

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: CONCEPTOS ACTUALES.

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: CURRENT CONCEPTS.

Heydy M. Alvarado C, Roberto García-Consuegra.

Estudiantes de XII Semestre de Medicina. Universidad de Panamá.

Asesor: Germán Espino L., M.D.

Consultor del Servicio de Hematología del C.H.M.Dr.A.A.M., Consultor de Trasplante de Médula Ósea del C.H.M.Dr.A.A.M.

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica es un trastorno clonal de las células hematopoyéticas primitivas caracterizado por leucocitosis, esplenomegalia, tendencia a progresar en fases crónica, acelerada y blástica y por la presencia del cromosoma Filadelfia. La edad media de presentación es entre 45 y 55 años, mientras que un 12 a 30% de los casos son diagnosticados en mayores de 60 años de edad, una importante consideración a la hora de decidir un tratamiento. La mayoría de los pacientes se presentan en fase crónica (85%); 40 a 50% de los casos se diagnostican por exámenes de rutina. Los síntomas comunes al diagnóstico son astenia, pérdida de peso y sensación de llenura abdominal. La proteína BCR-ABL juega un papel central en la fisiopatología de la leucemia mieloide crónica. El imatinib mesilato, es el primer medicamento desarrollado con éxito para bloquear la actividad tirosina cinasa de la proteína BCR-ABL.

Palabras claves: leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia, crisis blástica, tirosina cinasa, célula madre hematopoyética

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a clonal disorder of primitive hematopoietic stem cells characterized by leukocytosis splenomegaly, with a drift of progression in accelerated and blastic chronic phases and also due to the presence of Philadelphia chromosome. The average age of patients at presentation fluctuates between 45 to 55 years, while 12 to 30% of patients are 60 years of age or older, an important consideration for therapeutic strategies. Most of the patients (85%) show up in the chronic phase; about 40 to 50% of the cases are diagnosed by routine tests. Common findings at presentation are fatigue, weight loss, abdominal fullness. The BCR-ABL protein plays a central roll in Chronic Myeloid Leukemia physiopathology. Imatinib Mesylate, is the first successful medicament developed to inhibit the BCR-ABL protein tyrosine kinase activity, changing the paradigms of therapeutics approaches in this disease.

Key words: chronic myeloid leukemia, Philadelphia chromosome, blast crisis, kinase tyrosine, hematopoietic stem cells.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno clonal de las células hematopoyéticas primitivas caracterizado por leucocitosis, esplenomegalia, tendencia a progresar en fases crónica, acelerada y blástica, y por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph¹). Junto con la trombocitosis esencial, la metaplasia mieloide y la policitemia vera pertenece a los síndromes mieloproliferativos. En los Estados Unidos tiene una incidencia anual de uno a dos casos por 100 000 habitantes por año y corresponde al 15% de las leucemias en adultos.¹ En la Caja del Seguro Social se diagnostican unos cinco a siete casos por año. La edad media de presentación es entre 45 y 55 años de edad, mientras que un 12 a 30% de los casos son diagnosticados en mayores de 60 años de edad, una importante consideración a la hora de decidir un tratamiento. La mayoría de los pacientes se presentan en fase crónica (85%); 40 a 50% de los casos se diagnostican por exámenes de rutina (i.e, en pacientes asintomáticos). Los síntomas comunes al diagnóstico son astenia, pérdida de peso y sensación de llenura abdominal.

CROMOSOMA FILADELFIA

En 1961 Nowell y Hungerford en Filadelfia describieron la presencia de un cromosoma 22 más pequeño en un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica denominándolo cromosoma Filadelfia.² Doce años más tarde en 1973 Rowley³ pudo determinar que el cromosoma Filadelfia era el resultado del intercambio de material genético entre los cromosomas 9 y 22 (t(9;22)(q34;q11)³ (Figura 1). El cromosoma Filadelfia es el

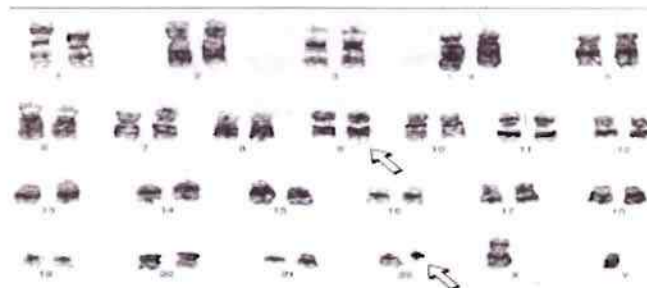


Figura 1. Cromosoma Filadelfia. Las flechas muestran los dos cromosomas involucrados en la traslocación t(9;22)(q34;q11) que da como resultado el cromosoma Filadelfia.

