nuevas herramientas tecnológicas.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los trabajos publicados hasta 2023 en PubMed, que comprende más de 36 millones de citas de la literatura biomédica de MEDLINE, revistas de ciencias biológicas y libros en línea. El término general utilizado, “*Acute myeloid leukemia classification*”, sirvió para detectar las clasificaciones más recientes, correspondientes al período 2016 - 2023. Otras, como la clasificación FAB, fueron buscadas con su título específico: “*Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group*”, basándose en las referencias de los artículos seleccionados con el primer término. Para referirse a las categorías incorporadas posteriormente por el grupo FAB, se usaron los siguientes términos: “*myeloid leukemia M0*” y “*leukemia of megakaryocyte lineage*”, acotando el período de búsqueda al lapso entre 1985 y 1991. Para detectar publicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) previas a la clasificación FAB, se indagó en Google Académico usando la expresión “clasificación de leucemia, OMS”, en el intervalo específico comprendido entre los años 1960 y 1976. La actualización sobre leucemias agudas en Argentina se detectó mediante la locución “clasificación de leucemia mieloide aguda” en el motor de búsqueda Google.

Desarrollo

Clasificación FAB

En el año 1976, el grupo cooperativo FAB de estudio de leucemia introdujo cierta objetividad en lo que tradicionalmente se consideraba, hasta ese momento, un ejercicio esencialmente subjetivo y tuvo un efecto beneficioso en la mejora del grado de uniformidad del registro de diagnósticos. El objetivo del grupo fue formular pautas diagnósticas a partir de material citológico que pudiera estar fácilmente disponible en la mayoría de los laboratorios hematológicos, a saber, frotis de sangre periférica y aspirado de médula ósea teñidos con Romanovsky, y algunas reacciones citoquímicas esenciales⁹. En esa primera clasificación, se describieron seis tipos de leucemias mieloides agudas: M1, M2, M3, M4, M5 y M6⁸. Para realizarla, tuvieron en cuenta: a) la dirección de la diferenciación a lo largo de una o más líneas celulares y b) el grado de maduración de las células. Dicha clasificación fue rápidamente adoptada, pero surgieron controversias al definir algunos subtipos y, sobre todo, al intentar diferenciarlos de los síndromes mielodisplásicos (SMD). Por ello, se hizo una revisión en 1985 donde se introdujo un elemento cuantitativo mediante el cual los límites entre diferentes categorías se especificaron arbitrariamente, definiendo valores para los porcentajes de los tipos de células predominantes en cada categoría⁹. Así, se estipuló que 30% o más de blastos determinaba la presencia de leucemia aguda.

En 1985, el grupo FAB agregó otra categoría de leucemia aguda no linfocítica a su clasificación: la LMA de linaje megacariocítico o LMA M7¹⁰. Hasta ese momento, la clasificación FAB se basaba solo en la microscopía común como herramienta diagnóstica. El uso de la citoquímica ultraestructural y de los anticuerpos monoclonales como ayuda en el diagnóstico de LMA resultó en el reconocimiento de casos de LMA M7 y de una forma de LMA mínimamente diferenciada (LMA M0). Así, en 1991, se publicaron los criterios para el reconocimiento de esta última¹¹. De esta manera, finalmente, la clasificación FAB incluyó ocho tipos de LMA, designadas partiendo de M0 a M7. Sin embargo, los datos citogenéticos indicaban la existencia de anomalías cariotípicas específicas dentro de los subtipos morfológicos de leucemias definidos hasta ese momento. Así, los desarrollos simultáneos en la caracterización inmunocitoquímica de las leucemias y nueva información citogenética en estas enfermedades como la estrecha asociación entre la LMA M2 y la t(8;21), así como la de LMA M3 con la t(15;17), condujeron a una decisión casi simultánea de los profesionales de diversas disciplinas de integrarse y coordinar la información para introducir la "Clasificación morfológica, inmunológica y citogenética (MIC) de las leucemias mieloides agudas"¹².

