

# LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: UN MODELO TERAPÉUTICO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Sandra Lucía Suárez Delgado MD\*, Virginia Abello Polo MD\*\*, María Helena Solano MD\*\*\*

## Resumen

La leucemia mieloide crónica es un trastorno clonal caracterizado por la proliferación de elementos mieloides en todos los estadios de maduración. Fue la primera neoplasia asociada a una anomalía genética adquirida constante y en la actualidad es el modelo molecular de leucemia mejor estudiado. El conocimiento del evento genético crucial y las anormalidades fenotípicas que causa, al igual que el desarrollo de la biotecnología, ofrecen una oportunidad única de desarrollar terapias dirigidas a un blanco molecular en forma racional. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, analizando las historias clínicas de los pacientes atendidos durante los años 1992 a 2002 en el Servicio de Hematología del Hospital de San José. Se analizaron 34 pacientes con leucemia mieloide crónica; 25 (73,5%) eran hombres. El promedio de edad fue 43,14 años  $\pm$  14,4. El motivo de consulta en la mayoría de los pacientes (61,8%) fue por síntomas generales. Solo uno fue diagnosticado en fase de aceleración. Se realizó estudio citogenético en 27, de los cuales 20 fueron Filadelfia positivos.

El tratamiento inicial fue hidroxiúrea en 17 enfermos (50%), busulfán en 5,9%, interferón en 2,9%, hidroxiúrea más busulfán 2,9%. Ocho (24%) presentaron fase de aceleración y nueve (26%) crisis blástica. Hasta la fecha, 25 pacientes (73,5%) se encuentran vivos. La mediana de supervivencia fue de 29,7 meses  $\pm$  31,14. La leucemia mieloide crónica es el primer modelo exitoso de neoplasia tratada con sustancias dirigidas al evento molecular, y abre la puerta para nuevas formas de abordar este tipo de enfermedades.

## Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno clonal caracterizado por la proliferación de elementos mieloides en todos los estadios de maduración. Fue el primer proceso neoplásico ligado a una anomalía genética adquirida persistente y en la actualidad es el modelo molecular de leucemia mejor estudiado. El conocimiento del evento genético crucial y las anormalidades fenotípicas que causa, al igual que el desarrollo de biotecnología sofisticada ha ofrecido una oportunidad única de desarrollar terapias dirigidas a un blanco molecular en forma racional. La LMC fue la primera neoplasia en que la aplicación de este tipo de tratamientos ha sido exitosa.

Durante muchos años el interferón fue el tratamiento básico estándar. Este demostró ser el único medica-

mento que podía prolongar la supervivencia, pero con una respuesta citogenética mayor (0 a 35% de células en metafase positivas para cromosoma Filadelfia) sólo en el 10 a 38% de los pacientes. En la búsqueda de opciones terapéuticas que permitieran mejorar estos resultados se diseñó el STI571 (Imatinib), un inhibidor específico de la proteína tirosin-quinasa que resulta de la translocación entre los cromosomas 9 y 22, la cual actúa liberando los controles de proliferación en la célula progenitora hematopoyética o bloqueando la muerte celular programada; esta proteína está sobreexpresada en cultivo celular de los pacientes con LMC. Los resultados alentadores en pacientes en fase avanzada de la enfermedad llevaron a probarlo en pacientes en fase crónica, logrando una respuesta citogenética mayor en el 60%.

Estos resultados han cambiado radicalmente la modalidad terapéutica en la LMC; de un tratamiento inespecífico con alta toxicidad a otro con directriz específica molecular y de menor toxicidad. La LMC se convirtió

\* Residente de Medicina Interna, Hospital de San José

\*\* Hematóloga, Hospital de San José

\*\*\* Jefe del Servicio de Hematología, Hospital de San José

en un modelo de investigación molecular traducida en beneficios terapéuticos y en una de las enfermedades más interesantes para describir la evolución biotecnológica de la medicina en los últimos años.

En el último decenio se trataron en el Hospital de San José 34 pacientes con LMC; la revisión de sus historias clínicas nos permitió analizar cuál fue la evolución del tratamiento durante ese tiempo.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología durante los años 1992 a 2002. Solo se incluyeron aquellos diagnosticados y tratados en el Hospital. Los datos fueron recolectados en un formato donde se anotaron las principales características al momento del diagnóstico, tratamiento y estado vital hasta la fecha; se tabularon en Excel y analizados en el programa SPSS 8,0; se calculó la supervivencia mediante método actuarial y se graficó en la tabla de vida.