marco de la leucemia mieloide crónica y se encuentra en un 95% de los pacientes. También puede encontrarse en el 5% de los niños y en el 15 a 30% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda. Aunque el cromosoma Filadelfia no es el único factor etiológico de la LMC, sí parece ser suficiente en la génesis de la enfermedad. Daley y colaboradores utilizando ratones como modelo lograron recrear las características clínicas de la leucemia mieloide crónica introduciendo por transfección (un virus que sirve como transportador de un gen) la proteína P210^{BCR/ABL}.⁴

BIOLOGÍA MOLECULAR Y MECANISMOS DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA MEDIADO POR LA PROTEÍNA BCR-ABL

Dos genes se encuentran involucrados como resultado de la traslocación 9;22: uno en el cromosoma 9 denominado gen *ABL* (abelson) y otro en el cromosoma 22 conocido como el gen *BCR* (Break Cluster Region). Estos dos genes al fusionarse crean un gen híbrido BCR-ABL que a su vez codifica una proteína híbrida denominada BCR-ABL. Melo y colaboradores⁵ en 1996 describieron tres sitios de ruptura en el gen BCR, mientras que el sitio de ruptura en el gen ABL es el mismo (Figura 2). El sitio más común de ruptura se denomina región de concurrencia de roturas mayor del inglés "major

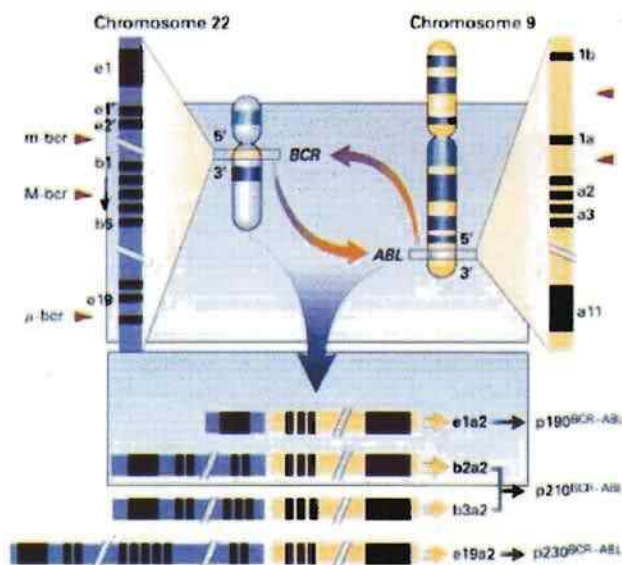


Figura 2. Translocación en la LMC, t(9;22)(q34;q11). El cromosoma Filadelfia es el resultado de la fusión de dos genes: BCR en el cromosoma 22 y ABL en el cromosoma 9. Las flechas indican los sitios de ruptura en ambos genes y abajo están representados las diversas proteínas y transcritos que resultan de la fusión de estos dos genes que a su vez da origen a los distintos fenotipos.

break cluster region" (M-BCR) que da como resultado la proteína P210, propia de la leucemia mieloide crónica. El segundo sitio más común es el "minor break cluster region" (m-BCR) que produce la proteína P190 característica de la leucemia linfoblástica aguda. El tercer sitio menos común y que se observa en casos de leucemia neutrofílica crónica es el "micro break cluster region" (μ-BCR, P230).

El gen ABL normalmente codifica la proteína ABL, la cual tiene actividad tirosina cinasa, y participa en diversas funciones principalmente aquellas que tienen que ver con el ciclo celular y apoptosis. Esta proteína viaja del citoplasma al núcleo y viceversa (como un "shuttle") fosforilando residuos de tirosina. Varios sitios se pueden identificar en su estructura anatómica siendo el más importante el sitio SRC el cual está conformado por tres dominios SH1, SH2 y SH3⁶ (Figura 3).

