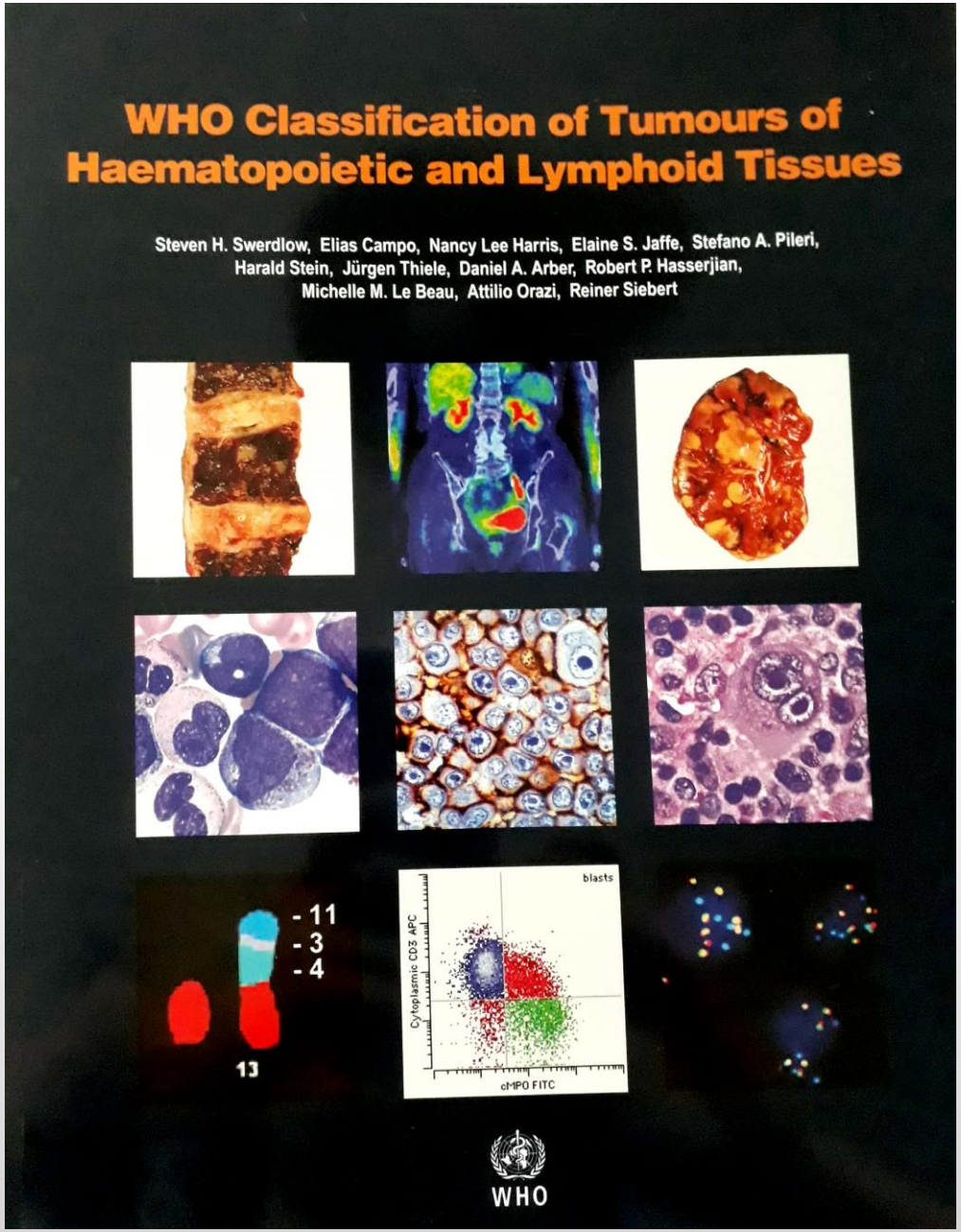
REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA WHO DE LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS, 2017

Diana Mercedes Lozano Bohórquez
Especialista en patología, área de Hematopatología
Dinámica IPS



World Health Organization Classification of Tumours

WHO OMS

International Agency for Research on Cancer (IARC)

Revised 4th Edition

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues

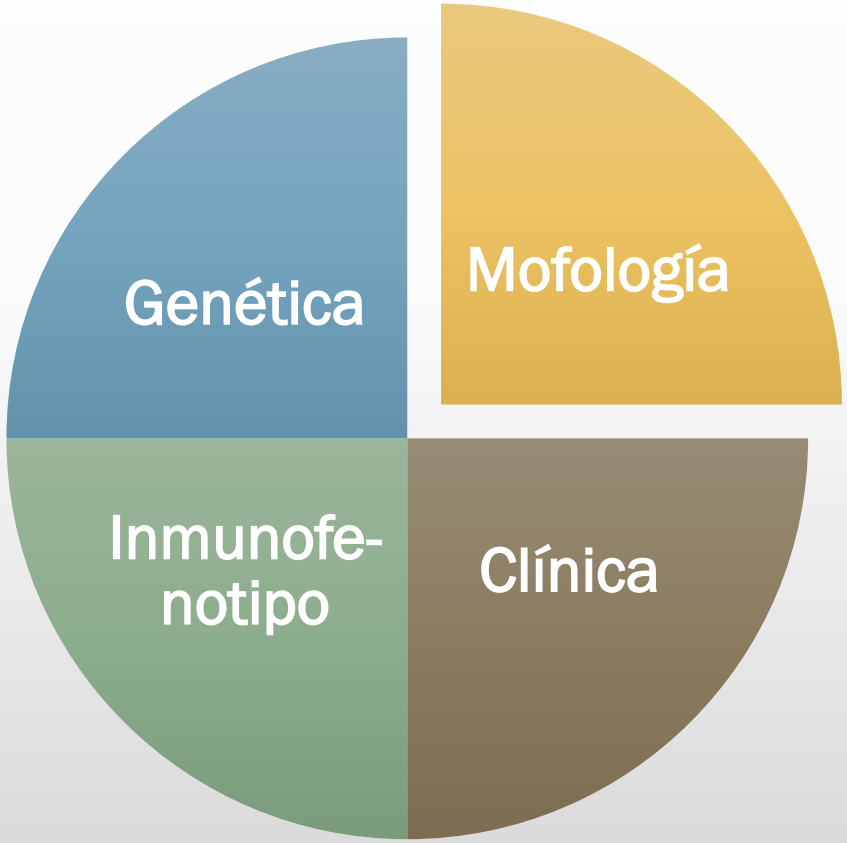
Edited by

Steven H. Swerdlow
Elias Campo
Nancy Lee Harris
Elaine S. Jaffe
Stefano A. Pileri
Harald Stein
Jürgen Thiele

International Agency for Research on Cancer
Lyon, 2017

Objetivo de la clasificación de la WHO

- Definir entidades que son biológicamente homogéneas y clínicamente relevantes.
- Las **anormalidades genéticas** recurrentes no sólo sirven como criterios objetivos para el reconocimiento de entidades específicas, además son **vitales para la identificación de productos génicos y vías de señalización que pueden ser intervenidos terapeúticamente.**



