

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 137

Número
Number 1

Enero-Febrero
January-February 2001

Artículo:

Leucemia Aguda Mieloblástica. de la biología molecular al tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 2001:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Leucemia aguda mieloblástica. De la biología molecular al tratamiento

I. Introducción

Juan R. Labardini-Méndez*

Recepción versión modificada 14 de septiembre del 2000; aceptación 19 de septiembre del 2000

Introducción

La leucemia representa el 2.5% en la incidencia de todos los cánceres y el 3.5 % en la mortalidad por cáncer en los Estados Unidos de Norteamérica.¹ Los casos leucémicos de la niñez (hasta los 14 años) son más o menos el 12 % de todas las leucemias pero son más del 60 % de las leucemias agudas linfoblásticas. La incidencia de la leucemia aguda mieloblástica (LAM) es mayor en los caucásicos que en la gente de color; aumentó dramáticamente entre 1920 y 1960 y permaneció estable hasta principios de los 70s; desde 1973 ha tendido a la disminución.

La LAM del adulto es un padecimiento maligno no frecuente y representa el 1.2 % de todos los casos de cáncer en la mayoría de los países occidentales. Esto se demuestra al comparar su incidencia de casi 4 casos por 100,000 habitantes contra los 29 casos de cáncer de pulmón por 100,000 y los 42 cánceres de próstata por 100,000 hombres y los 62 cánceres de mama por 100,000 mujeres² Ha sido el objeto de numerosas investigaciones porque es rápidamente fatal si se deja sin tratamiento.

La LAM es una enfermedad relativamente rara. Sin embargo, citogenéticamente, es probablemente la enfermedad neoplásica humana más extensamente analizada.³⁻⁵ Los primeros informes sobre cariotipos anormales fueron publicados a finales de los 50s pero fue hasta los 70s cuando se inició el progreso real después de la introducción de las técnicas de bandeado de los cromosomas que permi-

tieron el reconocimiento y la exacta caracterización de las aberraciones cromosómicas numéricas y aun leves cambios estructurales en las células leucémicas. Se han informado más de 5,000 casos de LAM con aberraciones cromosómicas clonales, es decir, anormalidad estructural idéntica o ganancia del mismo cromosoma presente en al mínimo dos metafases o la detección de la falta del mismo cromosoma en al menos tres células.

Los datos citogenéticos han contribuido en forma significativa al mejor entendimiento de la heterogeneidad de la LAM tanto en el aspecto clínico como en los inmunofenotípico e histopatológico. Se han identificado numerosas aberraciones cromosómicas específicas para LAM y en muchos casos las investigaciones genéticas moleculares han revelado genes y sus productos proteicos que contribuyen al proceso neoplásico. También ha sido demostrado que las aberraciones cromosómicas, sin importar si han sido caracterizadas molecularmente o no, constituyen marcadores tumorales de valores diagnóstico y pronóstico.

Se han identificado aberraciones cromosómicas clonales a nivel citogenético en aproximadamente dos tercios de todos los pacientes que tienen LAM de novo. En estos casos, más de 30 anormalidades estructurales diferentes, incluyendo translocaciones, deleciones e inversiones han sido implicadas en forma repetitiva como rearrreglos primarios cromosómicos no al azar. La clonación molecular de los puntos de ruptura involucrados en estas anormalidades ha llevado al descubrimiento de muchos genes que ahora se sabe han sido convertidos en

* Dirección de Docencia. Instituto Nacional De Cancerología

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Juan R. Labardini Méndez, Cerro Tres Marías 271 C.P. 04200 Coyoacán. D.F.

genes de leucemia por dos mecanismos: activación de genes o fusión de genes.⁵ Sin embargo, el mecanismo real de leucemogénesis es desconocido en la gran mayoría de estas activaciones y fusiones.⁶

Existe un real y verdadero progreso en la curación de la LAM de novo del adulto en la última década. Diferentes y recientes estudios han demostrado la notable eficacia del tratamiento posremisión con dosis altas de citarabina (DaA).^{2,7} Aunque el régimen óptimo de las DaA no ha sido definido, es posible esperar supervivencias duraderas libres de enfermedad, en el 40 a 50 % de los casos con remisión completa tratados con dosis adecuadas. Aunque los datos son menos concluyentes, parece que nuevos regímenes de inducción pueden tener un gran impacto en la buena evolución de estos pacientes.⁷

A pesar de estos progresos recientes, la quimioterapia actual no cura a la mayoría de pacientes adultos con LAM. Para estos pacientes el tratamiento más efectivo puede ser el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico. Actualmente está demostrado y se acepta que existe un efecto injerto contra leucemias (ICL) y que es un factor contribuyente importante para el efecto antileucémico del TCPH alogénico. El momento óptimo para realizar el TCPH sigue siendo controversial. Parece que, para la mayoría de pacientes, la mejor estrategia es retrasar el TCPH hasta la primera recaída. Esto requiere una excelente planeación para identificar los donadores

alogénicos compatibles o almacenar las células progenitoras hematopoyéticas autólogas durante la primera remisión completa y un efectivo seguimiento del paciente para detectar la recaída antes de que ocurran complicaciones. Pueden trasplantarse en primera remisión completa los pacientes con factores pronósticos adversos que predicen una recaída temprana, por ejemplo, del(5q),-7, 12p anormal.