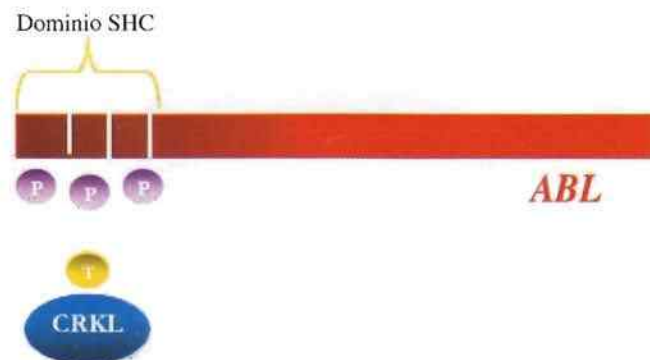


Figura 3. Representación esquemática de la proteína ABL que muestra su sitio más importante (dominio SHC). Las P representan los grupos fosfato y debajo de ella está ejemplificado una proteína con residuo de tirosina (T).

SH1 y SH2 tienen la actividad catalítica, mientras que el dominio SH3 es el que regula de manera negativa la actividad tirosina cinasa. La fusión del gen BCR en el dominio SH3 del gen ABL es lo que se especula permite mantener activa de manera constitutiva a la proteína BCR-ABL. En otras palabras, la proteína BCR-ABL no es una proteína anormal o mutada, sino más bien una proteína que no tiene un control regulado de su actividad. La localización de la proteína BCR-ABL cerca de la membrana celular facilita el envío de señales del exterior de la célula al interior (señales de transducción).

La actividad tirosina cinasa permite a la célula tumoral enviar señales al interior de la misma (núcleo) para cumplir sus funciones básicas y poder subsistir (escapar de los mecanismos reguladores normales). Esta actividad se fundamenta en la fosforilación de los residuos de tirosina de los segundos mensajeros que en su mayoría son proteínas. El envío de señales es

constante, y múltiples son las vías que puede tomar una célula (Figura 4). De estas, hay tres que son las más importantes: STAT, RAS y PI3-K (Figura 5). Estas vías median los cambios fenotípicos de la enfermedad: transformación, proliferación y alteración de la adhesión al estroma.

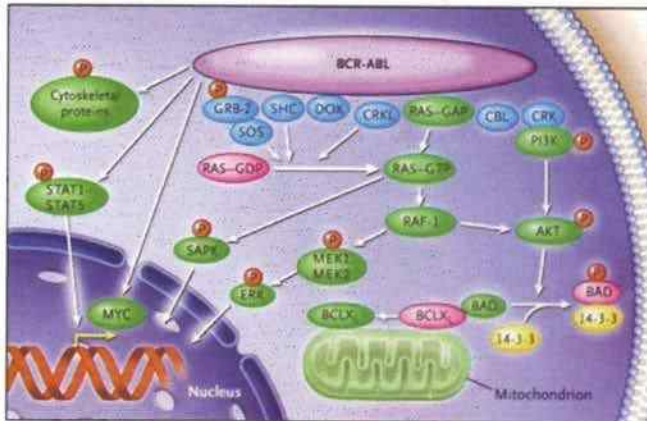


Figura 4. La proteína BCR-ABL se ubica cerca de la membrana celular desde donde es capaz de enviar señales al interior de la célula (señales de transducción) utilizando varios caminos para que al final la célula tumoral proliferé, se transforme, no muera y salga a la sangre periférica de manera prematura.

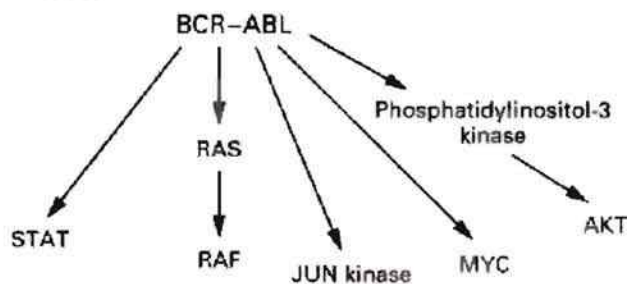


Figura 5: Transducción de señales por la proteína BCR-ABL.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

La leucemia mieloide crónica es un desorden maligno de la célula madre hematopoyética, caracterizada por un aumento en el número de granulocitos, plaquetas y en ocasiones de las células eritroides. Esto da como resultado que los pacientes se presenten con leucocitosis, comúnmente acompañada de trombocitosis y una médula ósea característicamente hiper celular. La anomalía más común al examen físico es la presencia de esplenomegalia, la cual puede estar presente hasta en un 85% de los casos. La historia natural de la LMC está caracterizada por progresión de una fase crónica benigna, a una fase blástica rápidamente fatal en tres a cinco años. La fase blástica en ocasiones suele estar precedida por una fase acelerada en la cual dosis mayores de hidroxiaurea son requeridas para disminuir

la cuenta de neutrófilos. En contraste con la maduración en fase crónica, las células en fase blástica no maduran y asemejan a los mieloblastos o linfoblastos característicos de pacientes con leucemias agudas.