## Resultados

De 1992 al 2002 se diagnosticaron 36 pacientes con LMC, de los cuales se excluyeron dos por no haber podido acceder a la historia clínica. Del total de pacientes, 17 (50%) se encuentran en fase crónica, ocho (24%) presentaron fase de aceleración y nueve (26%) crisis blástica. Veinticinco pacientes (73,5%) eran hombres. El promedio de edad fue 43,14 años +/- 14,4. Las características clínicas, del cuadro hemático y la médula ósea al ingreso se describen en las **Tablas 1 y 2**.

A 27 pacientes se les practicó cariotipo en médula ósea con técnica de bandeado cromosómico, 20 (58,8%) fueron positivos para cromosoma Filadelfia. El tratamiento utilizado en primera línea hasta 1995 fue busulfán. Diez pacientes lo recibieron, de los cuales tres fallecieron, una recibió interferón como segunda línea y dos fueron tratados con busulfán únicamente.

Tabla 1. Características clínicas al ingreso de los pacientes con LMC

Número (porcentaje)	
<b>Sexo</b>	
Masculino	25 (73,5%)
Femenino	9 (26,5%)
<b>Manifestaciones clínicas</b>	
Síntomas generales	21 (61,8%)
Asintomáticos	6 (17,6%)
Infecciones	4 (11,8%)
Hemorragia	3 (8,8%)
Esplenomegalia	22 (64,7%)
<b>Fase clínica</b>	
Crónica	33 (97,1%)
Acelerada	1 (2,9%)

Dos pacientes recibieron hidroxiúrea como segunda línea de tratamiento.

A partir de 1995 la hidroxiúrea se instauró como tratamiento de primera línea. Diecisiete pacientes (50%) la recibieron; de ellos, a seis se administró interferón como segunda línea, uno interferón con arabinósido de citosina, uno arabinósido de citosina como monoagente y uno Imatinib. Dos pacientes fueron llevados a trasplante de médula ósea y hasta el momento del seguimiento estaban vivos. De estos 17 pacientes, hasta la fecha de seguimiento han fallecido cinco.

En 1996 el interferón alfa se introdujo como manejo de primera línea. Seis pacientes lo recibieron, cuatro de

Tabla 2. Características del cuadro hemático y la médula ósea al momento del diagnóstico de los pacientes con LMC

Leucocitos/mm <sup>3</sup>	158,122 +/- 115,076 (24 600 a 349 000)
Plaquetas /mm <sup>3</sup>	618 933 +/- 412 000 (77 000 a 2 110 000)
Hemoglobina mg/dl	12,4 +/- 2,3 (8,1 a 17)
Blastos en sangre periférica%	8,6 +/- 17,07 (0 a 65)
Blastos en médula ósea %	3,4 +/- 6,59 (0 a 32)
Basófilos en médula ósea %	2,4 +/- 3,4 (0 a 17)
Eosinófilos en médula ósea %	2,1 +/- 2,58 (0 a 9)

ellos se encuentran vivos a la fecha; uno fue trasplantado y se encuentra vivo. Dos pacientes no toleraron el interferón, uno está en tratamiento con hidroxiúrea y el segundo inició Imatinib. Hasta la fecha de corte del estudio se encontraron vivos 25 pacientes. Las causas de muerte se describen en la **Tabla 3**. La mediana de supervivencia fue de 29,2 +/- 31,1 meses (rango 2,69 a 137,62) (**Figura 1**).

**Tabla 3. Causas de muerte en los pacientes con LMC**

	Núm.	%	Fase Clínica
Infección	4	(44,4%)	crisis blástica
Infección y hemorragia	2	(22,2%)	crisis blástica
Cor anémico	1	(11,1%)	crisis blástica
No conocida	2	(22,2%)	crisis blástica
Total	9		