Clasificación MIC

La clasificación MIC estableció diez subtipos de LMA, que se caracterizaron por criterios citogenéticos, morfológicos e inmunológicos únicos. Los criterios morfológicos adoptados

fueron los recomendados por el grupo FAB en publicaciones previas⁸⁻¹⁰. En la nomenclatura MIC, la clasificación FAB de la leucemia se colocaba antes de la barra oblicua y el cambio cromosómico que caracterizaba a la leucemia, después de la marca, por ejemplo: M2/t(8;21), M3/t(15;17), etc.. En ese momento, los expertos habían evaluado y establecido un total de 20 aberraciones cromosómicas características. Con respecto al uso de los anticuerpos monoclonales antimieloides, su mayor valor era establecer o confirmar el diagnóstico de LMA. El grupo de trabajo recomendó realizar este análisis cuando la morfología o la citoquímica no identificaban claramente el linaje de las células leucémicas y cuando se sospechaba que podía haber más de un linaje de células leucémicas. Usando una combinación de anticuerpos monoclonales, podían distinguir las LMA de las leucemias linfoblásticas agudas en un 90 - 99% de los casos. Los fenotipos más específicos reconocidos fueron la asociación de LMA M4/M5 con la expresión del antígeno gp55 (CD14), y la ausencia de expresión de antígenos HLA de clase II (HLA-DR) en LMA M3¹².

La rápida evolución de la aplicación de los anticuerpos monoclonales en el reconocimiento del inmunofenotipo generó las "Propuestas para la clasificación inmunológica de las leucemias agudas" del Grupo Europeo para la Caracterización Inmunológica de las Leucemias (EGIL) en el año 1995¹³.

Clasificación EGIL

La clasificación inmunológica estaba compuesta por las siguientes categorías: leucemias linfoblásticas agudas, leucemias mieloides agudas, leucemias agudas bifenotípicas, leucemias agudas indiferenciadas.

Las LMA fueron definidas inmunológicamente por la expresión de 2 o más de los siguientes marcadores mielomonocíticos: anti-MPO (mieloperoxidasa), CD13, CD33, CDw65 y/o CD117 (c-Kit). Los expertos europeos acordaron que anti-MPO era el marcador más específico de la línea mieloide. Asimismo, el grupo intentó correlacionar los perfiles inmunológicos con los subtipos de LMA, de acuerdo con la clasificación FAB. Sin embargo, solo 3 subtipos, M0, M6 y M7, pudieron ser definidos inequívocamente mediante el inmunofenotipo. Por último, recomendaron emprender estudios que correlacionen la clasificación inmunológica con las características citogenéticas y moleculares más que con las morfológicas y citoquímicas¹³.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Un principio básico del sistema de la OMS es que la clasificación de las neoplasias hematopoyéticas y linfoides debe utilizar no solo los hallazgos morfológicos, sino también toda la información disponible, incluidas las características genéticas, inmunofenotípicas, biológicas y clínicas para definir entidades patológicas específicas. Esencialmente, la clasificación de la OMS intenta incorporar aquellas características de la enfermedad que han demostrado tener relevancia clínica y biológica en una nomenclatura de trabajo útil¹⁴.

La búsqueda bibliográfica arrojó un documento de la OMS publicado en 1968, donde se enumeran las siguientes leucemias: leucemia linfática [aguda y crónica], leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia monocítica [aguda y crónica] y otras leucemias no especificadas [de células indiferenciadas, megacariocítica y eritemia aguda]⁷.

Más adelante, la OMS publicó un reporte elaborado en 1997 en el cual se propuso una clasificación de las neoplasias hematológicas malignas que las clasificó principalmente según su linaje en neoplasias mieloides, neoplasias linfoides, trastornos de mastocitos y neoplasias histiocíticas¹⁵. Dentro de las neoplasias mieloides, se incluyó el grupo LMA, el cual contenía las siguientes categorías: LMA con translocaciones citogenéticas recurrentes, LMA con displasia multilínea, LMA y SMD, relacionados con terapia y LMA no categorizadas de otra manera.

Según el estándar FAB, la LMA se definía por la presencia de 30% o más de blastos. Sin embargo, varios estudios habían indicado que los pacientes con 20% a 29% de blastos (clasificados como enfermos con anemia refractaria con exceso de blastos en transformación) tenían un pronóstico similar al de los pacientes con más de 30% de blastos. Por lo tanto, hubo consenso en que el recuento de blastos para el diagnóstico de LMA debía ser del 20%. No obstante, los casos con anomalías citogenéticas específicas con recuentos bajos de blastos, que en el pasado se diagnosticaban como SMD, desde ese momento, se clasificaron como LMA. Una de las características más significativa de esta clasificación es que las categorías citogenéticas/moleculares fueron reconocidas como enfermedades distintas¹⁵.