EVENTOS MOLECULARES Y CELULARES EN LA TRANSFORMACIÓN DE LA ENFERMEDAD

La progresión de la enfermedad usualmente está precedida por refractariedad al tratamiento, leucocitosis con aumento de blastos en sangre periférica y médula ósea, basofilia, aumento o disminución de plaquetas no relacionada a tratamiento y manifestaciones clínicas como fiebre inexplicable, esplenomegalia, enfermedad extramedular, pérdida de peso, y dolor en huesos y articulaciones. La Tabla 1 muestra los criterios utilizados para definir la fase acelerada, muchos de los cuales son subjetivos creando la dificultad de ofrecer tratamientos eficaces a estos pacientes. Cambios citogenéticos y moleculares ocurren en un 50 a 80% de los pacientes durante la transición a fase acelerada y blástica. Cambios citogenéticos menores incluyen monosomías 7, 17, y del cromosoma Y; trisomías de los cromosomas 17 y 21; y traslocación t(3;21)(q26;q22).⁷ Cambios mayores incluyen la trisomía 8, isocromosoma i(17q), trisomía 19, y un cromosoma Filadelfia extra (doble Ph¹). La trisomía 8 es la más común, y el isocromosoma 17 i(17q) ocurre casi exclusivamente en la fase blástica mieloide.⁸

Las anomalías moleculares suelen corresponder a los cambios citogenéticos. Estos incluyen anomalías en la p53 (en el cromosoma 17p13); *RBI* (13q14); *c-MYC* (8q24); *p16* (9p21); *RAS*; y *AML-EVI-1*, una proteína de fusión que resulta de la traslocación t(3;21)(q26;q22). Las alteraciones de la p53 (delecciones, rearrreglos y mutaciones) ocurren en un 20 a 30% de los pacientes con LMC en fase blástica y están asociados exclusivamente con transformación mieloide,⁹ mientras que las anomalías de *RBI* se asocian más con transformación linfoide, a pesar de que la asociación no es tan fuerte como p53 y transformación mieloide. Las mutaciones del p53 en la progresión de la LMC están asociadas con una proliferación aberrante de las células malignas. La introducción de un grupo metilo que causa el silencio transcripcional del gen de la calcitonina se ha encontrado en la transición de fase crónica a blástica. La metilación alterada también ha sido descrita dentro del M-BCR de los pacientes en fase crónica.¹⁰ Las alteraciones del *RBI*, amplificaciones del *c-MYC*, y mutaciones del *RAS* son menos frecuentes.

Tabla 1. Criterios de la fase acelerada.

Criterios de Sokal	Criterios IBMTR	Criterios del MD Anderson	Criterios de la OMS (WHO)
Blastos en MO* o SP† >5%. Basófilos >20%. Cuenta plaqs >1 000K a pesar de terapia adecuada. Evolución clonal. Neutrófilos con Pelger-Huet, GRN, fragmentos de megacariocitos. Fibrosis de la MO. Anemia o trombocitopenia no relacionada a tx. Esplenomegalia progresiva. Duplicado de cuenta de leucocitos <5 días. Fiebre de origen indeterminado.	Cuenta de leucocitos difícil de controlar. Rápida duplicación de cuenta de leucocitos. Blastos en SP† o MO* >10%. Blastos y promielocitos en SP† o MO* >20%. Basófilos o eosinófilos en SP† o MO* >20%. Anemia o trombocitopenia a pesar de tx† con HU‡. Trombocitosis persistente. Evolución clonal. Esplenomegalia progresiva. Desarrollo de mielofibrosis.	Blastos en SP† >15%. Blastos en SP† y promielocitos >30%. Basófilos en SP† >20%. Cuenta de plaquetas <100K no relacionada. Evolución clonal.	Blastos en SP† o MO* entre 10-19%. Basófilos en SP† >20%. Trombocitopenia <100K no relacionada al tx† o trombocitosis persistente (>1 000K) a pesar de tx†. Aumento del tamaño del bazo o cuenta de glóbulos blancos a pesar de tx†. Evidencia citogenética de evolución clonal.