## Discusión

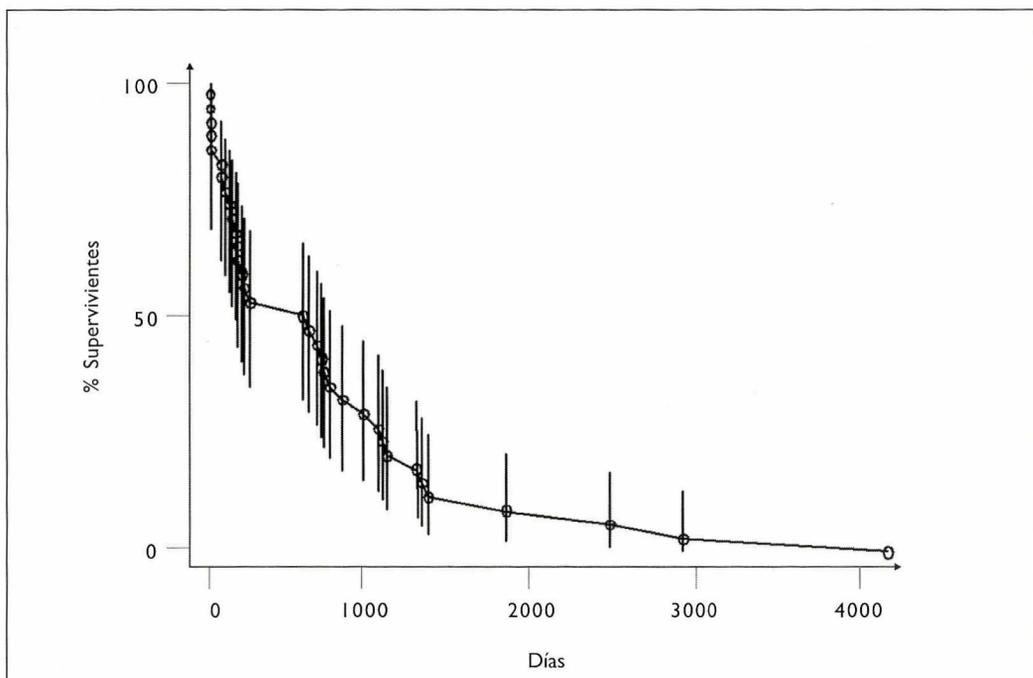
La LMC es el síndrome mieloproliferativo crónico de mayor importancia clínica por su frecuencia y pronóstico. Fue descrita en el siglo XIX y las investigaciones en los siguientes 100 años se enfocaron a defi-

nir su cuadro clínico y morfológico. Nowell y Hungerford en 1960 documentaron la presencia de un cromosoma anormal en los pacientes con LMC, siendo esta la primera vez que una anomalía cromosómica se asoció en forma sistemática con una neoplasia humana. Se denominó cromosoma Filadelfia en honor a la ciudad donde fue descubierta. En los 70 se determinó que se trataba de una translocación entre los cromosomas 9 y 22. En los 80 se logró definir la proteína resultante de la translocación, que involucra el proto-oncogen ABL en el cromosoma 9 y el gen BCR en el cromosoma 22, y se llamó p210 por su peso molecular.

El evento genético crucial en la LMC es la generación de una translocación cromosómica recíproca t(9;22)(q34;q11) en una célula hematopoyética progenitora. Esta translocación crea dos nuevos genes, BCR-ABL en el brazo largo del cromosoma 22 (cromosoma Filadelfia) y el recíproco ABL-BCR sobre el derivado 9q. Este último gen es activo desde el punto de vista transcripcional, pero no parece tener un papel en la patogenia de la enfermedad.

Con base en el punto de corte en el gen BCR, se pueden formar tres tipos de genes principales BCR-

**Figura 1.** Supervivencia de los pacientes con LMC tratados en el Hospital de San José.



ABL: p210, p190, p230. La proteína p190 está asociada en especial con los casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) cromosoma Filadelfia positivo, aunque se han reportado algunos de LMC y leucemia mieloide aguda. La p230 está presente en leucemia neutrofilica crónica. La p210 es la oncoproteína responsable de la mayoría, sino de todas, las anomalías fenotípicas de la fase crónica de la LMC. Esta tiene una actividad tirosin-quinasa y está sobre-expresada en células de cultivo celular de pacientes con LMC; actúa liberando los controles de proliferación en la célula progenitora hematopoyética o bloqueando la muerte celular programada.

La LMC es una enfermedad principalmente de adultos, con una incidencia de 1:100.000 habitantes por año en Estados Unidos, que aumenta con la edad, y el promedio de presentación a los 50 años (+/- 18-70). Los hombres son afectados con mayor frecuencia, con una relación 3:2. Estos datos concuerdan con los hallazgos en los pacientes de este estudio, en el cual la edad promedio fue de 43,14 con un rango de 18 a 86 años, y el 73% eran hombres.

La LMC se caracteriza por dos fases clínicas distintas: la primera (crónica) está marcada por una proliferación mieloide con un rango de maduración completa y mínimas manifestaciones clínicas. Durante este periodo la clase funcional y la calidad de vida no se deterioran. En ocasiones ocurre una alteración en la maduración y la enfermedad entra en un estado avanzado (fase acelerada o crisis blástica) de mal pronóstico. La tasa de progresión a crisis blástica es de 5% para el primer año y 20 a 25% para cada año siguiente.

Con tratamiento convencional, la mediana de supervivencia entre pacientes con LMC es de cinco años, pero con un rango muy amplio. Algunos con una forma agresiva de la LMC en fase crónica sobreviven solo meses, mientras que otros que tienen una enfermedad relativamente indolente y quimiosensible pueden vivir diez años o más. De los pacientes tratados durante los últimos diez años en el Hospital, nueve (26,5%) progresaron a crisis blástica durante el tiempo de observación y la mediana de supervivencia fue de 29,2 +/- 31,1 meses. El tiempo de observación no fue igual para todos, por lo cual estos resultados podrían no ser representa-

tivos de la situación real. Por la estructura de nuestro sistema de salud actual, se hace muy difícil el seguimiento de los pacientes durante un tiempo prolongado en una sola institución.