PRERREQUISITOS PARA APLICAR LOS CRITERIOS DE LA CLASIFICACIÓN EN NEOPLASIAS MIELOIDES

Prerrequisitos para aplicar los criterios de la clasificación

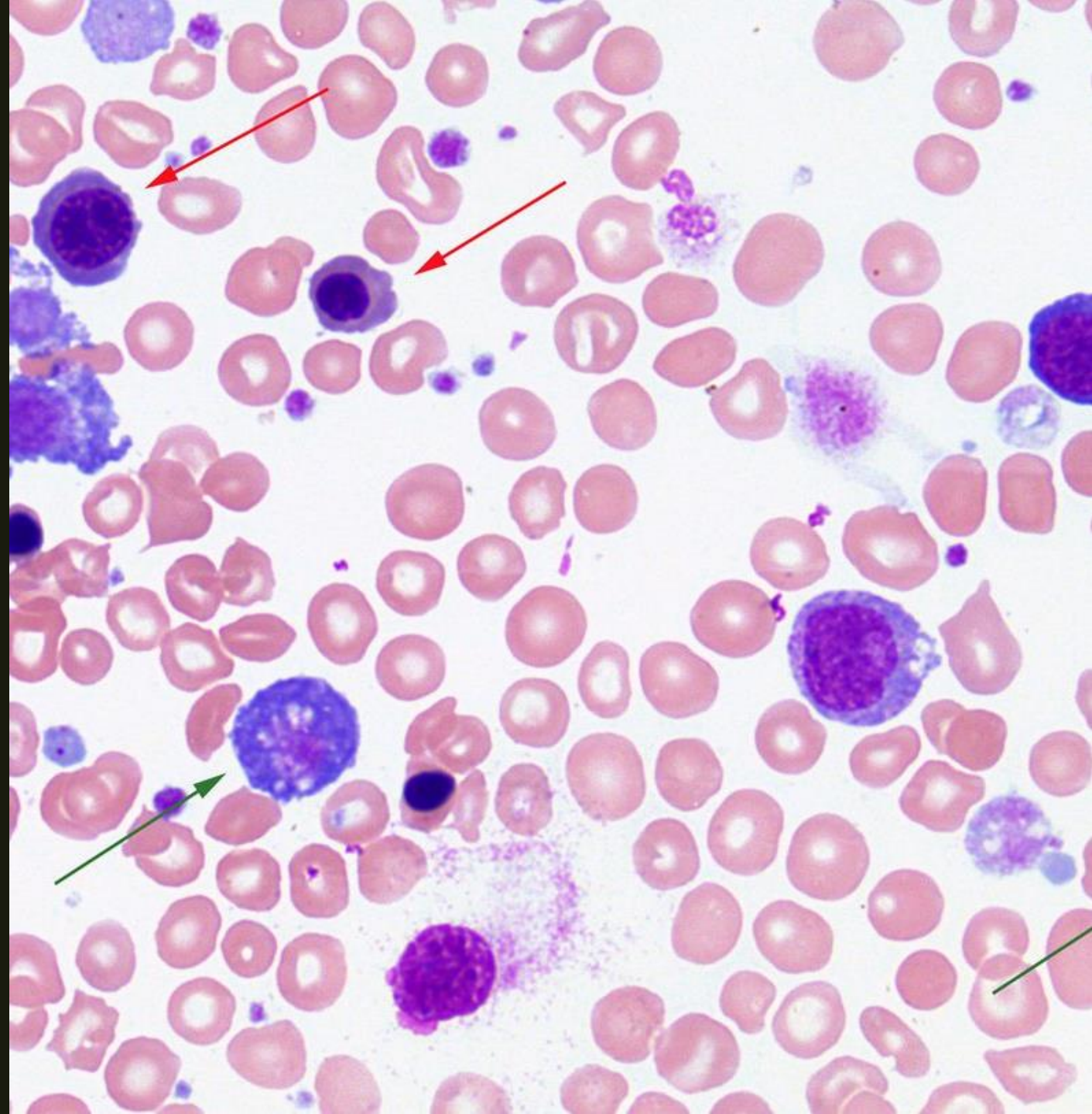
- En la práctica moderna una falla en el procesamiento del tejido podría ser peor que una inadecuada interpretación de la enfermedad.
- La **microscopía convencional continua siendo el gold standard** y el punto de partida para el entendimiento de las proliferaciones hematolinfoides.
- Especímenes deben ser recolectados antes de iniciar cualquier tipo de terapia.
- Evaluación **morfológica, citoquímica e inmunofenotípica** para definir: linaje, grado de maduración y apariencia citológica (displasia).
- Estudios de citogenética y moleculares son requeridos en el momento del diagnóstico y en el seguimiento.
- Se asume que la evaluación se realiza con **un total conocimiento de la historia clínica y paraclínicos pertinentes**.

SANGRE PERIFÉRICA

Un extendido de sangre periférica debe ser examinado y correlacionado con el resultado del hemograma.

Se recomienda realizar un recuento manual de 200 leucocitos.

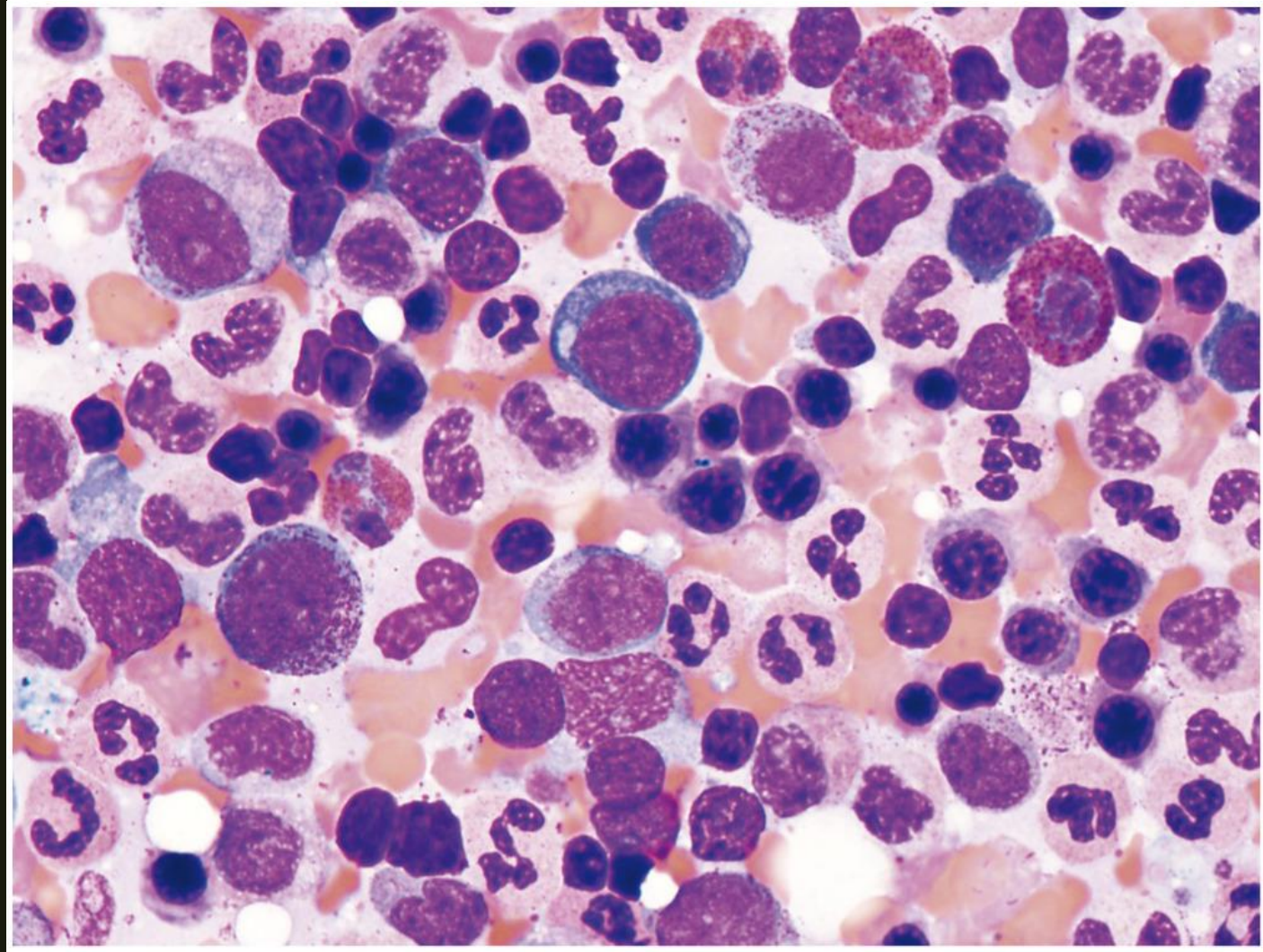
Granularidad de los neutrófilos, presencia de eritrocitos anormales y tamaño y granularidad de las plaquetas.



ASPIRADO DE MÉDULA ÓSEA

Se recomienda realizar un recuento manual de 500 células nucleadas, en áreas cercanas a las partículas (lo menos hemodiluida posible), en múltiples extendidos.

Blastos – Promonocitos – Promielocitos – Mielocitos – Metamielocitos – Bandas de neutrófilos – Neutrófilos segmentados – Eosinófilos – Basófilos – Monocitos – Linfocitos - Células plasmáticas – Precursores eritroides – Mastocitos.

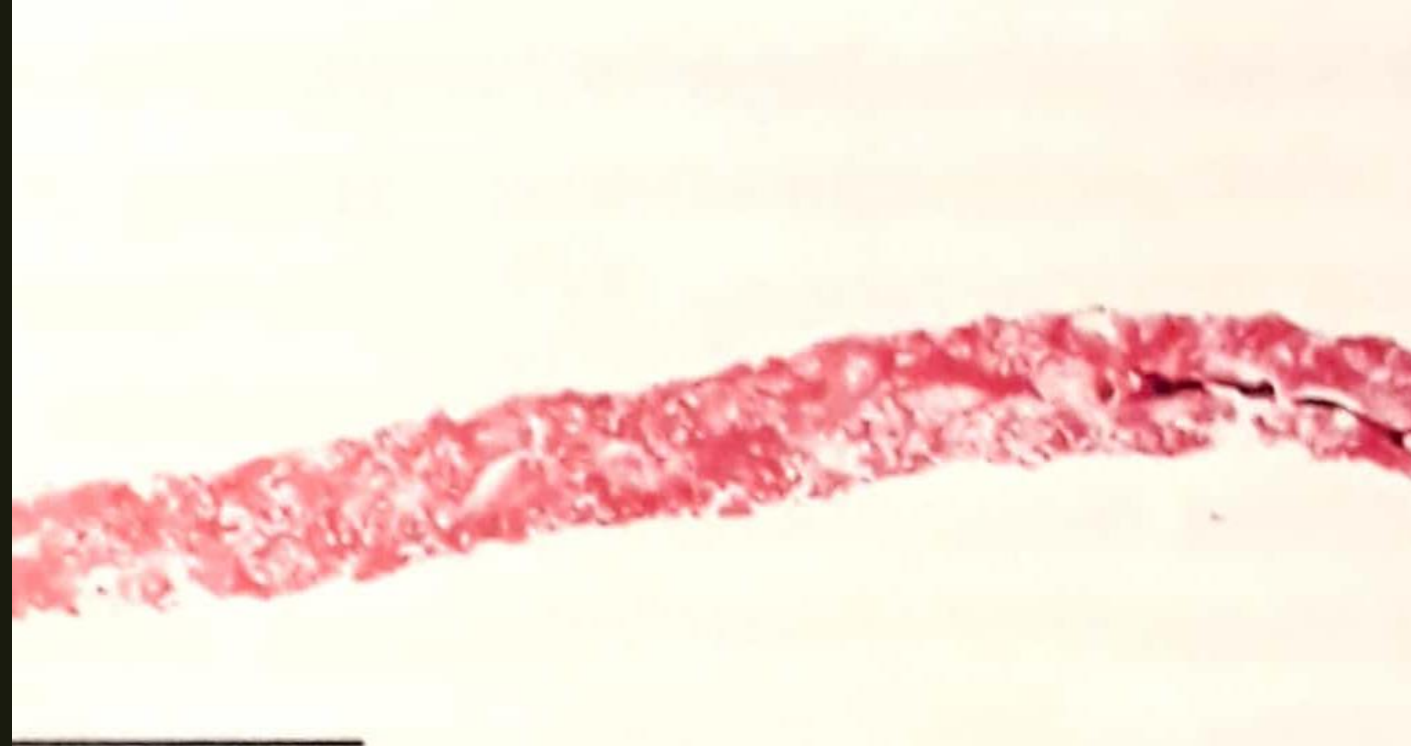


Copyright © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

Evaluación de celularidad, histotopografía, proporción de maduración, estroma y tejido óseo. Permite inmunohistoquímica.