Fuente: American Society of Hematology Educational Book. 2003.

Abreviaturas: *MO=médula ósea, †SP=sangre periférica, ‡tx=tratamiento, §HU=hidroxiurea.

DIAGNÓSTICO Y MONITOREO DE LA LMC EN PACIENTES CON BCR-ABL

El cromosoma Filadelfia puede ser identificado a distintos niveles utilizando diversas técnicas (Tabla 2). El análisis citogenético revela el cromosoma Filadelfia en el 90% de los pacientes con LMC. Los estudios citogenéticos son la herramienta diagnóstica estándar en el diagnóstico, además de ser extremadamente valiosa para demostrar anomalías cromosómicas adicionales en pacientes con sospecha de progresión (evolución clonal). Sin embargo, el procedimiento es tedioso y consume tiempo y sólo 20 a 25 células son analizadas por muestra. En el cinco a 10% de pacientes en quienes no se puede demostrar el cromosoma Filadelfia, el mismo se puede detectar por técnicas moleculares en la mitad de ellos.

Las técnicas moleculares de reacción de polimerasa en cadena y análisis de Southern Blot pueden determinar los sitios exactos de ruptura en el ADN de los productos

de fusión. La reacción en cadena polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y el Northern Blot permite la identificación de los transcritos del BCR-ABL a nivel del ARN. La proteína p210 se puede demostrar usando anticuerpos contra la porción N-terminal del BCR y la porción C-terminal del ABL en inmunoprecipitación o análisis por Western Blot.

El monitoreo de pacientes que reciben terapia es comúnmente realizado con RT-PCR e hibridación in situ con fluorescencia (FISH). El RT-PCR cuantitativo es usado para seguimiento en pacientes luego de trasplante de células hematopoyéticas, pero su uso en pacientes bajo tratamiento con interferón es más controversial. El FISH permite el análisis de células tanto en metafase (división) como en interfase (no división), y los resultados son fácilmente cuantificables. La sangre periférica puede ser usada para análisis por FISH, evitándose así la necesidad de médula ósea. Es rápida, permite el análisis de una mayor cantidad de células

Tabla 2. Metodologías utilizadas para detectar el cromosoma de Filadelfia.

Prueba	Objetivo	Tejido	Sensibilidad de la detección (%)	Uso
Citogenética	Cromosoma Ph ¹	Médula ósea	1-5	Diagnóstico y seguimiento.
FISH	Yuxtaposición de los genes BCR y ABL	Médula / sangre	0,5-5	Seguimiento.
RT-PCR	RNA mensajero de BCR-ABL	Médula / sangre	0,0001-0,001	Seguimiento.

Fuente: American Society of Hematology Educational Book. 2004.

que la citogenética convencional y es confiable para evaluar la respuesta citogenética de los pacientes con LMC. Sin embargo tiene un porcentaje de falso positivo de 10% y no es útil cuando hay un número de células Ph⁺ positivas menor del 10%.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS DERIVADAS DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad cuyo conocimiento ha permitido desarrollar tratamientos novedosos basados en el conocimiento de su fisiopatología molecular. Los primeros tratamientos (irradiación esplénica, fósforo 32) en la década de los cincuenta y principios de los sesenta estaban fundamentados en el control de las manifestaciones clínicas y de laboratorio (i.e., control del crecimiento del bazo; reducción de la cuenta de glóbulos blancos). Sin embargo ninguno de ellos tuvieron un impacto positivo en la historia natural de la enfermedad y la mayoría de los pacientes inevitablemente progresaban a fases más avanzadas.