En 2001, la OMS en conjunto con la Sociedad de Hematopatología (SH) y la Asociación Europea de Hematopatología (AEH) publicó una nueva clasificación para las neoplasias hematopoyéticas y linfoides donde se reafirma lo expuesto anteriormente: el umbral de blastos para el diagnóstico de LMA se reduce del 30% al 20% de blastos en la sangre periférica (SP) o en la médula ósea (MO). Además, para los pacientes con anomalías citogenéticas recurrentes clonales $t(8;21)(q22;q22)$, $inv(16)(p13q22)$ o $t(16;16)(p13;q22)$ y $t(15;17)(q22;q12)$ debe considerarse que tienen LMA, independientemente del porcentaje de blastos¹⁶. Se reconocen tres subgrupos únicos de LMA: (1) LMA con anomalías genéticas recurrentes, (2) LMA con displasia multilínea y (3) LMA y SMD relacionados con la terapia. Los casos que no satisfagan los criterios para ninguno de estos subgrupos o para los cuales no se puedan obtener datos genéticos deben clasificarse como una de las entidades en un cuarto subgrupo: LMA no clasificada de otra manera. En la mayoría de los aspectos, las entidades incluidas en este grupo se definen de manera casi idéntica a la entidad correspondiente en la clasificación FAB, y los criterios para su reconocimiento se basan principalmente en la identificación de los principales linajes celulares involucrados y el grado de maduración¹⁴. En esta categoría, se incluyeron¹⁶: LMA mínimamente diferenciada; LMA sin maduración; LMA con maduración; leucemia mielomonocítica aguda; Leucemia monoblástica/monocítica aguda; leucemia eritroide aguda

[eritroleucemia pura y eritroide/mieloide]; leucemia megacarioblástica aguda; leucemia basófila aguda; panmielosis aguda con mielofibrosis y sarcoma mieloide. Este último no estaba incluido en la primera clasificación OMS. Además, se reconocen 2 tipos de leucemia eritroide aguda, basados en la presencia/ausencia de componente mieloblástico¹⁴.

La revisión de la clasificación OMS de las neoplasias mieloides y leucemias agudas realizada en 2008 incorporó una serie de recomendaciones para asegurar que esta fuera clínicamente útil. Para acomodar la información reciente, se incorporaron "entidades provisionales" dentro de los principales grupos de enfermedades. Se aclaró que el término *mieloide* incluye todas las células pertenecientes a los linajes granulocítico (neutrófilo, eosinófilo, basófilo), monocítico/macrófago, eritroide, megacariocítico y mastocitos. El porcentaje de blastos debe derivarse, cuando sea posible, de recuentos diferenciales de 200 células del frotis de sangre periférica y de recuentos diferenciales de 500 células nucleadas en frotis de aspirados de médula celular teñidos con Wright-Giemsa. La determinación del porcentaje de blastos mediante citometría de flujo no es recomendada como sustituto de la inspección visual. En cambio, la citometría de flujo multiparamétrica es el método de elección para determinar el linaje de los blastos. Por otro lado, un análisis citogenético completo de las células de MO se consideró esencial durante la evaluación inicial para establecer un cariotipo de referencia; se recomendó repetir los análisis según fuera necesario para juzgar la respuesta a la terapia o para detectar evolución genética. Además, las mutaciones genéticas se reconocieron como marcadores de diagnóstico y pronóstico cada vez más importantes en las neoplasias mieloides¹⁷.

Las categorías propuestas fueron las siguientes: 1) LMA con anomalías genéticas recurrentes: incluyó 7 entidades bien definidas más 2 provisionales. Solo para LMA con $t(8;21)(q22;q22)$, LMA con $inv(16)(p13.1q22)$ o $t(16;16)(p13.1;q22)$ y leucemia promielocítica aguda (LPA) con $t(15;17)(q22;q12)$, la anomalía genética es suficiente para el diagnóstico de LMA, independientemente del porcentaje de blastos en la SP o en la MO; 2) LMA con cambios relacionados con mielodisplasia; 3) Neoplasias mieloides relacionadas con terapia; 4) LMA no especificada de otro modo: contiene las mismas que la clasificación del 2001, excepto por el sarcoma mieloide y la panmielosis aguda con mielofibrosis, que fueron eliminados de esta categoría; 5) Sarcoma mieloide; 6) Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down; 7) Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Las dos últimas son nuevas categorías.