Tomada en ángulo recto con respecto al hueso cortical, por lo menos 1,5 cm de longitud, por lo menos 10 espacios evaluables, **fijación por mínimo 6 horas**, adecuada decalcificación, cortes de 3-4 micras , H&E ó Giemsa.



1.02 Bone marrow trephine biopsies of suspec
oid neoplasms should be ≥1.5 cm in length
ned at right angles to the cortical bone.

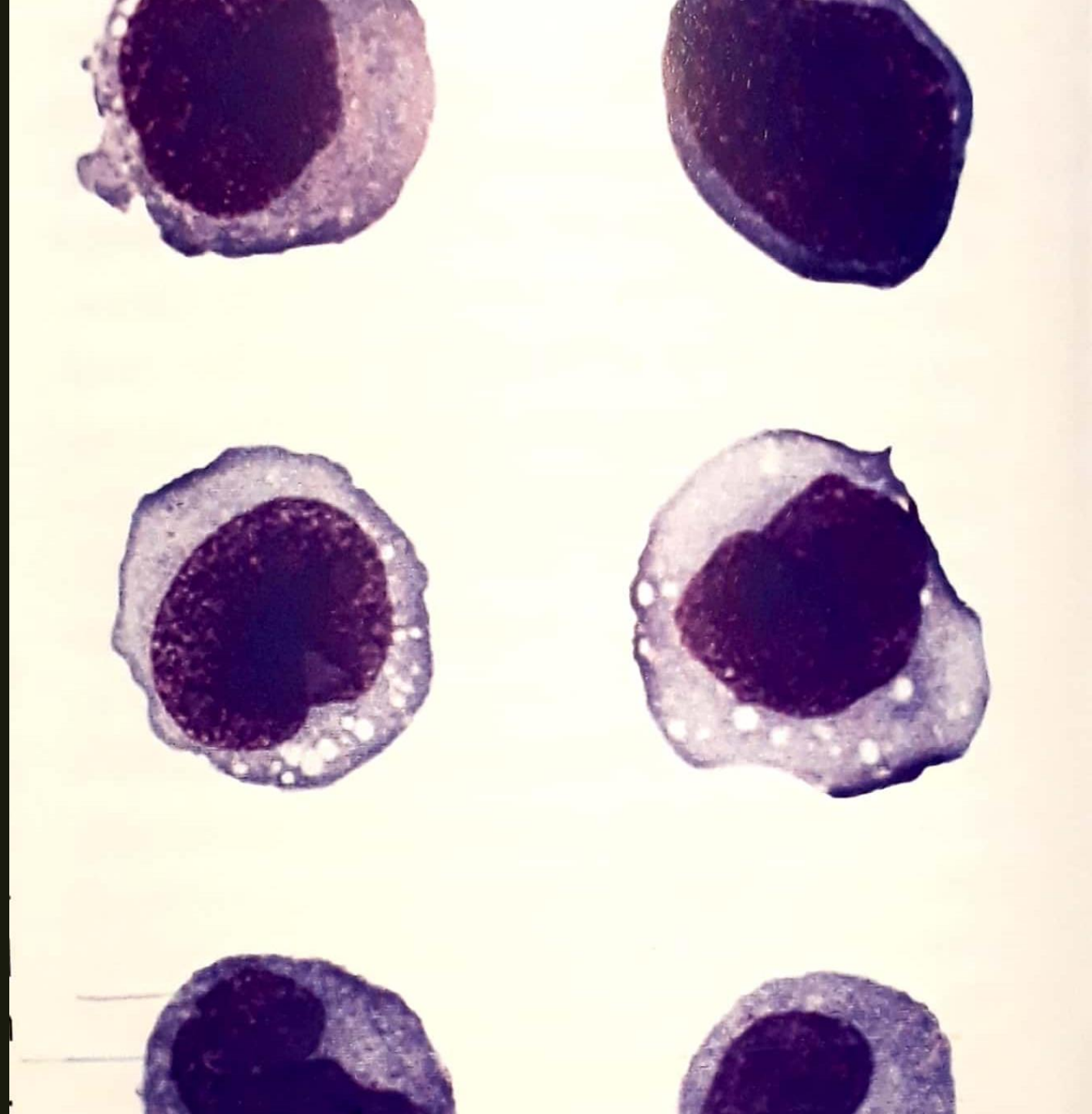
RECUENTO DE BLASTOS

El recuento por citometría de flujo no sustituye el recuento manual.

Se incluye en el recuento: mieloblastos, monoblastos y megacarioblastos.

Los promonocitos se incluyen en leucemia aguda monoblástica/monocítica, mielomonocítica y en casos de leucemia mielomonocítica crónica.

Precursores eritroides tempranos sólo se incluyen en casos de leucemia eritroide pura.



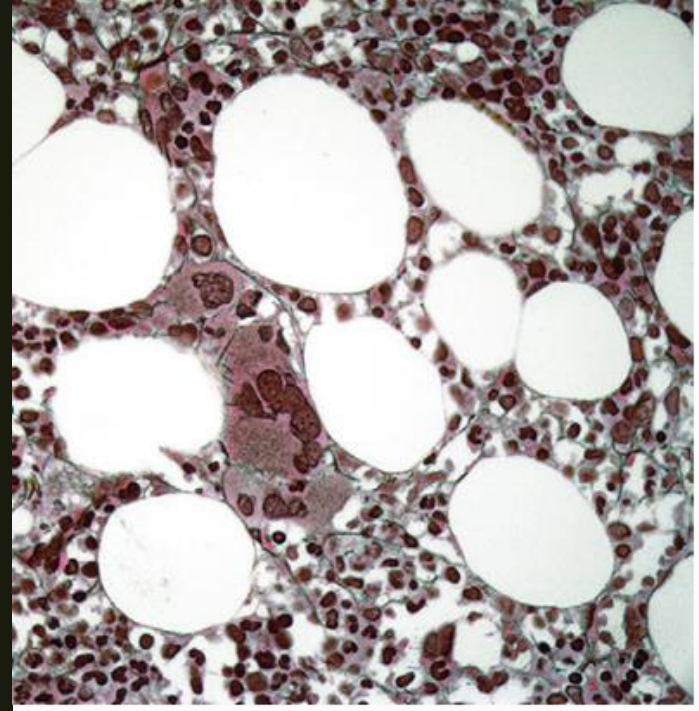
CITOQUÍMICA Y OTRAS COLORACIONES ESPECIALES

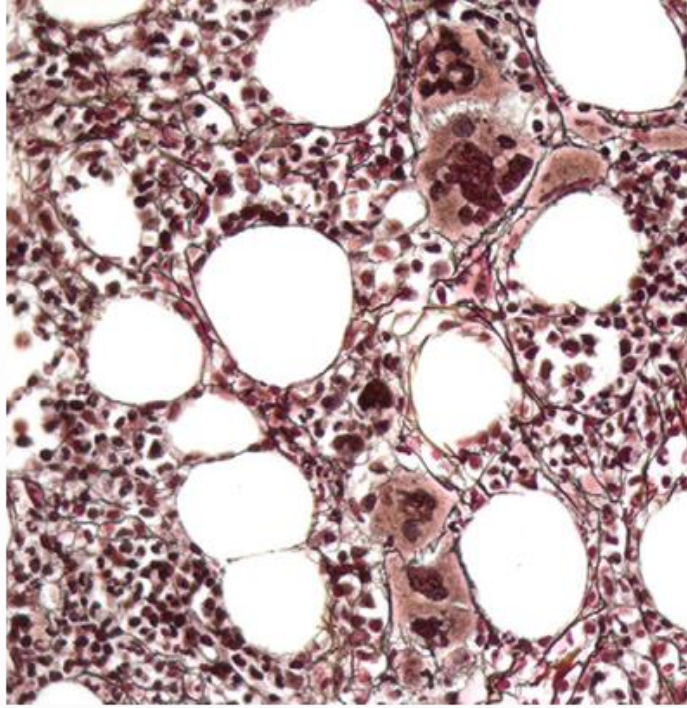
Puede ser útil para ayudar a definir linaje en blastos, sin embargo, ha sido reemplazado por inmunofenotipo. Mieloperoxidasa, Sudan Black B, Esterasa