La década de los setenta y principios de los ochenta vieron importantes avances a nivel diagnóstico y terapéutico. La hidroxurea surgió como el "gold standard" de tratamiento cuando se pudo corroborar por un largo estudio aleatorio su superioridad ante el busulfán,¹¹ considerado en ese entonces como el mejor tratamiento para los pacientes con LMC. Paralelo a ello, el trasplante alogénico empezó a entrar al escenario cuando los estudios demostraron que era posible curar a un grupo de pacientes con LMC en fase crónica.¹² Posteriormente hacia finales de la década de los ochenta el trasplante se constituyó como el tratamiento de elección para pacientes con LMC en esta fase. Esto se debió al hecho de que el trasplante era un tratamiento que tenía el potencial de eliminar las células Filadelfia positivas (ningún otro tratamiento tenía esta capacidad), demostrado no sólo por citogenética sino también por técnicas moleculares como PCR. Pero los problemas del trasplante radican en sus costos, en su elevada morbilidad y mortalidad y en la probabilidad baja de encontrar un donante idéntico (i.e., 25 a 30%). El interferón considerado por mucho tiempo como el tratamiento de primera línea para pacientes que no eran candidatos a trasplante por diversas razones, tenía sin embargo muchos problemas: costos, efectos adversos y sólo un pequeño porcentaje (15%) de pacientes alcanzaban respuesta citogenética completa (i.e., 0% de células Filadelfia positivas) los pacientes que alcanzan respuestas citogenéticas completas son los que mayor probabilidad tienen de curarse.

Hoy día el principio básico del tratamiento de los pacientes con LMC consiste en eliminar (erradicar) las

células Filadelfia positivas y/o modular la actividad tirosina cinasa de la proteína BCR-ABL. Los dos tratamientos con mayor probabilidad de alcanzar estos objetivos son el trasplante alogénico de células hematopoyéticas y el imatinib mesilato (Glivec®).

TRANSPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS

La LMC es una enfermedad de las células hematopoyéticas pluripotencial. La quimioterapia de altas dosis que destruye células leucémicas también destruye médula ósea normal y por consiguiente debe ser seguido por trasplante alogénico de médula ósea o células madre hematopoyéticas obtenidas de sangre periférica. Décadas de seguimiento de los datos de varios centros han confirmado que la quimioterapia con busulfán y ciclofosfamida o quimioterapia combinada con ciclofosfamida y radioterapia seguido de trasplante alogénico es curativo en pacientes con LMC en fase crónica. El Registro internacional de trasplante de médula ósea (IBMTR) y el Grupo Europeo para trasplante de médula ósea (EBMTR) recientemente publicaron sobrevida de 50 a 60% entre los pacientes con LMC en fase crónica quienes recibieron quimioterapia sola o radioterapia más quimioterapia seguido de trasplante de médula ósea de donantes HLA idénticos.¹³ La experiencia más grande de un solo centro la tiene el Fred Hutchinson Cancer Research Center en Seattle, quienes reportan sobrevida del 70% a diez años (Tabla 3).¹⁴

Tabla 3. Respuesta al trasplante alogénico.

Parámetro	Relacionado	No Relacionado
Mortalidad en 1 año (%)	5-20	20-50
SLE a 5 años (%)	40-70	30-40
Joven	60-80	40-50
Mayor	40	20-30
► Seattle	70-80	60-80

Fuente: Bone Marrow Transplant 1996; 17: suppl 3: S5-S6.

El éxito del trasplante es dependiente de la edad, siendo significativamente menor en pacientes mayores de 40 años, principalmente por una mayor tasa de mortalidad. A pesar de que la edad es claramente una variable pronóstica importante, la decisión debe estar basada en otras variables que influyen en el desenlace, tal como la fase de la enfermedad y el nivel de compatibilidad entre donante y receptor.

Debido al riesgo de mortalidad asociado al trasplante puede parecer lógico derivar el procedimiento para aquellos pacientes en quienes la enfermedad progresa. Sin embargo, este abordaje es inapropiado por dos

razones. Primero, entre los pacientes con LMC que se trasplantan en fase crónica, la probabilidad de sobrevida es mayor que para aquellos que se trasplantan en fases avanzadas. Segundo, aquellos pacientes que se trasplantan durante el primer año de diagnóstico tienen también una mayor probabilidad de sobrevida que aquellos que se trasplantan después del primer año. Estos datos, lo que nos dicen es que las células tumorales son capaces de hacerse resistente a las terapias de altas dosis como son la quimioterapia o radioterapia.