En este simposio se presentarán en forma más amplia la citogenética y la biología molecular así como el tratamiento con quimioterapia y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Referencias

1. **Sandler DP & Ross JA.** Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997;24:3-16.
2. **Bishop JF.** The treatment of adult acute leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:57-69.
3. **Wiernik PH, Banks PC, Case DC et al.** Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adults with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79:313-9.
4. **Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D et al.** Etoposide in acute non-lymphocytic leukemia. *Blood* 1990;75:1-6.
5. **Mrózek K, Heinonen K, Chapelle A et al.** Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:17-31.
6. **Caligiuri MA, Strout MP & Gilliland G.** Molecular biology of acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:32-44.
7. **Bloomfield CD, Herzig GP & Caligiuri MA.** Introduction: Acute leukemia: Recent advances. *Semin Oncol* 1997;24:1-2.

II. Biología molecular de la leucemia aguda mieloblástica (LAM)

Patricio Gariglio,* Luz Maria Rangel,* Enrique García,* Jorge Calvo*

En México, el cáncer ha pasado a ocupar, junto con las enfermedades cardiovasculares, el primer lugar como causa de muerte en la población. La mayoría de las neoplasias son iniciadas por agentes medioambientales que causan mutaciones en proto-oncogenes (transformándolos en oncogenes activados), en genes supresores de tumor (antioncogenes) o incluso en genes involucrados en reparación del daño al DNA.

En etapas sucesivas se alteran y/o desregulan transcripcionalmente genes relacionados con ciclo celular, inmortalización, estabilidad genómica, crecimiento, apoptosis (muerte celular programada), invasión, angiogénesis (inducción de la formación de vasos sanguíneos) y metástasis. Es decir, el desarrollo del cáncer es un proceso de etapas múltiples, en el que participan varios genes que van otorgando gradualmente a las células hijas nuevas ventajas selectivas de crecimiento sobre las células transformadas (mutadas) que las anteceden. En los distintos tipos de leucemia también se alteran diversos genes involucrados en crecimiento celular, diferenciación y apoptosis.

Los proto-oncogenes desempeñan funciones importantes para el crecimiento celular.¹ Codifican para factores de crecimiento, receptores a dichos factores, transductores intracelulares de señales y proteínas nucleares que actúan como factores de transcripción, activando genes que participan en el crecimiento normal de la célula.

Existen alrededor de 100 proto-oncogenes descritos pero sólo se mencionarán algunas propiedades de c-myc, ras y bcl-2. Los oncogenes c-myc y ras cooperan en la transformación celular y están frecuentemente alterados en cáncer, incluyendo las distintas formas de la leucemia aguda mieloblástica (LAM). La expresión del gen c-myc depende de

factores de crecimiento y se incrementa con la entrada de las células al ciclo celular. Myc interacciona con proteínas celulares tales como Max o pRb para controlar la transcripción de algunos genes. Asimismo, Myc requiere de la interacción con Max para inducir apoptosis. Las alteraciones del gen c-myc se correlacionan frecuentemente con sobre expresión de la proteína c-Myc.¹ Otro oncogén importante en el desarrollo del cáncer humano es ras. La familia ras está formada por tres genes relacionados: H-ras K-ras y N-ras, los cuales se han caracterizado como genes potencialmente transformantes cuando, a causa de una mutación puntual, se altera un solo aminoácido de la proteína en una posición crítica. (aa, 12, 13, 59, 61 o 63). En muchos tumores humanos y líneas celulares derivadas de ellos, así como en varias leucemias, se han encontrado genes activados (mutados). Desde hace varios años se sabe que Ras actúa como transductor de señales del exterior al interior de la célula. Últimamente se le ha dado gran importancia al oncogén bcl que codifica una proteína de 26 kDa conocida como bcl-2;¹ una sobre expresión de esta proteína confiere resistencia a la apoptosis en diversos tipos celulares. La sobre expresión del gen bcl-2 observada en distintos tumores puede deberse a mutaciones en p53 (ver más adelante), ya que normalmente: Bcl-2 se encuentra reprimido por esta proteína antioncogénica. Bcl-2 actúa en forma sinérgica con c-myc en la generación de células malignas; al parecer el efecto oncogénico cooperador de Bcl-2 sobre c-Myc se debe a la actividad antiapoptótica de Bcl-2. Además, Bcl-2 suprime eficientemente apoptosis inducida por proteínas supresoras de tumor tales como p53. Lo anterior sugiere que Bcl-2 puede contribuir a la oncogénesis al suprimir la apoptosis inducida por oncogenes o antioncogenes.

* CINVESTAV-IPN; CICATA-IPN

Los antioncogenes (genes de regulación negativa del crecimiento) más estudiados en este momento son el gen retinoblastoma (*rb*) y el gen *p53*.¹ El producto del gen *rb* es una fosfoproteína nuclear de 105- 110 kDa (*pRb*) que controla negativamente el ciclo celular al unirse e inactivar factores de transcripción tales como E2F, los cuales controlan la expresión de numerosos genes involucrados en proliferación. Además de controlar el ciclo celular, *pRb* participa en diferenciación de tejidos del adulto y durante el desarrollo embrionario; también se ha observado que *pRb* puede aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales, disminuir la angiogénesis y suprimir la invasividad de un tumor. La pérdida de función del gen *rb* se ha relacionado con la progresión de varios cánceres humanos comunes, incluyendo a varias leucemias. Se ha determinado que, si se reemplaza el gen defectuoso en células tumorales obtenidas de distintos tipos de neoplasias por el gen *rb* normal, estas células suprimen su actividad tumorigénica en ratones desnudos (inmunosuprimidos) El gen *p53* también es un antioncogén porque detiene o revierte la transformación y el crecimiento de una célula blanco que presenta *p53* mutado. La proteína *p53* es una fosfoproteína nuclear capaz de reconocer una secuencia específica de DNA y actuar como factor de transcripción.¹