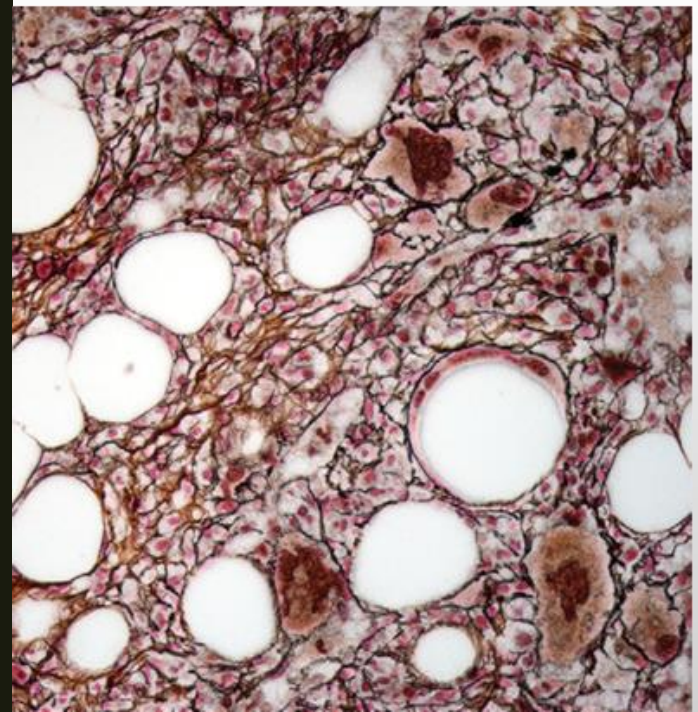
Hierro medular – depósitos de hierro, sideroblastos normales, sideroblastos en anillo.

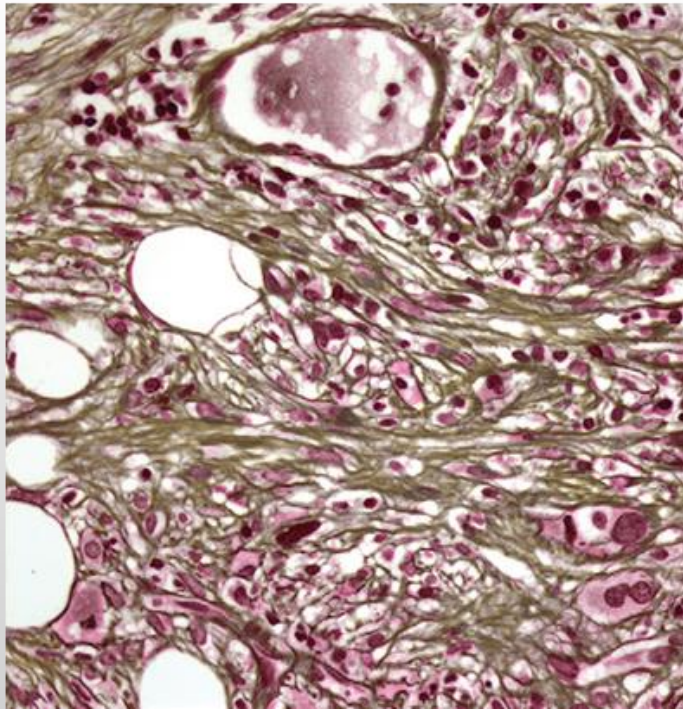
PAS – expresión anormal en eritroides.

Retículo y Tricrómico – fibrosis reticulínica y colágena.









INMUNOFENOTIPO

Citometría de flujo
Inmunohistoquímica

Se basa en la expresión aberrante de antígenos propios de otras líneas, evaluación de asincronismos madurativos, sobreexpresión, reducción o ausencia de antígenos propios de cada linaje.

Determinar linaje – Identificar leucemias agudas de fenotipo ambiguo – Detección de fenotipos aberrantes que facilitan la evaluación de enfermedad mínima residual.

Identificación de patrones que ayuden a orientar las pruebas de FISH y de biología molecular complementarias en cada caso.

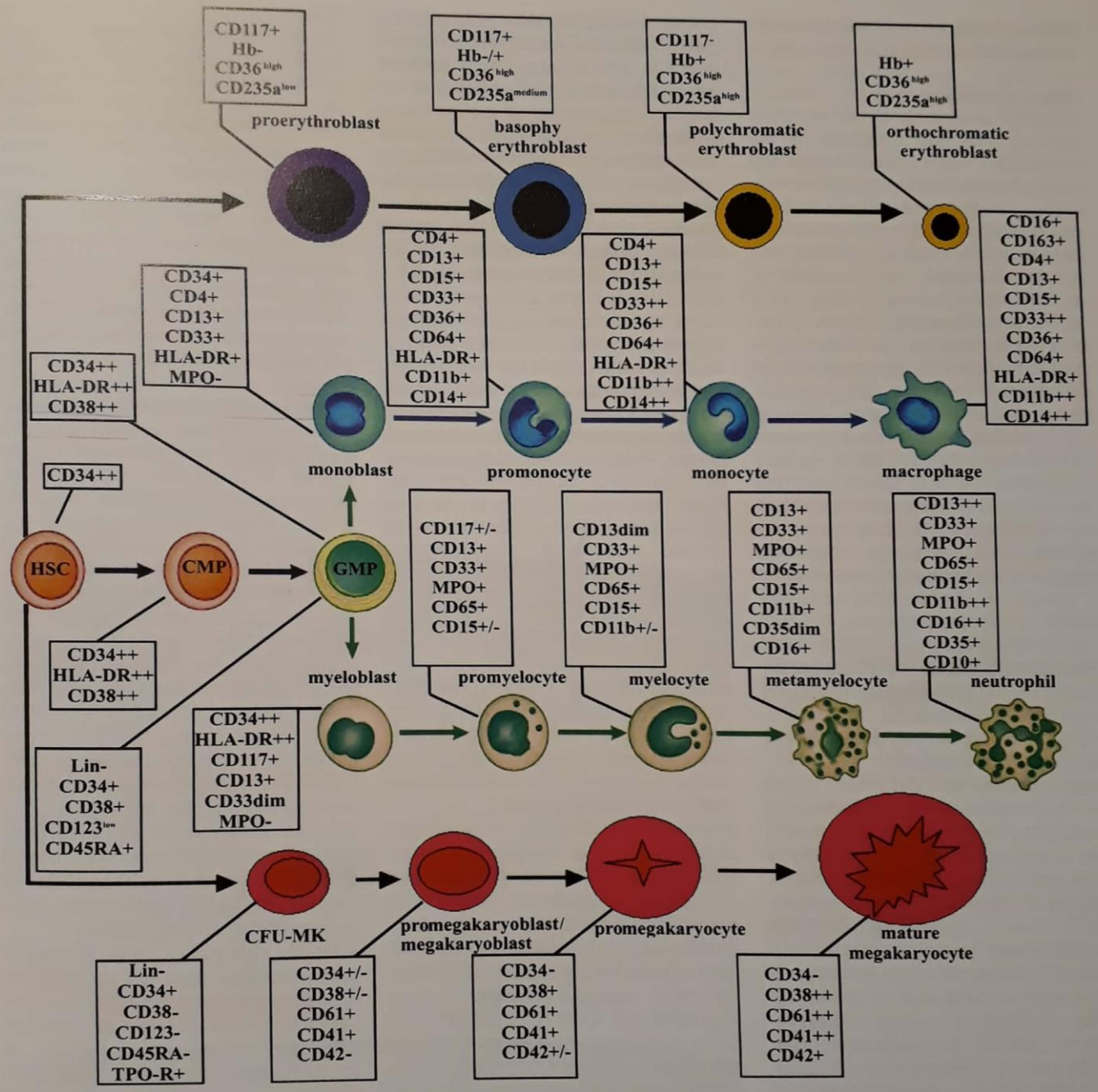


Fig. 1.05 Antigen expression at various stages of normal myeloid differentiation.

TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS

Citometría de flujo

- Rápido (horas)
- Altamente sensible
- Semicuantitativo
- Análisis simultáneo en la misma célula
- Subpoblaciones

Inmunohistoquímica

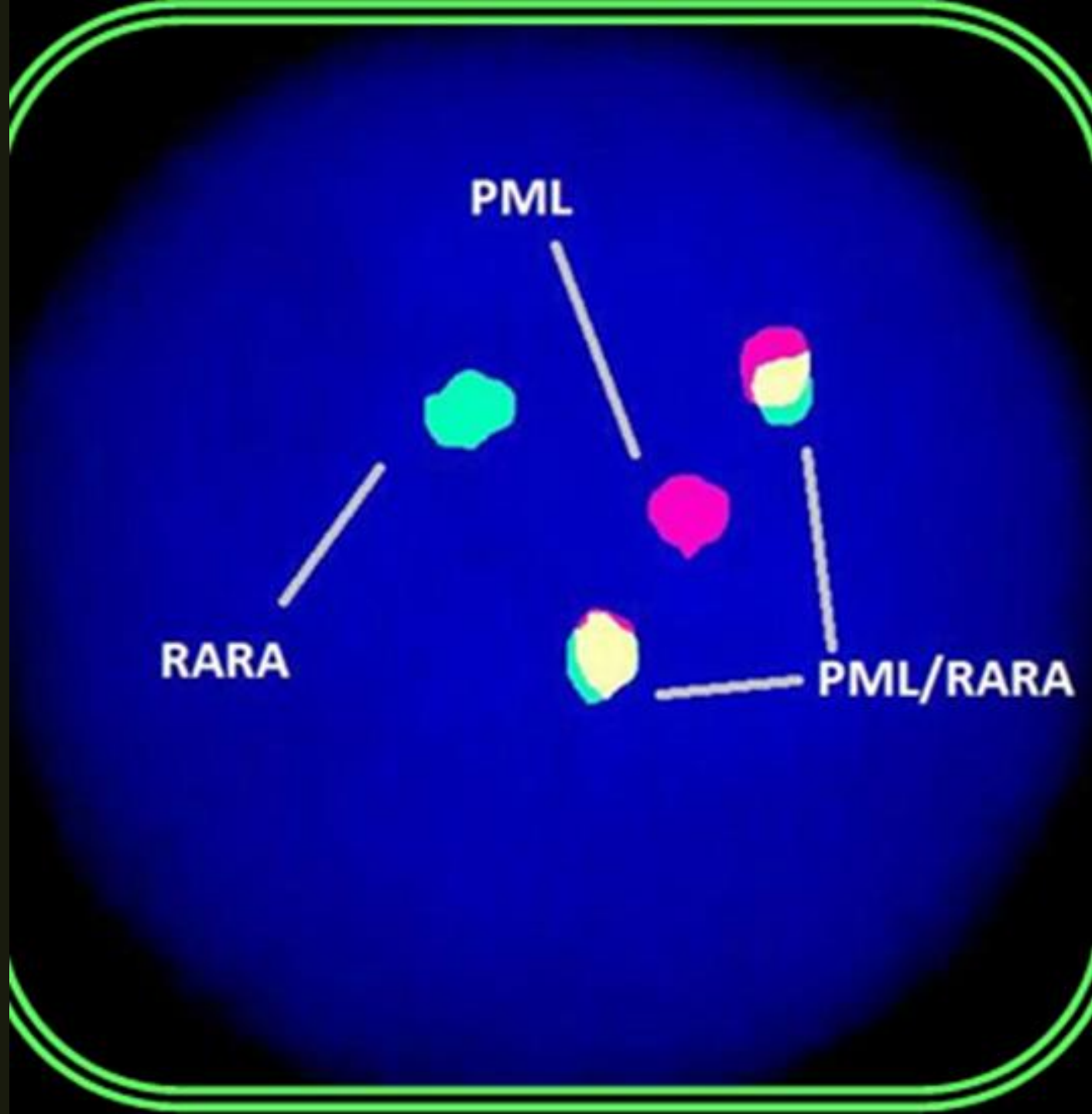
- Arquitectura
- Citología
- No requiere tejido fresco

PRUEBAS GENÉTICAS

Rearreglos genéticos – translocaciones, deleciones y mutaciones en genes específicos.

El cariotipo convencional se recomienda en la evaluación inicial y a intervalos regulares, con el fin de detectar evolución genética.

RT-PCR, FISH, PCR cuantitativa, Next Generation Sequencing, entre otros.



Es recomendable que todos los estudios diagnósticos sean correlacionados con los hallazgos clínicos y comunicados en un **REPORTE INTEGRADO**

CLASIFICACIÓN REVISADA DE LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS.

WHO, 2017

LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS WHO, 2017

- Expansión clonal de blastos mieloides en sangre periférica, médula ósea o en otros tejidos.
- Enfermedad heterogénea, clínicamente, morfológicamente y genéticamente, pudiendo comprometer uno o todos los linajes mieloides.
- 2,5-3 casos por 100,000 habitantes año.
- Edad media al diagnóstico: 65 años
  - *En niños el pico de incidencia ocurre en los primeros 3 a 4 años .*
- ≥20% de mieloblastos, monoblastos/promonocitos y/o megacarioblastos.
  - *Sarcoma mieloide es sinónimo de LMA.*
  - *Casos con t(8;21), inv(16), t(16;16) ó PML-RARA pueden ser diagnosticados con menos del 20% de blastos.*

LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS WHO, 2017

FLT3

- AML con BCR-ABL1.
- CEBPA, mutación bialélica
- RUNX1

Con anormalidades genéticas recurrentes

- Mutación en NPM1 y CEBPA puede excluirla
- Sale del(9q)

Con cambios relacionados con mielodisplasia

Sarcoma mieloide

NOS

- Sale leucemia aguda eritroide/mieloide

Relacionada con terapia

- Excluye otras categorías

Proliferaciones mieloides relacionadas con Síndrome de Down

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CON ANORMALIDADES GENÉTICAS RECURRENTES

Con translocaciones/ inversiones balanceadas

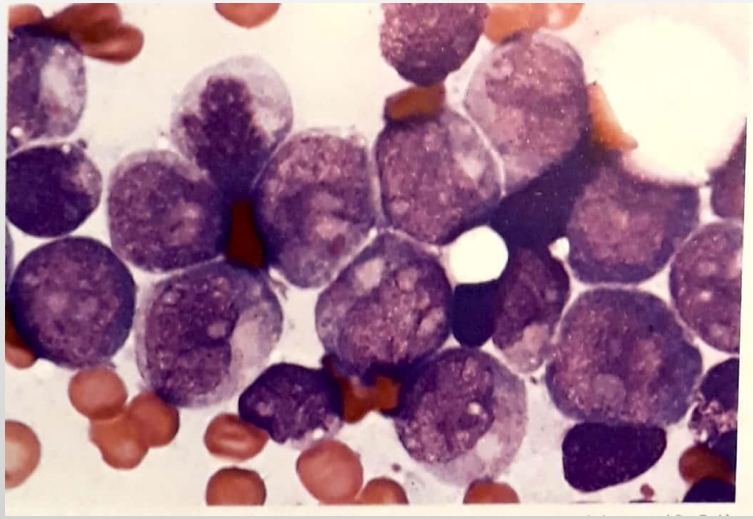
- Rearreglos estructurales en cromosomas – genes de fusión – proteínas quiméricas.
- La anormalidad es requerida pero no suficiente para la leucemogénesis.
- Recuento de blastos – no siempre se requiere ≥20%.

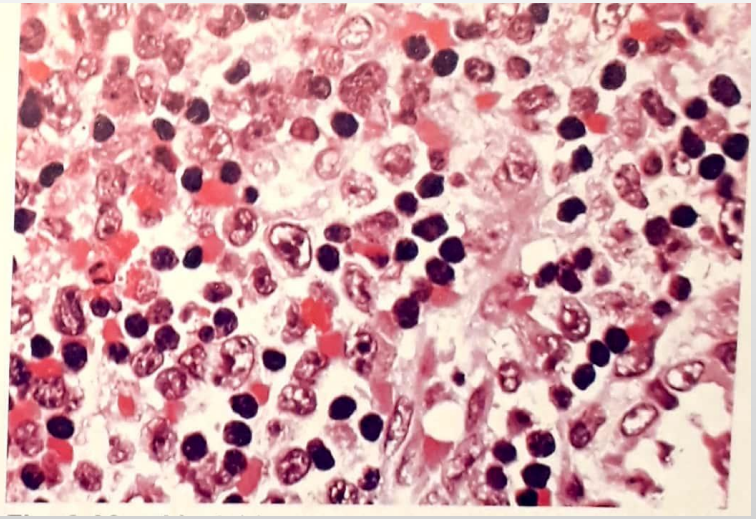
Con mutaciones

- Cancer Genome Atlas Research Network, por lo menos 23 mutaciones recurrentes, no todas reconocidas en la clasificación de la WHO, pero descritas en el libro.
- Significado pronóstico no es claro en todas.
- Combinación de mutaciones con significado pronóstico por estudiar.