A partir de la publicación de esta edición de la clasificación, se ha apreciado más ampliamente que múltiples lesiones genéticas, que incluyen no solo reordenamientos cromosómicos detectables microscópicamente o anomalías numéricas, sino también mutaciones genéticas submicroscópicas, cooperan para establecer el proceso leucémico e influyen en sus características morfológicas y clínicas¹⁷.

La revisión del 2016 de la clasificación OMS de las neoplasias mieloides y leucemias agudas agregó nuevas entidades,

ya que hubo numerosos avances en la identificación de biomarcadores únicos, asociados con estas patologías, en gran parte derivados del análisis de la expresión génica y de la secuenciación de nueva generación, los cuales también podían mejorar significativamente los criterios de diagnóstico, así como el pronóstico de las entidades incluidas hasta ese momento en la clasificación OMS. Esta revisión reflejó, según sus autores, un consenso de opinión de hematopatólogos, hematólogos, oncólogos y genetistas¹⁸. Esta edición contiene básicamente las mismas categorías de la clasificación del 2008. Define seis entidades patológicas principales: LMA con anomalías genéticas recurrentes; LMA con características relacionadas con la mielodisplasia; LMA relacionada con la terapia; LMA no especificada de otro modo; sarcoma mieloides y proliferación mieloides relacionada con el síndrome de Down, y excluyó del grupo LMA a la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Entre los casos de LMA con anomalías genéticas recurrentes, se describieron 11 subtipos, según distintas translocaciones cromosómicas, entre los cuales se incluyeron dos nuevas categorías provisionales: LMA con *BCR-ABL1*, y LMA con *RUNX1* mutado. Para enfatizar la importancia de la fusión *PML-RARA*, que puede ser críptica o resultar de reordenamientos citogenéticos complejos distintos de $t(15;17)(q24.1;q21.2)$, la LPA con esta fusión se renombró como *LPA con PML-RARA*¹⁸.

Con respecto a la LMA no especificada de otro modo, se mantienen las subcategorías con un solo cambio, ya que la leucemia eritroide aguda tipo eritroide/mieloides se eliminó definitivamente. En la nueva clasificación, los mieloblastos siempre se cuentan como un porcentaje del total de células de la MO, y la mayoría de esos casos tenía menos del 20% de blastos. De esta manera, desde la revisión del 2016, se clasificaron como SMD (generalmente SMD con exceso de blastos)¹⁸.

Las proliferaciones mieloides del síndrome de Down incluyen la mielopoyesis anormal transitoria (MAT) y la leucemia mieloides asociada con el síndrome de Down. Ambas suelen ser proliferaciones megacarioblásticas; la MAT ocurre al nacer o dentro de los días posteriores al nacimiento y se resuelve en el lapso de 1 a 2 meses, mientras que la leucemia mieloides ocurre más tarde, generalmente en los primeros 3 años de vida con o sin MAT previa y será persistente, si no se trata. Ambas patologías se caracterizan por mutaciones en *GATA1* y mutaciones de la vía *JAK-STAT*¹⁹.

En la quinta edición de la clasificación OMS, publicada en el año 2022, siempre que fue posible, se aplicó sistemáticamente una tríada de atributos que incluyó: linaje + atributo clínico dominante + atributo biológico dominante. La atribución del linaje se basa en el inmunofenotipo obtenido con citometría de flujo y/o inmunohistoquímica. Los atributos clínicos dominantes son características generales de la enfermedad no tratada e incluyen descriptores como *aguda*, *crónico*, *citopenia(s)* (mielodisplasia) y *citosis* (mieloproliferación). La mayoría de los atributos biológicos incluyen fusiones de genes, reordenamientos y mutaciones. Las entidades emergentes se enumeraron como subtipos de enfermedades bajo la nueva rúbrica de *otras alteraciones*