Como resultado de diversos tratamientos genotóxicos, aumenta la concentración intracelular de *p53*, lo cual induce detención del ciclo celular para reparar el DNA o causar apoptosis cuando el daño genético ha sido muy importante y ya no se puede reparar; en general, estas funciones de *p53* se deben a su actuación como regulador transcripcional de un número importante de genes. Además, la proteína *p53* participa directamente en el mantenimiento de la estabilidad genómica; se ha observado que *p53* reconoce sitios en los que el DNA está dañado y forma complejos con ellos, con lo cual probablemente se aumente la afinidad de dichos sitios por las proteínas involucradas en la reparación del DNA. La función de *p53* como "guardián del genoma" es inhibida o destruida por deleciones, inserciones y mutaciones puntuales. La inactivación de *p53* permite la proliferación de células defectuosas que favorecen la aparición de una neoplasia. Más del 50% de todos los tumores

malignos humanos han presentado mutaciones en *p53*. En conclusión, tanto *p53* como *pRb* son factores transcripcionales importantes y su ausencia o funcionamiento deficiente favorecen el desarrollo tanto de las leucemias como de los tumores malignos sólidos. Obviamente las mencionadas propiedades antioncogénicas de *pRb* y de *p53* son muy importantes para el diseño y desarrollo de protocolos de terapia génica en distintos tipos de cánceres humanos, incluyendo las leucemias.

La LAM es una neoplasia de la médula ósea, caracterizada por un bloqueo en la maduración de la clona maligna, con acumulación de células mieloides inmaduras. Esta leucemia se asocia con un gran número de anomalías cromosómicas en bandas que contienen proto oncogenes. Así, el protooncogén *c-myc* está amplificado tanto en pacientes con LAM, como en líneas celulares (p.ej., la HL60) derivadas de estos pacientes.² En varias líneas celulares, morfológicamente idénticas a la HL60, se ha observado amplificación de *c-myb*.³ Recientemente se ha demostrado que la proteína *Myb* actúa como factor de transcripción y se asocia con la inducción de la expresión del gen *bcl-2* al unirse a su región promotora.⁴ Los protooncogenes *c-myc* y *c-myb* codifican proteínas nucleares que tienen afinidad por DNA. Ambos genes se expresan en células mieloides inmaduras y su expresión disminuye durante la diferenciación celular.

La expresión constitutiva de *c-myc* inhibe la maduración mieloides. La inhibición de la expresión de *c-myc* por oligómeros antisentido de *c-myc* induce la maduración de líneas celulares leucémicas.^{5,6} Asimismo, se ha observado que oligonucleótidos antisentido de *c-myb* inhiben la proliferación de líneas celulares de leucemia mieloides.⁷ Las células de la médula ósea de algunos pacientes con LAM presentan niveles anormalmente altos de RNAm de *c-myc*, lo cual ha sido correlacionado con baja respuesta al tratamiento, baja velocidad de remisión y una duración más corta de dicha remisión. Se encontró que tanto el RNAm de *c-myc* como el de *c-myb* presentaban, en pacientes con LAM, una vida media mayor que la calculada en células mieloides normales. El aumento en la estabilidad del RNAm de *c-myc*- y de *c-myb* sugiere que las células de LAM tienen un defecto en un factor que normalmente desestabiliza dichos RNAm de vida media corta.⁸

Se ha observado que el oncogén ras está frecuentemente mutado en la LAM^{9,10} la mayor parte de las mutaciones incluyen N-ras y algunas K-ras; los codones 12 y 13 son los que se alteran con mayor frecuencia y el codón 61 se altera ocasionalmente.

Cerca del 43% (12 de 28) de los pacientes preleucémicos (con síndrome mielodisplásico) que presentan mutaciones en ras, progresaron a LAM en tanto que sólo 7% (5 de 68) de quienes no tuvieron mutaciones en ras progresaron a LAM¹¹ Varias mutaciones puntuales dentro del gen *fms* (codifica el receptor del factor estimulador de colonia) han sido encontradas en 15% de los pacientes con LAM.¹² La translocación t(9;22) (q34;q11), que incluye al oncogén *c-abl*-y al gen *bcr* también se presenta en 1 a 2% de los casos de LAM.¹³

Algunos grupos han encontrado alteraciones en la estructura y expresión del gen para p53 en crisis blástica de la leucemia mieloide crónica.¹⁴⁻⁸ En líneas celulares, derivadas de pacientes con LAM, son frecuentes las alteraciones del gen p53(19) Las anomalías estructurales del gen *Rb*, aunadas a ausencia de proteína pRb, son frecuentes en todos los tipos de leucemias agudas. En general, las alteraciones en *Rb* se observan en etapas tempranas de la transición a leucemias agudas.²⁰

De gran interés es la observación que indica que la proteína Bcl-2 inhibe la producción de intermediarios de oxígeno reactivo después del tratamiento de blastos de LAM con el agente quimioterapéutico arabinósido de citosina (Ara-C). Al parecer el estrés oxidativo juega un papel muy importante en la toxicidad mediada por Ara-C y tal vez por muchos compuestos terapéuticos pero cuando la proteína Bcl-2 está sobre expresada, existe protección de las células al ser llevadas a un estado reducido.²¹ Es sabido que los blastos de LAM en cultivo, son más sensibles a Ara-C cuando se adiciona un derivado del ácido retinoico (ATRA); es posible que ATRA controle negativamente la expresión de Bcl-2.²² Probablemente un mecanismo post-transcripcional está involucrado en este fenómeno ya que la vida media de la proteína Bcl-2 se acorta marcadamente después del tratamiento con ATRA.²² La proteína Mcl-1 es un miembro de la familia Bcl-2 que se expresa abundantemente en células de leucemia mieloblástica, particularmente durante el proceso de diferenciación; se encontró que, al igual que Bcl-2, Mcl-1

retarda la muerte de las células hematopoyéticas de una variedad de condiciones inductoras de apoptosis.²³