Leucemia mieloide aguda con t(8;21) (q22;q22,1); RUNX1-RUNX1T1

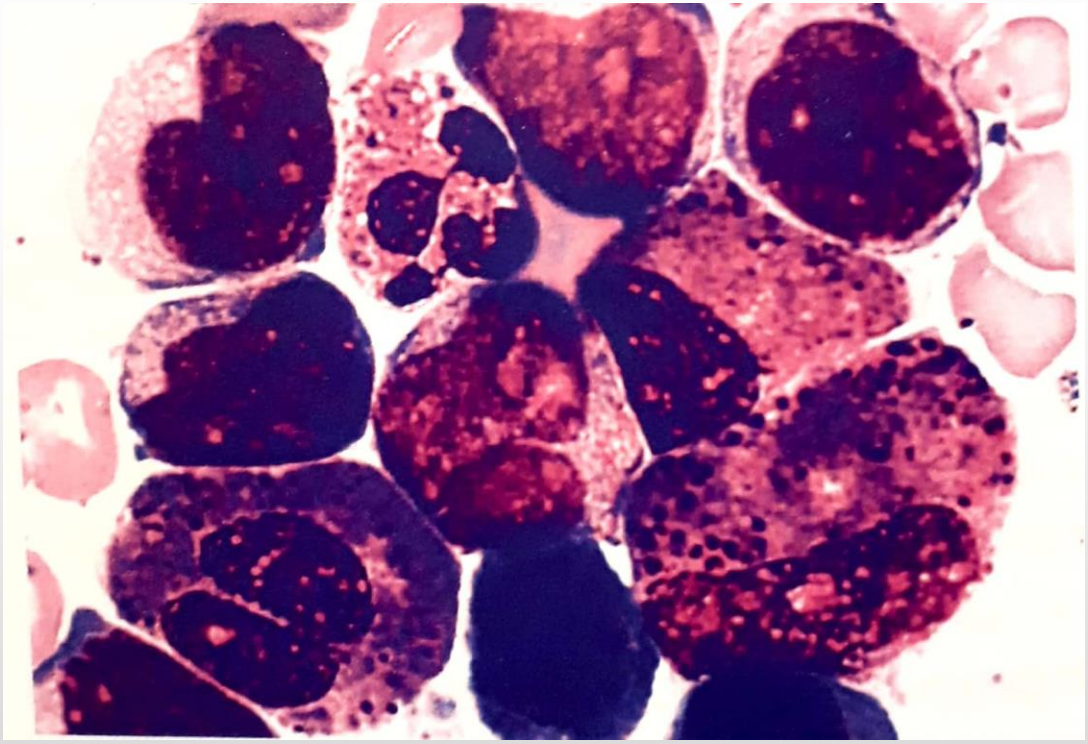
- Maduración a neutrófilo.
- 1-5% de LMA, pacientes jóvenes.
- Expresión de CD56 relacionada con pronóstico adverso – mutaciones en KIT.
- Expresión frecuente de marcadores linfoides: CD19, PAX5, cyCD79a.
- Alta tasa de remisión completa y pronóstico a largo plazo favorable.





Leucemia mieloide aguda con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11

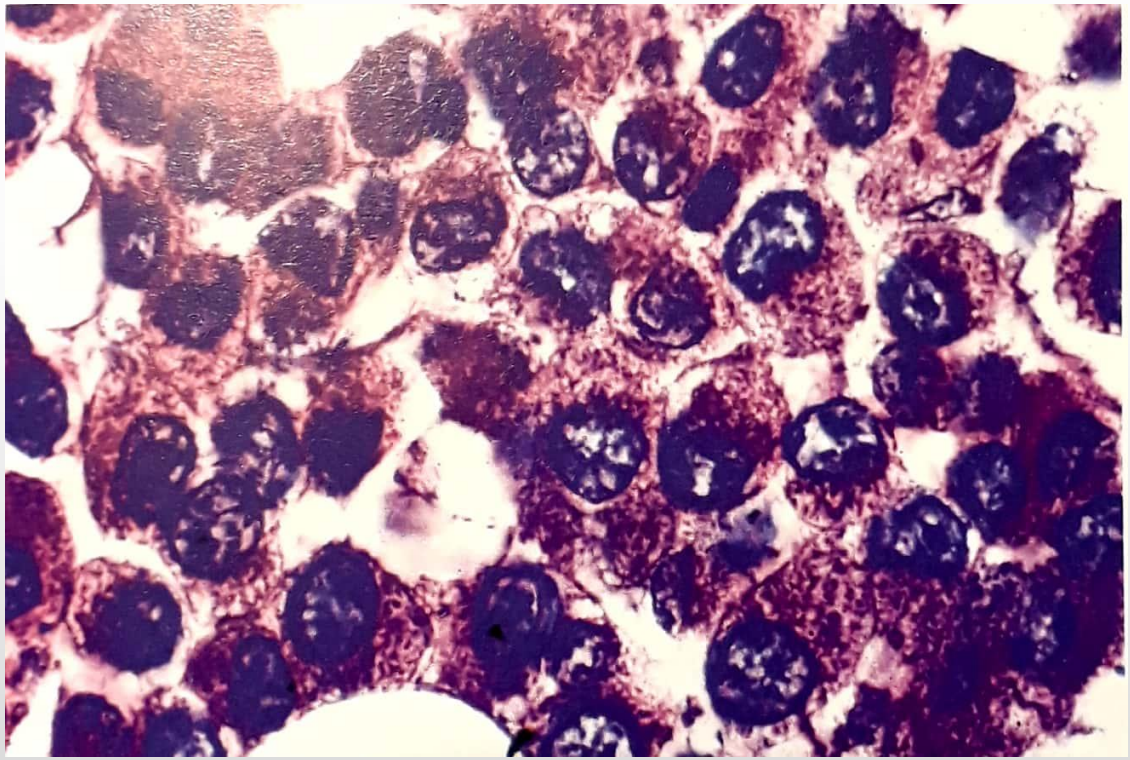
- Diferenciación a monocito y granulocito con un **componente de eosinófilos anormales** característico.
- 5-8% de las LMA en pacientes jóvenes.
- El número de eosinófilos es variable – gránulos eosinofílicos inmaduros en el estadio de promielocito y mielocito – hiposegmentación nuclear.
- Ideal FISH ó RT-PCR.
- Alta tasa de remisión completa y sobrevida global favorable.
- KIT, FLT3 y trisomía 8: mal pronóstico.

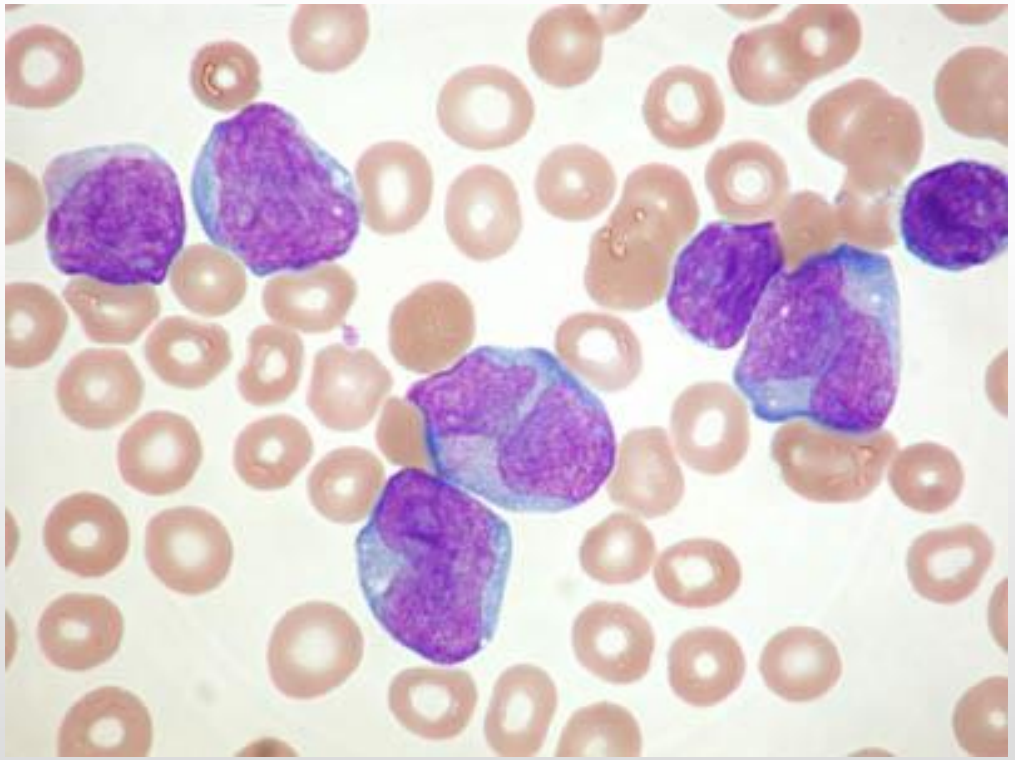


Leucemia promielocítica aguda con PML-RARA

- Promielocitos anormales
  - *Hipergranulares (típicos)*
  - *Microgranulares (hipogranulares).*
- 5-8% de las LMA en jóvenes.
- 0,08 casos/100,000 personas año.
- CID y aumento en la fibrinólisis.
- Blastos no necesariamente evidentes en sangre periférica.
- Inmunofenotipo característico: MPO fuerte, CD34 negativo, CD15 negativo.
- CD2 y CD34 positivos en variante microgranular y en transcripto bcr3.
- CD2 asociado a mutación en FLT3-ITD, CD56 asociado a mal pronóstico.
- **Variantes RARA.**
- Pronóstico favorable si tratada con tretinoina y trióxido arsénico.