Las células tumorales son más susceptibles a dosis escalonadas de quimioterapia (dosis ablativas). Sin embargo, sería imposible alcanzar estas dosis si no se restituye la hematopoyesis con soporte de células hematopoyéticas. Uno de los objetivos del régimen preparatorio es precisamente erradicar las células tumorales. No obstante, la experiencia ha demostrado que un trasplante no cura únicamente por el hecho de ofrecer dosis ablativas de quimioterapia. Pacientes sometidos a trasplante pueden recaer como resultado de la persistencia de hematopoyesis maligna. Otros mecanismos están involucrados en la erradicación de las células malignas. Varias son las líneas de evidencia a favor de la existencia del efecto injerto contra tumor. Por ejemplo, los pacientes que postrasplante desarrollan algún grado de enfermedad injerto contra huésped tienen menor probabilidad de recaída que aquellos que no desarrollan enfermedad injerto contra huésped.¹⁵ Además, mientras mayor es el grado de enfermedad injerto contra huésped menor es la probabilidad de recaer. Se piensa que la enfermedad injerto contra huésped se asocia con un ataque inmunológico a las células tumorales mediado por los linfocitos T, denominado efecto injerto contra tumor. Lo que está por determinarse es si el efecto injerto contra tumor está mediado por los mismos linfocitos que median el efecto injerto contra huésped o son subpoblaciones diferentes.

IMATINIB MESILATO (Glivec®)

La proteína BCR-ABL juega un papel central en la fisiopatología de la LMC. Modular su actividad es por ende otra manera atractiva de tratar a la LMC. El descubrimiento de la estructura tridimensional del sitio de fosforilación (pocket) en la proteína ABL permitió el desarrollo de medicamentos que bloquean la actividad enzimática tirosina cinasa. Para ello se necesitaba que la molécula tuviera la misma estructura que el sitio (pocket) y que se uniera con suficiente fuerza como para no ser desplazada por otros sustratos que compiten por el mismo sitio. Los primeros medicamentos derivados de los flavinoides no se unían con suficiente fuerza y por ende eran desplazados del sitio de fosforilación comprometiendo con ello el éxito de estos medicamentos.

El imatinib mesilato (Glivec®), es el primer medicamento desarrollado con éxito para bloquear la actividad tirosina cinasa de la proteína BCR-ABL (inhibidor de señales de transducción) (Figura 6). Los estudios fase I demostraron que era seguro y que a mayor dosis de Glivec® mayor inhibición de actividad tirosina cinasa.¹⁵ Posteriormente los estudios fase II demostraron su actividad en pacientes con LMC en fases avanzadas (acelerada y blástica).¹⁶ Los estudios fase III de imatinib mesilato comparado con interférón demostraron que las respuestas hematológicas, y citogenética completa eran muy superiores con imatinib mesilato en pacientes que habían fallado tratamiento con interférón (Tabla 4). Luego de estos resultados, el imatinib mesilato se ha convertido en el tratamiento de primera línea para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica y de reciente diagnóstico,¹⁷ inclusive las respuestas citogenéticas y moleculares son superiores que la de los pacientes que han fallado tratamiento con interférón (Tabla 5).

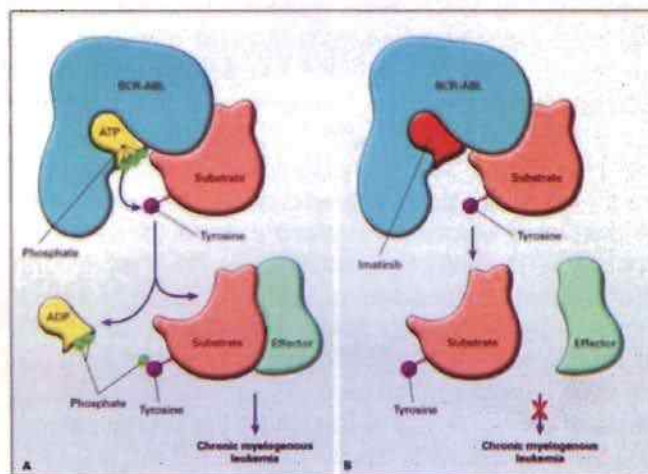


Figura 6. Mecanismo de acción del BCR-ABL y su inhibición por el imatinib mesilato.

Tabla 4. Imatinib mesilato vs. IFN + Ara-C en pacientes de reciente diagnóstico*.

Parámetro a 12 meses.	Imatinib mesilato	IFN, Ara-c	Valor de p
Resp. Citogenética.			
Mayor (%)	83	20	<0,001
Completa (%)	68	7	<0,001
Progresión (%)	3	20	<0,001
Transformación (%)	1,5	9	<0,001
Intolerancia (%)	<1	23	<0,001

Fuente: N Engl J of Med 2003; 348: 994-1004.