Por otro lado, la sobre expresión del gen CHOP, (GADD 153) miembro de la familia c/EBP, induce apoptosis en células de leucemia mieloblástica del tipo M 1 que no expresan la proteína p53; este efecto se acompaña de una inhibición en la expresión de bcl-2; por otro lado, la sobre expresión de Bcl-2 retarda el proceso. Es decir, el gen CHOP puede inducir apoptosis de una forma independiente de p53.²⁴

Se ha demostrado recientemente en la R.P. China que el trióxido de arsénico (As₂O₃) constituye un tratamiento efectivo para la leucemia promielocítica aguda. En cuanto al mecanismo molecular de este compuesto se observó que no modifica la expresión de los genes *bax*, *bcl-x*, *c-myc* y p53 pero regula negativamente la expresión de bcl-2, tanto a nivel transcripcional como traduccional. La inducción de apoptosis medida por As₂O₃ ocurre en forma independiente de la vía de los retinoides.²⁵

En conclusión la genética molecular resuelve cada vez más incógnitas en los mecanismos que rigen tanto el crecimiento y la diferenciación de las células normales, como la patogenia de las neoplasias humanas. El cáncer, en general y los distintos tipos de leucemia, en particular, se originan por alteraciones moleculares múltiples de proto-oncogenes y antioncogenes. El mejor entendimiento de dichas alteraciones a nivel molecular está propiciando el desarrollo de mejores métodos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las leucemias.

Referencias

1. **Bishop JM, Weinberg RA.** Molecular Oncology. Scientific American Inc. New York, 1996.
2. **Favera D, Staal W, Gallo R.** Oncogene amplification in promyelocytic leukemia cell line HL-60 and primary leukaemic cells of the same patient. *Nature* 1982;299:61-3.
3. **Pellicci P, Lanfrancone L, Brathwaite M et al.** Amplification of the c-myc oncogene in a case of human acute myelogenous leukemia. - *Science* 1984;224:1117-21.
4. **Salomoni P, Perroti D, Martínez R, Franceschi C, Calabretta B.** Resistance to apoptosis in CTLL-2 cells constitutively expressing c-Myb is associated with induction of BCL-2 expression and Myb-dependent

- regulation of bcl-2 promoter activity. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:3296-301.
5. **Holt J, Redner R, Nienhuis A.** An oligomer complimentary to c-myc mRNA inhibits proliferation of HL60 promyelocytic cells and induces differentiation. Mol Cell Biol 1988;8:963-8.
 6. **Prochownik E, Kukowska J, Rodger SC.** C-myc antisense transcripts accelerate differentiation and inhibit G1 progression in murine erithroleukemia cells. Mol Cell Biol 1988;8:3683-6.
 7. **Anfossi G, Gewirts A, Calabretta B.** An oligomer complimentary to c-myb- encoded mRNA inhibits proliferation of human myeloid leukemia cell lines. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:3379-82.
 8. **Baer M, Augustinos P, Kinniburg A.** Defective c-myc and c-myb RNA turnover in acute mieloid leukemia cells. Blood 1992;79:1319-26.
 9. **Bos J.** Ras oncogene in human cancer: a review. Cancer Res. 1989;49:4682-9.
 10. **Bos J, Vries M, Van der Eb A et al.** Mutation in N-ras predominate in acute myeloid leukemia. Blood 1987;69:1237-41.
 11. **Sheridan B, Marciano R.** Oncogene involvement in myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Tumor Biol 1990;11:44-58.
 12. **Ridge S, Worwood M, Oscier D et al.** Fms mutation in myelodysplastic leukemia and normal subjects. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:1377-80.
 13. **Berger B, Chen S y Chen Z.** Philadelphia-positive acute leukemia, cytogenetic and molecular *aspects*. Cancer genet Cytogenet 1990;44:143-52.
 14. **Ahúja H, Bar-Eli M, Advani S, Cline M.** Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86:6783-6.
 15. **Kelman Z, Prokocimer M, Peller S et al.** Rearrangements in the p53 in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Blood 1989;74:2318-21.
 16. **Mashal R, Shtalrid M, Talpaz M et al.** Rearrangement and expression of p53 in the chronic phase and blast crisis of chronic myelogenous leukemia Blood 1990;75:180-2.
 17. **Ahúja U, Bar-Eli M, Arlin Z et al.** The spectrum of molecular alterations in the evolution of the chronic myelocytic leukemia. J Clin Invest 1991;87:2042-5.
 18. **Foti A, Ahúja U, Allen S.** Correlation between molecular events in the evolution of CML to blastic crisis. Blood. 1991;77:2441-3.
 19. **Sugimoto K, Toyoshima H, Ryuichi S et. al.** Frequent mutations in the p53 gene in human myeloid leukemia cell lines. Blood 1992;79:2378-83.
 20. **Ahúja U, Jat P, Foti A, Bar E, Cline M.** Abnormalities of the retinoblastoma gene in the pathogenesis of acute leukemia. Blood 1991;78:3259-68.
 21. **Hedley DW y McCulloch-EA.** Generation of reactive oxygen intermediates after treatment of blasts of acute myeloblastic leukemia with cytosine arabinose: role of bcl-2. Leukemia. 1996;10:1143-9.
 22. **Hu ZB, Minden MD, McCulloch EA.** Post-transcriptional regulations of bcl-2 in acute myeloblastic leukemia: significance for response to chemotherapy. Leukemia 1996;10:410-6.
 23. **Zhou P, Qian L, Kozopas KM, Craig RW.** Mcl-1, a Bcl-2 family member, delays the death of hematopoietic cells under a variety of apoptosis-inducing conditions. Blood 1997;89:630-43.
 24. **Matsumoto M, Minami M, Takeda K, Sakao Y, Akira S.** Ectopic expression of CHOP (GADD153) induces apoptosis in M1 myeloblastic leukemia cells. FBBS Lett. 1996;395:143-7.
 25. **Chen G et al.** *In vitro* studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment on acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with down regulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. Blood. 1996;88:1052-61.