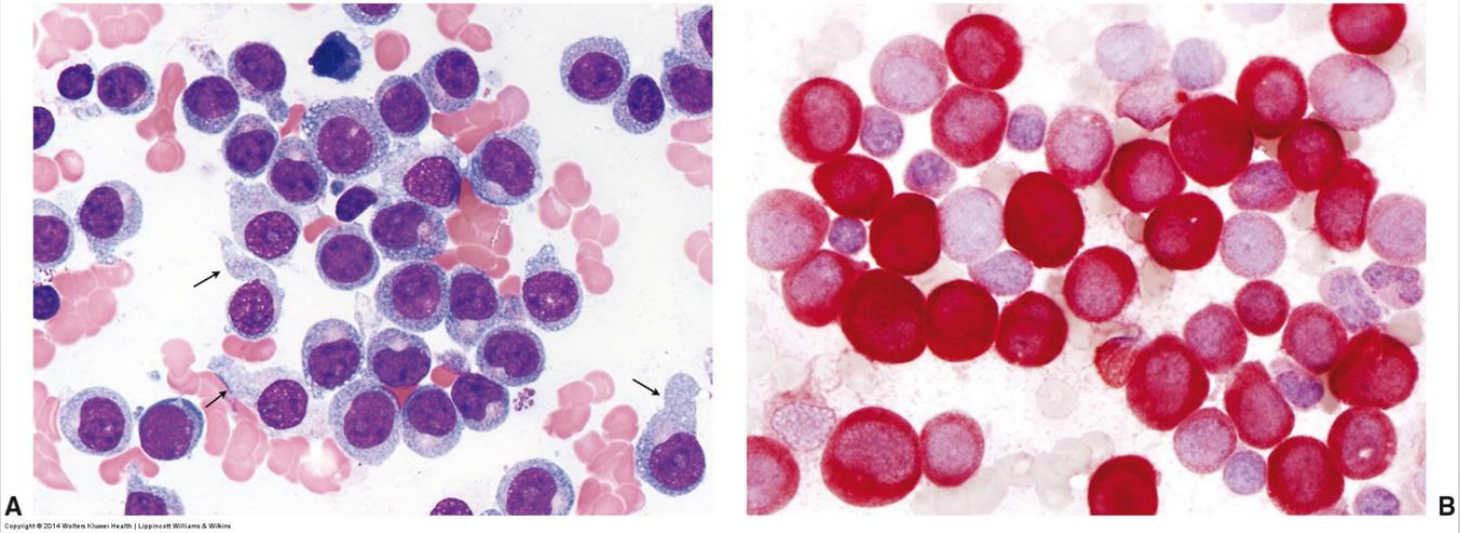
Leucemia promielocítica aguda con PML-RARA





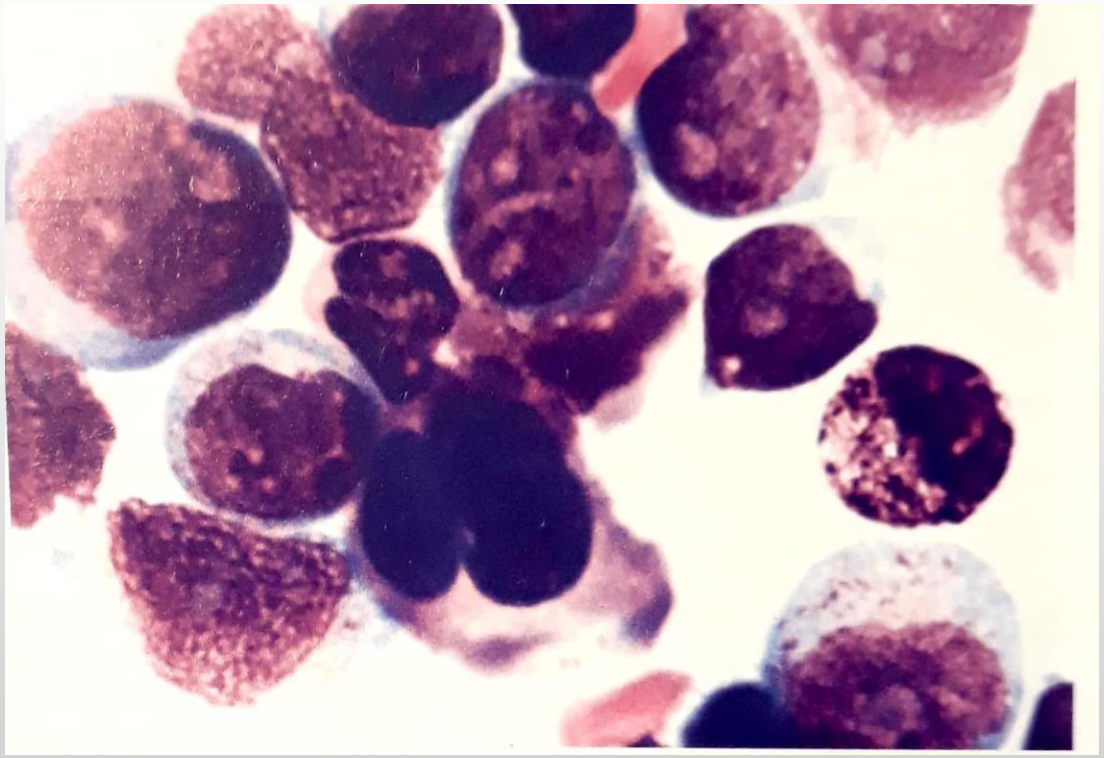
Leucemia mieloide aguda con t(9;11)(p21.3;q23.3);KMT2A-MLLT3

- Diferenciación a monocito.
- Más común en niños.
- Puede presentarse con CID, sarcoma mioeloide o infiltración tisular.
- Expresión de NG2 por citometría de flujo.
- Pronóstico intermedio.
  - *Sobrevida intermedia, superior a otros rearreglos en 11q23.3*



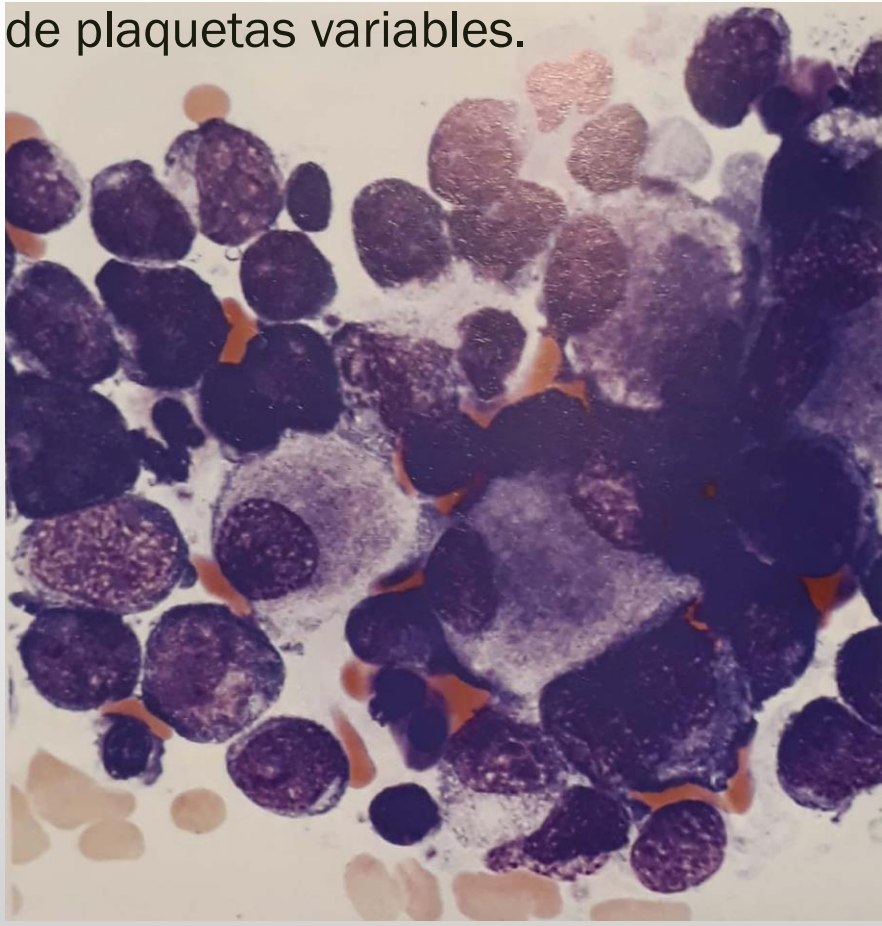
Leucemia mieloide aguda con t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214

- Puede tener o no diferenciación a monocito.
- Frecuentemente asociada a basofilia (≥2%) y displasia multilinaje.
- 0,7-1,8% de LMA, en niños y adultos.
- Anemia y trombocitopenia o pancitopenia.
- Mutación de FLT3-ITD común.
- Mal pronóstico.



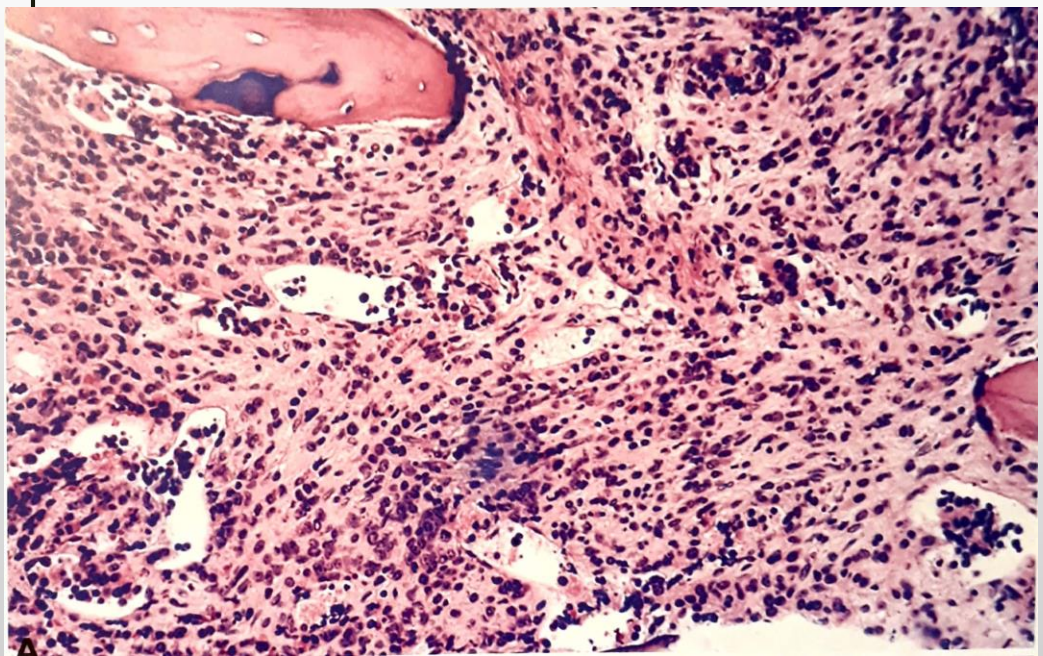
Leucemia mieloide aguda con inv(3)(q21.3q26.2) ó t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2-MECOM

- Megacariocitos aumentados y displásicos, con recuentos de plaquetas variables.
- 1-2% de LMA en adultos.
- Anemia, hepatoesplenomegalia.
- Fibrosis variable, puede ser hipocelular.
- Expresión aberrante de CD7.
- Puede haber expresión de marcadores megacariocíticos.
- Enfermedad agresiva, con sobrevida corta.