*1106 pacientes con LMC en fase crónica Ph⁺ (+)

Tabla 5. Respuesta del imatinib mesilato en fase crónica.

	CHR*	MCRSP†	CCR‡
Pacientes que fallaron IFN, % (n= 454, seguimiento medio de 18 meses).	95	60	41
Pacientes de reciente diagnóstico, % (n= 553, 12-meses de seguimiento).	96	83	68

Abreviaturas: *CHR: respuesta hematológica completa; †MCR: respuesta citogenética mayor; ‡CCR, respuesta citogenética completa.

Fuente: O'Brien. N Engl J Med. 2003; 348: 994

TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS O IMATINIB MESILATO

Es claro que la mayor sobrevida libre de enfermedad la alcanzan los pacientes que logran tener una respuesta citogenética completa (i.e, 0% de metafases Filadelfia positivas). El trasplante alogénico y el imatinib mesilato son los dos tratamientos con mayor probabilidad de alcanzar esta respuesta. La decisión entre uno y otro tratamiento no es clara, y cada caso debe ser individualizado basado en las características clínicas del paciente, en las características de la enfermedad y en las características del tratamiento. En un intento por definir mejor la selección del tratamiento se han creado las escalas de riesgo que combinan las características arriba descritas para identificar a pacientes con mayor o menor grado de riesgo a un determinado tratamiento (i.e, Sokal).¹⁸ Sin embargo, estas no son aplicables para todos los casos y por ende los esfuerzos se centran en la identificación de otros factores de riesgo. Habría que esperar además, a que la información con imatinib mesilato madure un poco más de manera que se conozca con certeza cuál será el beneficio real de sobrevida a largo plazo y cuáles las complicaciones a largo plazo. Toda decisión estará basada tomando en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

En la Caja del Seguro Social tenemos posibilidad de ofrecer ambos tratamientos. La probabilidad de respuesta con imatinib mesilato ha sido comparable con la reportada en la literatura. Por el momento se han tratado unos 50 pacientes con LMC con imatinib mesilato en distintas fases (la mayoría fase crónica). En cuanto

al trasplante nuestro programa se inició en el año 2002 y desde entonces se han trasplantado dos pacientes con LMC: uno fue trasplantado en fase crónica y el otro en fase acelerada.

REFERENCIAS

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian H. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med 1999; 341: 164.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. Science 1960; 132: 1497.
3. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia. Nature 1973; 243: 290-3.
4. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p210 gene of the Philadelphia chromosome. Science 1990; 247: 824.
5. Melo JV. The diversity of bcr-abl fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. Blood 1996; 88: 2375-84.
6. Deininger MW, Goldman J, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000; 96 (10): 3343-56.
7. Mitelman F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 1993; 11: suppl 1: 11-5.
8. Kantarjian H, Keating M, Talpaz M. Chronic myeloid leukemia in blast crisis: analysis of 242 patients. Am J Med 1987; 83: 445-54.
9. Stuppia L, Calabrese G, Peila R. P53 loss and point mutations are associated with suppression of apoptosis and progression of CML into myeloid blast crisis. Cancer Genet Cytogenet 1997; 98:28-35.
10. Litz CE, Vos JA, Copenhaver CM. Aberrant methylation of the major break cluster region in chronic myeloid leukemia. Blood 1996; 88: 2241-9.
11. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. Blood 1993; 82: 398-407.
12. Clift R, Buckner CD, Thomas ED. Treatment of chronic granulocytic leukemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation. Lancet 1982; 2:621-3.
13. Horowitz M, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant 1996; 17: suppl 3: S5-S6.
14. Clift R, Anasetti C. Allografting for chronic myeloid leukemia. Baillieres Clinical Hematology 1997; 10:319-36.
15. Horowitz M, et al. Graft versus leukemia reactions after bone marrow transplantation. Blood 1990; 75: 555-62.
16. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase II study. Blood 2002; 99: 1928-37.
17. Druker B, Talpaz M, Resta D. Efficacy and Safety of a specific inhibitor of the Bcr-Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2001; 344: 1031-37.
18. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M. Prognostic discrimination "good risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984; 63: 789.
19. O'Brien S, Guilhot F, Larson RA. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348: 994-1004.