III. Alteraciones citogenéticas en leucemia aguda mieloblástica. Significado clínico

Antonio Velázquez-González,* Adriana Cruz,* Rosa María Cerezo,* Venancio Ortega**

De todas las formas de presentación del cáncer humano, las leucemias han sido las más estudiadas a nivel citogenético y molecular. Este grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas contribuye con más de un tercio del total de las anormalidades registradas en la base internacional de citogenética del cáncer. La leucemia aguda mieloblástica (LAM), en particular, es probablemente la enfermedad neoplásica más extensamente analizada. Desde los primeros reportes de cariotipos anormales en LAM a finales de los 50s hasta la fecha actual, se han publicado en todo el mundo más de 5000 casos de anormalidades en el cariotipo de pacientes con este padecimiento.¹ El análisis citogenético de las leucemias ha proporcionado la información en la que se sustenta la teoría de la mutación somática del cáncer.

Algunas de las numerosas anormalidades citogenéticas que se han identificado en LAM, han sido estudiadas a nivel molecular e identificados los genes participantes y sus productos, las proteínas correspondientes. De hecho, el estudio de los sitios de rompimiento en las translocaciones asociadas a la neoplasia ha contribuido al conocimiento de diversos genes relacionados con el cáncer (oncogenes y antioncogenes o genes supresores de tumor). Los cambios que ocurren en los cromosomas pueden ser un mecanismo importante para que estos genes se activen o inactiven y por lo tanto, logren su potencial oncogénico.² Sin embargo, las alteraciones citogenéticas tienen importancia desigual con respecto a su posible significado patogénico. De esta manera pueden clasificarse en tres grupos. En primer lugar se encuentran las llamadas anormalidades primarias, que se presentan como anormalidad única y generalmente en un tipo particular de tumor. Se consideran como parte esencial para el desarrollo de la neoplasia y se piensa que ocurren en las fases más

tempranas de la enfermedad. Las anormalidades secundarias no se presentan en forma única y aparentemente son el resultado, por la inestabilidad del genoma de las células neoplásicas, de mutaciones cromosómicas subsecuentes. Es decir, parece ser que se producen una vez establecida la neoplasia y por consiguiente se cree que contribuyen con la evolución y el potencial maligno del tumor. Las anormalidades terciarias se presentan como múltiples cambios aleatorios en los cromosomas, posiblemente como resultado de la diversa estabilidad cromosómica entre la población de células de la neoplasia y no parecen contribuir en nada en el proceso de carcinogénesis.

La consistente concordancia de algunas anormalidades citogenéticas en subgrupos morfológicos de la LAM, exige en la actualidad que el análisis citogenético sea un estudio primordial en el diagnóstico de leucemia aguda, ya que estas anormalidades no solamente constituyen "marcadores" del tumor, sino también son de gran valor en el pronóstico de la enfermedad. El análisis del cariotipo en LAM es entonces de mucha utilidad clínica para predecir la probabilidad de lograr la remisión, la duración de la remisión y por último la supervivencia global. La presente revisión será enfocada sobre los principios generales de la citogenética en LAM con un restringido interés en el significado clínico y de diagnóstico de las alteraciones cromosómicas clonales adquiridas en pacientes con esta enfermedad maligna.

Aspectos Técnicos y Nomenclatura

La médula ósea es el tejido más apropiado para estudiar el cariotipo de pacientes con leucemia. Sin embargo, una muestra de sangre periférica puede ser suficiente si en ella existe un número elevado de

* Departamento de Hematología y Oncología. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran".

** Departamento de Investigación Básica. Instituto Nacional de Cancerología.

células leucémicas. El estudio de los cromosomas puede realizarse por los métodos directo e indirecto. En ambos casos la detección de las anomalías depende de la habilidad para obtener células en metafase y de buena calidad, de la adecuada extensión de los cromosomas inducida por el choque hipotónico y después de la fijación apropiada, de la calidad de la tinción de los cromosomas con las técnicas de bandeado. La experiencia en la lectura del cariotipo es un aspecto técnico crucial. Por su corto tiempo de cultivo (30 min. a 2 horas) se prefiere el método directo, ya que los resultados pueden representar más fielmente la realidad in vivo. En el método indirecto se logran mitosis y bandas cromosómicas de mejor calidad pero es mayor la proporción de células con cariotipos anormales que pudieran no ser representativos de la realidad de la neoplasia en cuestión, ya que los resultados varían notablemente con los obtenidos por el método directo.³ De lo anterior se deduce que las técnicas citogenéticas pueden influir en la detección de clones anormales. Para que el análisis citogenético se considere adecuado, se recomienda estudiar por lo menos 30 células en metafase.