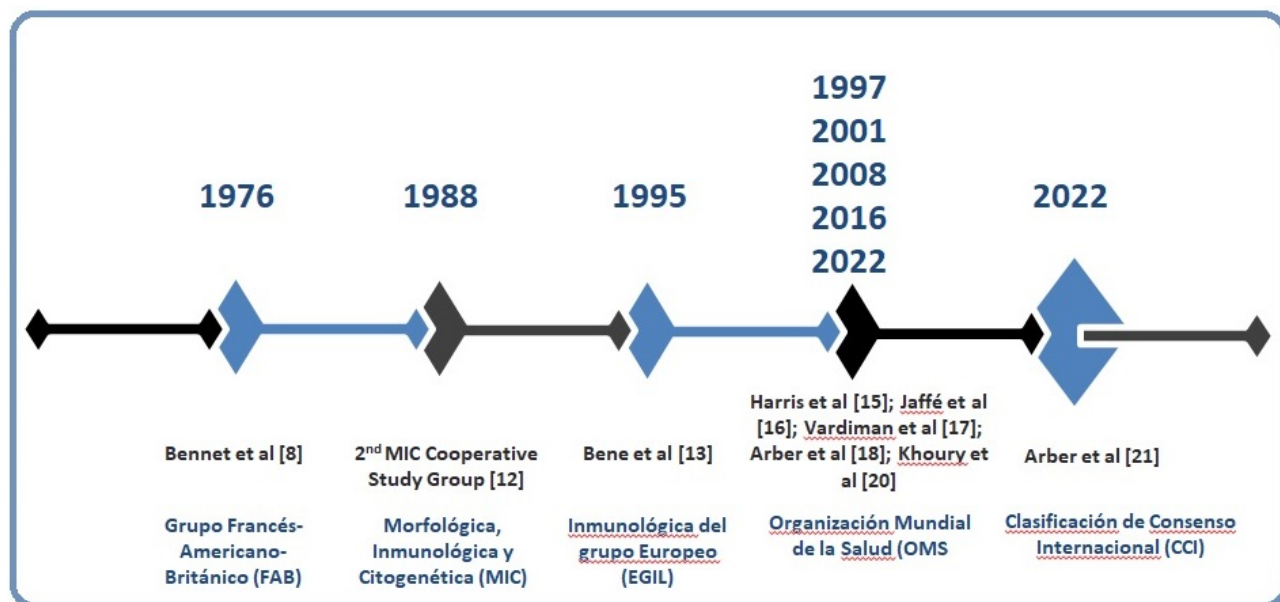
genéticas definidas. Lo más importante es la separación de la LMA en 2 familias: LMA con anomalías genéticas que las definen o definitorias y LMA definidas por diferenciación. La última reemplaza a la categoría *LMA no especificada de otro modo*, e incluye las ocho LMA previamente contenidas en este grupo. La categoría LMA con anomalías genéticas definitorias incluyó 12 entidades bien definidas, entre las que se encuentra la LMA relacionada con mielodisplasia, y una categoría LMA con otras alteraciones genéticas definidas para subtipos de LMA nuevos y/o poco comunes, que pueden (o no) convertirse en tipos definidos en futuras ediciones de la clasificación. En este grupo, se eliminó el requerimiento de 20% o más de blastos, excepto para LMA con fusión *BCR::ABL1* y LMA con mutación en el gen *CEBPA*. El sarcoma mieloides se mantiene como una entidad separada y representa una manifestación tisular única de LMA²⁰.

A pesar de que la OMS siempre ha buscado el consenso de expertos, al momento de revisar la clasificación, se observa que este objetivo no se ha logrado en esta oportunidad, ya que otro grupo de especialistas publicó, también en el año 2022, una clasificación de consenso. Sus autores manifiestan que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer careció de supervisión por parte de la Sociedad de Hematopatología y la Asociación Europea de Hematopatología, y que no siguió un proceso de asesoramiento con los comités de asesoramiento clínico (CAC) compuestos por patólogos, hematólogos, oncólogos y genetistas. Esta nueva clasificación representa una revisión importante de las clasificaciones anteriores e incluye a numerosos autores de las ediciones anteriores de la OMS, pero ya no está afiliada a la OMS²¹.

Clasificación del Consenso Internacional (CCI) de Neoplasias Mieloides y Leucemias Agudas

La CCI es una revisión de las clasificaciones del 2008 y 2016 de la OMS. Según los autores, el objetivo principal del proceso de consenso fue la definición de entidades de enfermedades reales, incluida la introducción de nuevas entidades y de criterios refinados para las categorías de diagnóstico existentes, con base en los datos acumulados. La CCI tiene el propósito de facilitar el diagnóstico y pronóstico de estas neoplasias, mejorar el tratamiento de los pacientes afectados y permitir el diseño de ensayos clínicos innovadores.