La evolución en la modalidad terapéutica durante la última década en el Hospital, refleja los acelerados cambios que se han dado en el manejo de la enfermedad durante este tiempo a nivel mundial. Hasta mediados de los 90, solo se disponía de busulfán e hidroxiurea para el manejo de la LMC. A partir de entonces, múltiples estudios demostraron una mejor tasa de supervivencia a cinco años (aproximadamente 15%) en los pacientes tratados con interferón, sin que este lograra ser curativo. En 1997 se demostró que la combinación de interferón más citarabina a dosis bajas mejoraba la tasa de respuesta citogenética y la supervivencia, por lo cual se adoptó como estándar de tratamiento en los pacientes que la pudieran tolerar. Sin embargo, la tasa de respuesta citogenética mayor, continuaba siendo baja (10-38%) y el beneficio en la supervivencia no fue confirmado en estudios posteriores. El número pequeño de pacientes en este estudio no nos permite hacer comparaciones entre los grupos de tratamiento para confirmar que concuerdan con la literatura mundial; de hecho, solo uno de los pacientes del estudio recibió la combinación interferón alfa - arabinósido de citosina.

A partir del año 2000 múltiples estudios han demostrado la seguridad y eficacia del Imatinib en pacientes con LMC tanto en fases avanzadas como en fase crónica, logrando tasas de respuesta citogenética mayor del 60% en fase crónica, 24% en fase acelerada y 16% en crisis blástica, con tasas de respuesta hematológica completa de 95, 34 y 8%. Un estudio publicado este año comparó el Imatinib con el interferón más dosis bajas de citarabina, encontrando un aumento en la tasa de respuesta citogenética mayor y una disminución en el riesgo de progresión de la enfermedad en los pacientes tratados con Imatinib (87,1 vs. 34,7% y 96,7 vs. 91,5% respectivamente). En el 2002 el Imatinib fue aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en LMC. De nuestra serie solo dos pacientes habían recibido Imatinib hasta el momento de terminar la recolección de la información, los dos lo recibieron como terapia de segunda línea después de no haber tolerado el interferón y

se encontraban vivos hasta el momento de los análisis estadísticos. Uno de ellos falleció después en crisis blástica y el otro se encuentra en remisión clínica y citogenética. Dos pacientes adicionales iniciaron tratamiento con Imatinib en primera línea durante el último año.

## Conclusiones

Los hallazgos de este estudio son similares a lo referido en la literatura mundial con respecto a la presentación clínica y la evolución del tratamiento en la última década.

La LMC es el primer modelo de enfermedad neoplásica tratada en forma eficaz con sustancias dirigidas al evento molecular primario, y abre la puerta para una nueva forma de abordar este tipo de afecciones.

## Agradecimientos

Agradecimiento especial al **doctor Álvaro Enrique Sanabria**, Coordinador de Investigaciones, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, por su valiosa colaboración en la consecución de los resultados de este estudio.

## Lecturas recomendadas

1. Kantarjian H. Chronic Myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. *American Society of Hematology* 2000; 90-107.
2. Druker B. Chronic myelogenous leukemia. *American Society of Hematology* 2001; 87-112.
3. O'Brien S, et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
4. Okuda K, et al. ARG tyrosine kinase activity is inhibited by STI571. *Blood* 2001; 97(8): 2440-2448.
5. Druker B, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344 (14):1038-1042.
6. Kantarjian H, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346(9):645-52.
7. Larson R, Wolff S. Chronic myeloid leukemia. En: *Wintrobe's Hematology*. 10ª edición, 2001. Ed. Lippincott Williams y Wilkins. Baltimore, USA, p. 2342-2364.
8. Mauro M, et al. STI571: Targeting BCR-ABL as therapy for CML. *The Oncologist* 2001; 6:233-38.
9. Druker B, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344 (14):1031-37.
10. Savage D, et al. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346 (9): 683-693.
11. The Italian Cooperative Study Group on chronic myeloid leukemia. Interferon alfa 2ª as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 820-825.
12. Ohniski K, et al. A randomized trial comparing interferon alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 1995; 86: 906-916.
13. Hehlmann R, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxiurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064-4077.
14. Guilhot F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 223-229.
15. Baccarani M. Interferon alfa for chronic myeloid leukemia. *Seminars in Hematology* 2003; 40 (1):22-33.
16. Sawyers Ch. Imatinib induces hematologic and cytogenetic response in patients with chronic myeloid blast crisis: results of a fase II study. *Blood* May 2002; 99(10): 3530-3539.
17. Druker B. Chronic myelogenous leukemia. *Hematology* 2002:111-135.