La terminología que se usa para describir las anomalías citogenéticas sigue los lineamientos del ISCN (del Inglés, International System for human cytogenetic Nomenclature).⁴ Cada cromosoma se divide, por el centrómero, en un brazo corto, p y otro largo, q. Cada uno de los brazos está dividido en varias regiones con características morfológicas distintivas que identifican al cromosoma. El área del cromosoma que se distingue de otros segmentos adyacentes, por su apariencia oscura o clara, se denomina banda. Una región está constituida de una o más bandas. Tomando como referencia al centrómero, las regiones y las bandas se numeran consecutivamente a lo largo del cromosoma. Entonces, cuando se describe un sitio particular de interés, se especifican cuatro parámetros; el número del cromosoma, el símbolo del brazo, el número de la región y el número de banda correspondiente en esa región. Por ejemplo, un rompimiento en, 11q23 indica que el evento ocurrió en el cromosoma 11, en su brazo largo, región 2, banda 3.

Las anomalías en el cariotipo pueden ser numéricas o estructurales. Las primeras se refieren a la pérdida o ganancia de un cromosoma completo y se escriben anteponiendo al número del

cromosoma el signo - ó + respectivamente. Cuando una célula tiene uno o más cromosomas extranumerarios se dice que es hiperdiploide, cuando le faltan uno o más cromosomas es hipodiploide y cuando el número de cromosomas es normal pero la estructura de uno o más de ellos es anormal se denomina pseudodiploide. Las anomalías estructurales más frecuentes son: translocaciones, que se abrevian con una t y que consisten en el intercambio de material cromatínico entre cromosomas; deleciones, del, que se refieren a la pérdida de material cromosómico; inversiones, inv, que se refieren a la rotación de 180° de un segmento del cromosoma. Por ejemplo, inv(16)(p13q22) indica la rotación de 180° del segmento contenido entre el brazo corto, región 1, banda 3 y el brazo largo, región 2, banda 2 del cromosoma 16. Como esta rotación está constituida por segmentos de los brazos corto y largo del cromosoma 16, se deduce que es pericéntrica (alrededor del centrómero). El cariotipo 46,XX, t(15;17)(q22,q11) está informando que el paciente es una mujer con una translocación recíproca entre el cromosoma 15, brazo largo, región 2, banda 2 y el cromosoma 17, su brazo largo, región 1, banda 1. El cariotipo 46,XY,+8, t(9;22)(q34,q11) indica que se trata de un hombre con un cromosoma 8 adicional (trisomía) y una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, comprendida entre las bandas q34 y q11 respectivamente. En ocasiones se encuentran en el mismo individuo células con cariotipos normal y anormal, hallazgo denominado mosaico de cromosomas. En estos casos, se requiere de por lo menos dos células con idéntica anomalía para considerar que derivan de una línea celular anormal o clonal. Si el cariotipo es hipodiploide el requerimiento es de tres células.

Cariotipos Normales

El perfeccionamiento de las técnicas de bandeado y la experiencia ganada en identificar alteraciones estructurales sutiles, que anteriormente pasaban desapercibidas, han permitido que en la actualidad se detecten anomalías en el cariotipo en 55% a 78% de los adultos con LAM⁵⁻¹⁴ y en 79% a 85% en niños con la enfermedad.¹⁵⁻¹⁶ No obstante lo anterior, un buen número de pacientes no muestra

anormalidades en su cariotipo. Algunos piensan que ciertas ventajas, que facilitan la división, son adquiridas *in vitro* por las células normales. Sin embargo, el hecho de que estos pacientes muestren durante la recaída de su enfermedad, nuevamente cariotipos normales hace suponer que la ausencia de anormalidades citogenéticas puede ser un fenómeno real en algunos pacientes con LAM.¹⁶⁻¹⁷ No obstante lo anterior, con las técnicas de biología molecular se han identificado alteraciones genéticas en pacientes sin evidencia de alteraciones en su cariotipo

Cariotipos con Anormalidades Primarias

En vista de que las anormalidades citogenéticas primarias son encontradas recurrentemente y que la mayoría están restringidas a leucemia, se piensa que ellas representan el evento primario en el proceso complejo de leucemogénesis y que por lo tanto participan directamente en etapas tempranas del desarrollo del tumor.

En el cuadro I se pueden observar las más frecuentes anormalidades primarias en el cariotipo de LAM. La mayoría de estas alteraciones cromosómicas también se observa en los síndromes dishematopoyéticos (SDH).¹⁸ De hecho no se conoce ninguna alteración que sólo ocurra en los SDH y no en LAM. La translocación t(1;3)(p36;q21) que se presenta en SDH con dismegacariopoyesis predominante, se asocia a la pronta transformación a LAM. Las translocaciones t(1;7) (p11;p11) y t(6;9)(p23;q34) se han identificado tanto en LAM como en SDH. Su presencia en estos últimos parece favorecer la progresión rápida a LAM. La inv (3) (q21;q26) que se encuentra en SDH y en LAM está asociada a cuentas elevadas de plaquetas y microcariocitos. La trisomía 8 es la más frecuente anormalidad numérica en LAM pero también ocurre en SDH. La trisomía 21 es la segunda anormalidad numérica más común tanto en LAM como en SDH.