La CCI propone un requisito de 10% o más de blastos para el diagnóstico de 12 LMA con anomalías genéticas bien definidas, mientras que mantiene el límite de 20% o más de blastos para LMA con $t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL$; LMA con *TP53* mutado; LMA con anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia; LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia y LMA no especificada de otro modo. Se eliminaron 2 de las categorías anteriores: neoplasias mieloides relacionadas con la terapia y LMA con cambios relacionados con mielodisplasia. Los casos de SMD con 10% a 19% de blastos ahora se diagnostican como SMD/LMA. El sarcoma mieloides, las proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down y la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides

Figura 1. Clasificaciones de la leucemia mieloide aguda a través del tiempo.

blásticas permanecen como tales en la CCI²¹.

El grupo European LeukemiaNet (ELN) publicó en 2022 recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de la LMA en adultos basándose en la CCI. El documento afirma que, debido al impacto primordial sobre el fenotipo y el resultado de la enfermedad, se dio prioridad a las aberraciones genéticas al definir la clasificación de la LMA con características predisponentes adicionales (relacionadas con la terapia, SMD previo o SMD/neoplasia mieloproliferativa (NMP), predisposición de la línea germinal) que fueron anexadas como calificadores del diagnóstico primario.

La descripción de la CCI resulta mucho más comprensible, ya que define 2 grupos de LMA²²: 1) LMA con anomalías genéticas recurrentes (que requieren $\geq 10\%$ de blastos en MO o SP): incluye 10 entidades; 2) Categorías designadas LMA (si tienen $\geq 20\%$ de blastos en MO o SP) o SMD/LMA (si tienen 10 - 19% de blastos en MO o SP): LMA con TP53 mutado, LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia, LMA con anomalías genéticas relacionadas con mielodisplasia y LMA no especificada de otro modo.

Las nuevas clasificaciones de la LMA: un desafío para la toma de decisiones en la práctica clínica

Varias clasificaciones de la LMA se han sucedido a lo largo del tiempo y todas ellas han usado los recursos diagnósticos disponibles en el momento de formularlas (Figura 1). A medida que la tecnología fue evolucionando, también lo hizo el modo de clasificar las LMA considerando cada vez más importantes los estudios citogenéticos y moleculares. Las nuevas clasificaciones de 2022 (OMS y CCI) amplían las anomalías genéticas que definen grupos específicos de LMA. NPM1 ahora es reconocida por la OMS y la CCI como una mutación definitoria de LMA, y la LMA con *BCR::ABL1* fue agregada formalmente como una le-

sión definitoria de LMA. La diferencia fundamental entre ambas clasificaciones es que emplean distintos límites de porcentaje de blastos para definir la LMA en ciertas situaciones.

La estructura de la clasificación OMS contiene 2 grupos, mientras que la CCI propone un diagnóstico en orden jerárquico. La definición de LMA con cambios relacionados con mielodisplasia no se incluyó en ninguno de los sistemas de clasificación, pero tanto la OMS como la CCI introdujeron categorías con anomalías moleculares y citogenéticas que definen la ontogenia secundaria funcional y están asociadas con un mal pronóstico²³.

La Subcomisión de Leucemias Agudas de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) anexó ambas clasificaciones a las guías de la SAH. En el anexo, se advierte que existen puntos de controversia entre las clasificaciones de la OMS y CCI. Sin embargo, se destaca que ambas resaltan la importancia del estudio molecular incluyendo paneles multigénicos para el diagnóstico y pronóstico de esta patología²⁴.

Si bien los avances en el diagnóstico de la LMA podrían ayudar a optimizar la mejor terapia para cada subgrupo, estos dos nuevos sistemas de clasificación desafían a los profesionales de la salud que se ven en la encrucijada de adoptar una de ellas. No obstante, seguirá siendo responsabilidad del médico tratante integrar todos los datos para llegar a una decisión terapéutica²³.

Conclusiones

Casi doscientos años después de la primera descripción de la leucemia, la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas sigue siendo necesaria para mejorar la supervivencia de los pacientes que la padecen. Durante la última década, el avance significativo en el perfilado genómico de la LMA ha resultado en oportunidades interesantes para crear terapias dirigidas, defi-

nidas genómicamente para pacientes con LMA. Algunas de las terapias, como los inhibidores de *FLT3* y los inhibidores de isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y 2, se han probado en ensayos clínicos y ahora son el estándar de atención en pacientes que albergan estas mutaciones²⁵.