Leucemia mieloide aguda (megacarioblástica) con t(1;22) (p13.3;q13.1); RBM15-MKL1

- Generalmente maduración a megacariocito - CD41, CD61, CD36.
- <1% de LMA - niños sin trisomía 21, predominio en mujeres.
- La mayoría de casos ocurre en los primeros 6 meses de vida, con organomegalia (hepatoesplenomegalia), anemia y trombocitopenia.
- Fibrosis reticulínica y colágena.
- Enfermedad de alto riesgo.

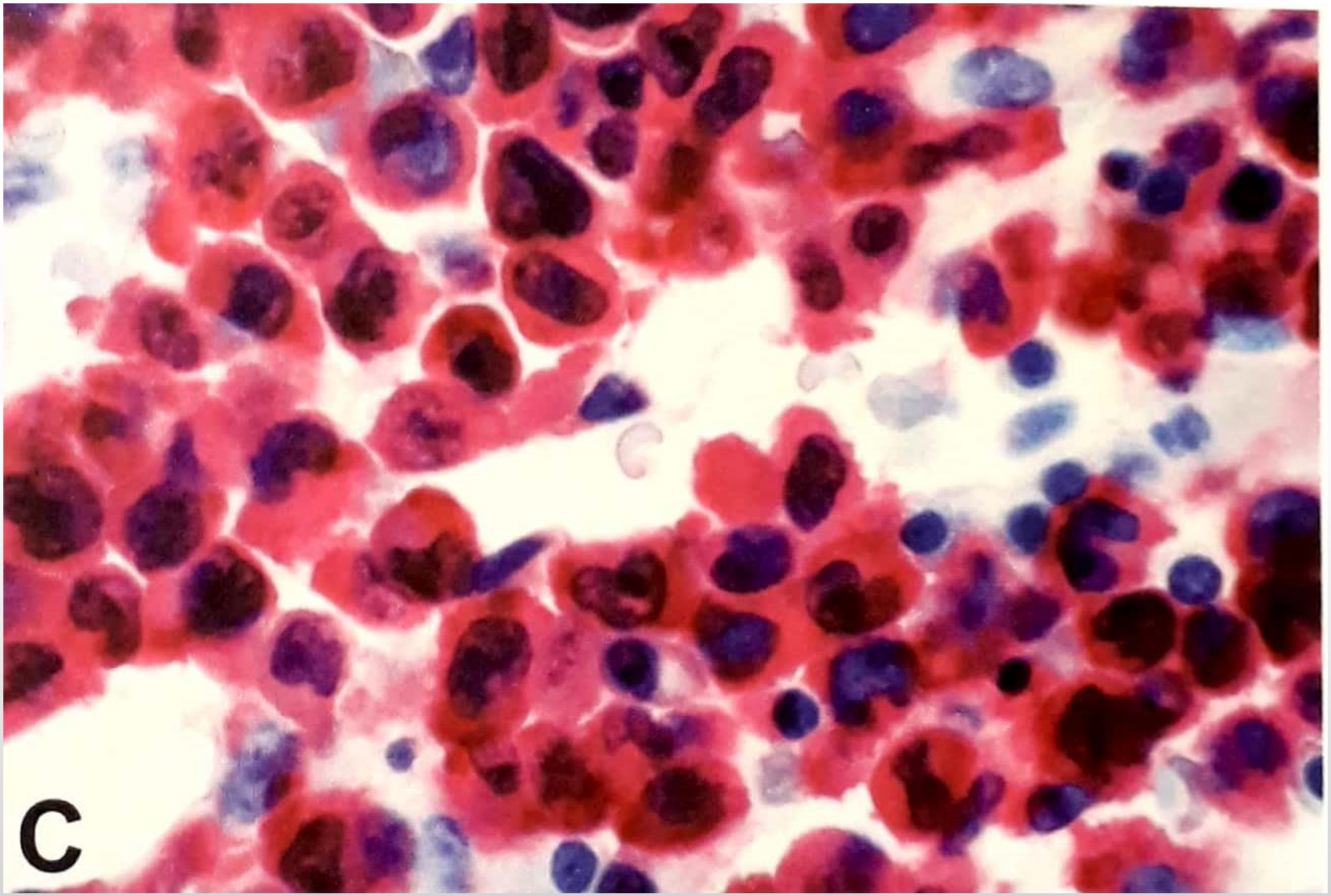


Leucemia mieloide aguda con BCR-ABL1

- **Entidad provisional.**
- No evidencia de LMC antes o después del tratamiento.
- <1% de LMA – adultos.
- Hallazgos morfológicos no específicos.
- Celularidad en la médula ósea es inferior a la vista en una transformación blástica de LMC.
- Común: expresión aberrante de CD19, CD7 y TdT.
- Enfermedad agresiva, con pobre respuesta a quimioterapia tradicional.
- Mejoría en la sobrevida con **inhibidores de tirosin-kinasa** seguidos por trasplante.

Leucemia mieloide aguda con NPM1 mutado

- Diferenciación monocítica o mielomonocítica.
- Expresión citoplasmática aberrante de nucleofosmina.
- 2-8% de los casos en niños – 27-35% de los casos en adultos – 45-64% de los casos en adultos con cariotipo normal.
- 80-90% de las leucemias agudas monocíticas tienen la mutación.
- Displasia multilinaje en un cuarto de los casos.
- CD34-, CD33 brillante, CD117+, CD123+.
- Buena respuesta a la quimioterapia de inducción.
- La coexistencia de mutación FLT3-ITD en pacientes jóvenes se asocia con mal pronóstico.


C

Leucemia mieloide aguda con mutación bialélica de CEBPA.

- Maduración variable (con maduración, sin maduración, mielomo, monoblástica).
- 4-9% de LMA en niños y adultos jóvenes.
- No hallazgos morfológicos específicos.
- Displasia multilinaje en 26% de los casos.
- HLADR+, CD7+, CD15+.
- Pronóstico favorable sólo en casos con mutación bialélica.

Leucemia mieloide aguda con RUNX1 mutado

- Entidad provisional.
- 4-16% de LMA.
- Adultos mayores – predomina en hombres.
- 15-65% de las LMA con mínima diferenciación.
- La mutación se asocia a exposición a radiación y quimioterapia con alquilantes.
- Mutación en NPM1 y bialélica de CEBPA son excluyentes.
- Mal pronóstico.

Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados con mielodisplasia

- La displasia debe estar presente en ≥50% de las células en al menos dos líneas.
- Mal pronóstico.

Table 8.03 Diagnostic criteria for acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes (AML-MRC)

The diagnosis of AML-MRC requires that the following 3 criteria are met.

1 ≥20% blood or marrow blasts

2 Any of the following:
- History of myelodysplastic syndrome or myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm
- Myelodysplastic syndrome–related cytogenetic abnormality (Table 8.04)
- Multilineage dysplasia[a]

3 Absence of both of the following:
- Prior cytotoxic or radiation therapy for an unrelated disease
- Recurrent cytogenetic abnormality as described in *Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities* (p. 130)

[a] Multilineage dysplasia alone is insufficient for a diagnosis of AML-MRC in a *de novo* case of AML with mutated *NPM1* or biallelic mutation of *CEBPA* (see text for details).

Complex karyotype (≥3 abnormalities)

Unbalanced abnormalities

Loss of chromosome 7 or del(7q)
del(5q) or t(5q)
Isochromosome 17q or t(17p)
Loss of chromosome 13 or del(13q)
del(11q)
del(12p) or t(12p)
idic(X)(q13)

Balanced abnormalities

t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

Neoplasias mieloides relacionadas con terapia

- Pacientes que desarrollan neoplasias mieloides posterior al tratamiento con citotóxicos.
- División de acuerdo al tipo de terapia es poco práctica.
- Se pueden subdividir en MDS relacionado con terapia y LMA relacionada con terapia.
- Es importante resaltar la anormalidad citogenética asociada.
- En la mayoría se series reportadas las neoplasias mieloides relacionadas con terapia tienen significativamente peor pronóstico que la contraparte de novo.

Leucemia mieloide aguda, NOS

- Grupo sin significancia pronóstica.

- 25-30% de los casos de LMA.
- El porcentaje tiende a disminuir.

GRACIAS