Por otra parte, existen anormalidades (principalmente translocaciones o inversiones) que se asocian específicamente a LAM. En el cuadro II se muestra algunas de estas anormalidades citogenéticas y su asociado subtipo morfológico de LAM, definido por el grupo FAB (French American British).¹⁹⁻²⁰ Por ejemplo, t(8;21) (q22;q22); t(15;17) (q22;q11) e inv(16) (p13;q22) son las anormalidades que con mayor frecuencia, se identifican en subtipos específicos de LAM. Las dos anormalidades más consistentemente encontradas en LAM son la t(15;17) y anormalidades de 16q22. La t(15;17), sus raras variantes y/o su equivalente molecular, el gen híbrido PML-RAR- α se encuentra en el 100% de los casos y son exclusivos de la leucemia aguda promielocítica (LAM M3). Aunque invariablemente las alteraciones en el cromosoma 16: inv(16); t(16;16) o del (16;q22) se asocian a leucemia mielomonoblástica con, aumento de eosinófilos, LAM M4Eo, pero también se ha reportado en LAM M4 y M2.²¹⁻²² Parece ser que la asociación correlaciona más con la presencia de eosinofilia que con el tipo de LAM.²¹

El 90% de los pacientes con t(8;21) tienen LAM M2. Sin embargo, sólo 17% de todos los casos de LAM M2 presentan esta translocación. Aun con las técnicas de biología molecular el gen quimérico AML1-ETO, que es el resultante de la t(8;21), se detecta en únicamente el 25% de las LAM M2. Semejante correlación ocurre con la t(1;22). Una

Cuadro I. Cariotipo en leucemia aguda mieloblástica. Anormalidades Primarias*

Anormalidades estructurales	Frecuencia (%)
t (1;3) (p36;q21)	<1
t (1;7) (p11;p11)	<1
t (3;5) (q21;q31)	<1
t (6;9) (p23;q34)	1-2
t (8;16) (p11;p13)	<1
t (8;21) (q22;q22)	12
t (9;22) (q34;q11)	<1
t (15;17) (q22;q11)	12
inv (3) (q21;q26)	<1
inv (16) (p13;q22)	8
i (17q)	1-2
del / t (11q13-14)	1-2
del (20) (q11)	1-2
del (7q)	3-4
del (9q)	3-4
del / t (12p)	3-4
del (5q)	5-6
del / t (11q23)	5-6
Numéricas	
-Y	1-2
-7	3-4
+4	1-2
+8	5-6
+13	<1
+21	1-2

*Datos modificados de la referencia 14.

proporción elevada de pacientes con esta translocación tiene LAM M7, pero sólo la minoría de los casos con este subtipo de LAM presenta la anormalidad.

Anormalidades Secundarias

Las anomalías cromosómicas que ocurren adicionalmente en una clona portadora de una anomalía primaria previa, se llaman secundarias. Las anomalías secundarias más frecuentes se muestran en el cuadro III. De las más comunes son la monosomía 7 y las trisomías 8 y 21. Aparentemente la -X, del(5q), -5 y la del(9q) son anomalías secundarias asociadas más específicamente a LAM.²³ Es muy interesante que la emergencia de las anomalías secundarias parece depender de alguna manera del tipo de la anomalía cromosómica primaria. Un ejemplo recientemente descrito es la frecuente asociación entre la presencia de una anomalía secundaria y el rompimiento en el intrón 3 del gen PML de la leucemia aguda promielocítica. El 60% de los pacientes con un rompimiento en ese sitio presentan anomalías cariotípicas secundarias en contraste con el 10% de los pacientes con rompimientos en el intrón 6.²⁴ Las anomalías secundarias no parecen ocurrir con alguna preferencia en ciertos tipos de leucemia y la mayoría de los estudios descarta que puedan tener alguna influencia en el pronóstico de la LAM.

Implicaciones Clínicas

La importancia de la información que deriva de un cariotipo adecuado en LAM radica en tres aspectos: que ayuda a precisar el diagnóstico, a vigilar el efecto del tratamiento y que permite formular un pronóstico. Aunque la mayoría de las anomalías citogenéticas, con excepción de la t(15;17) que es exclusiva de LAM M3, no es específica de un tipo particular de LAM, ya hemos visto que existen alteraciones cromosómicas frecuentemente asociadas a otros subgrupos de LAM. En algunos casos en donde la definición morfológica se encuentra en situaciones límites entre un tipo u

otro de neoplasia hematológica el cariotipo puede resolver el problema (v.gr. si la disyuntiva es SDH vs. LAM M2, la presencia de t(8;21) resuelve el dilema).

La otra utilidad del análisis citogenético de LAM es en la vigilancia de la remisión y de la recaída. En el criterio de remisión completa de la LAM se incluye la normalización del cariotipo en la médula ósea. Si la anomalía citogenética persiste, probablemente sea necesario intensificar la quimioterapia para alcanzar la curación. Durante el cese electivo del tratamiento es recomendable realizar un último cariotipo para asegurarse que los cambios clonales han desaparecido. Por otro lado, la recaída de la enfermedad puede detectarse antes de que sea evidente en el examen convencional de la médula ósea, ya que el cariotipo puede ser más sensible en identificar la clona leucémica que por lo regular muestra las mismas características citogenéticas que al momento del diagnóstico. El método de FISH, una técnica de hibridación in situ para el análisis de cromosomas, es particularmente útil en la detección de enfermedad residual mínima. La detección de trisomías por este método es una aplicación en el diagnóstico de enfermedad residual en algunas neoplasias hematológicas.²⁵