Es necesario reflexionar sobre el hecho de que, a medida que el diagnóstico y la clasificación de la leucemia dependen cada vez más de investigaciones sofisticadas y costosas, existe el riesgo de que algunos países con menos recursos se queden atrás. En un artículo reciente, el análisis citogenético estuvo disponible solo en un 30% de los pacientes²⁶. La Dra. Bárbara Bain, consciente de este problema, incorporó como apéndice algunas sugerencias sobre cómo se puede diagnosticar la leucemia en laboratorios de escasos recursos. Entre sus recomendaciones, señaló que puede resultar útil la asociación entre centros especializados y centros periféricos dentro del mismo país o países limítrofes. En ausencia de técnicas citogenéticas y moleculares, como no es posible aplicar completamente cualquiera de las clasificaciones actuales de LMA, con el uso de la citomorfología y la citoquímica, los casos aún podrán ser diagnosticados y clasificados según la clasificación FAB²⁷.

Sin duda alguna, para la elección de la mejor terapia, se necesita el mejor y más rápido diagnóstico, así como una correcta clasificación que permita definir el tratamiento y estratificar el riesgo. El hecho de que, en el ámbito internacional, los especialistas no hayan logrado un consenso atenta contra este objetivo. Por lo tanto, alcanzar el acuerdo internacional de los expertos sería beneficioso para los profesionales de salud que participan del manejo de la LMA y, sobre todo, para el paciente que la padece.

Referencias bibliográficas

- Kampen KR. The discovery and early understanding of leukemia. *Leuk Res* 2012; 36(1): 6-13. DOI: 10.1016/j.leukres.2011.09.028.
- Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clin* 2010; 3(3): 139-47. DOI: 10.1016/j.labcli.2010.05.002.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373(12): 1136-52. DOI: 10.1056/NEJMra1406184.
- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update'. *Blood Cancer J* 2016; 6(7): e441. DOI: 10.1038/bcj.2016.50.
- Piller G. Leukaemia - a brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol* 2001; 112(2): 282-92. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02411.x.
- Ortiz-Hidalgo C. Notas sobre la historia de la leucemia. *Patología Rev latinoamericana* 2013; 51(1): 58-69.
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional de enfermedades. Manual de la clasificación estadística internacional de enfermedades, traumatismos y causas de defunción. Volumen 1. Ginebra, 1968.
- 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; 33(4): 451-8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103(4): 620-5. DOI: 10.7326/0003-4819-103-4-620.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103(3): 460-2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-3-460.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991; 78(3): 325-9. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04444.x.
- Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. Report of the Workshop held in Leuven, Belgium, September 15-17, 1986. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 30(1): 1-15.
- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9(10): 1783-6.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100(7): 2292-302. DOI: 10.1182/blood-2002-04-1199.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17(12): 3835-49. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.12.3835.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114(5): 937-51. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- 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; 127(20): 2391-405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet* 2013; 45(11): 1293-9. DOI: 10.1038/ng.2759.
- 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; 36(7): 1703-19. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- 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; 140(11): 1200-28. DOI: 10.1182/blood.2022015850.
- 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; 140(12): 1345-77. DOI: 10.1182/blood.2022016867.
- Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2023; 98(3): 502-26. DOI: 10.1002/ajh.26822.
- Sociedad Argentina de Hematología. Leucemias agudas. Anexo Leucemia mieloide aguda. Actualización a noviembre 2022. Disponible en: <http://www.sah.org.ar/docs/guias/2022/Leucemias-agudas.pdf> [Consultado el 27/05/2023]
- Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J* (2013) 2020; 103(3): 38-40.
- Haro C, Casas Silva MJ, Agüero Aguilera AC, Terán MM, Ledesma Achem ME, Mónaco ME, et al. Expresión de genes involucrados en el estrés oxidativo e inflamación en neoplasias hematológicas. *Bioq y Patol Clin* 2020; 84(1): 31-8.
- Bain B. Leukaemia Diagnosis. 4th edition. Singapur: John Wiley & Sons, Ltd., Publication; 2010.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC BY NC SA). Permite compartir y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que: se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.