Cuadro II. Subtipos de LAM (FAB) y anomalías citogenéticas específicas

Subtipo FAB	Anormalidad
M1-M2	der (1;7) (q10;p10) t (6;9) (p23;q34) t (9;22) (q23;q11) t (16;21) (p11;q22) +4 +11
M2	T (8;21) (q22;q22) T (7;11) (p15;p15)
M3	T (15;17) (q22;q11-12)
M4Eo	inv (16) (p13;q22) ó t (16;16) (p13;q22) t (1;3) (p36;q21) t (11;v) q23;v)* +22
M5	T (8;16) (p11;p13) T (9;11) (p21-22;q23)
M7	T (11;v) q23;v) T (1;22) (p13;13)

*v, significa el involucro de cualquier otro cromosoma

El análisis citogenético permite pronosticar el curso clínico de la LAM. Las anomalías en el cariotipo tienen influencia independiente para predecir la probabilidad de obtener una remisión completa (RC), la duración de ella y la supervivencia global^{6,8,18,29} En varios estudios se ha señalado que el cariotipo parece determinante como factor pronóstico independiente para alcanzar la RC^{11,27,28} La presencia de t(8;21), inv(16) ó t(16;16) es indicadora de un promedio elevado de RC^{26,27} Lo mismo se ha reportado en LAM de niños, excepto para la t(8;21) que parece conferir menores promedios de RC que en los niños con cariotipos normales.^{15,16}

Cuadro III. Cariotipo en leucemia aguda mieloblástica. Anomalías secundarias^a

Anormalidad primaria	Anormalidad secundaria (%) ^b
t (15;17) (q22;q11)	+8 (10.5)
t (9;22) (q34;q11)	+8 (21.7), -7(16.9) der (22) t (9;22) (16.9), +19 (10.8)
t (9;11) (q21-22;q23)	+8 (17.9)
t (8;21) (q22;q22)	-y (39), -x (16.3), del (9q) (12.7)
t (6;9) (p23;q34)	+8 (11.4), +13 (11.4)
t (1;22) (p13;q13)	+19 (36), +7 (28.6), der (1, t (1;22) (28.6)
t (1;3) (p36;q21)	del (5q) (16.7)
inv (16) (p13;q22)	+22 (16.6), +8(11.8)
inv (3) (q21;q26)	-7 (46.6), del (5q) (10.3)
der (1;7) (q10;p10)	+8 (32)

^a Datos modificados de la referencia 14

^b Porcentaje de pacientes con anomalía primaria.

Antes del uso del ácido trans-retinoico (ATRA) en LAM M3, el porcentaje de RC en pacientes con t(15;17) era semejante a aquéllos con cariotipo normal.^{8-10,28,29} Sin embargo, el tratamiento con ATRA mejoró la RC al 95% en pacientes con t(15;17) y la ausencia de la translocación se asocia a falla terapéutica con ATRA.^{30,31}

Las anomalías citogenéticas que se asocian a porcentajes bajos de RC son principalmente -7 ó del (7q) y la coexistencia de éstas con otras anomalías del cromosoma 5 [(-5 ó del (5q)] (26). Los niños con -7 ó del (7q) también muestran muy bajo promedio de RC.^{15,16}

Hay otras anomalías cromosómicas que se han reportado con influencia variable, de estudio a estudio, en el porcentaje de pacientes que logran la RC. Por ejemplo, la RC oscila entre el 25%⁹ al 83%²⁸ en los pacientes con anomalías en

11q23. Lo mismo sucede con los pacientes que tienen trisomía del cromosoma 8, que obtienen la RC en porcentajes del 29%⁸ al 91%.²⁹ Estas variaciones en los resultados pueden estar relacionadas a diferencias en los regímenes de tratamiento empleados y/o a la heterogeneidad citogenética (la asociación con otras anomalías) y molecular (diferentes proteínas de fusión).

La duración de la RC es otro factor predecible por los resultados del cariotipo. Generalmente, las anomalías que se asocian a un alto porcentaje de RC (<t(8;21) t(15;17), inv(16), t(16;16)), también lo están con la probabilidad de permanecer en ella a largo plazo. De la misma manera, las anomalías citogenéticas asociadas a bajo promedio de RC, predicen medianas menores de duración de la RC. Los pacientes con -5, del (5q), del (20q), ó +8,+11,+13 tienen medianas cortas de duración de la RC.

Con respecto a la supervivencia global en LAM, se puede decir que en términos generales, los pacientes que muestran alguna anomalía en su cariotipo tienen peor pronóstico que aquéllos con cariotipos normales. Al agrupar las alteraciones citogenéticas de acuerdo a la presencia o no de las células normales y anormales se mostró que los pacientes con cariotipos normales (NN) tienen mayor supervivencia que aquéllos con cariotipos con células normales y anormales (AN) y que aquéllos con clonas únicamente anormales (AA). La diferencia es inexistente al comparar cariotipos AA vs. AN.²⁶ Al tomar en cuenta otros parámetros que se relacionan con el pronóstico en LAM como son la edad y el sexo, la influencia del cariotipo como factor independiente sobre la mediana de supervivencia fue la misma.²⁶

El concepto anterior es parcialmente cierto ya que hay subgrupos de LAM con cariotipos anormales que difieren notablemente. Tal es el caso de los pacientes con t(8;21) que muestran las supervivencias sin enfermedad más prolongadas, aún mayores que los pacientes con LAM citogenéticamente normal.^{29,32} Los pacientes con inv¹⁶ ó t(16;16) y con t(15;17) también muestran medianas prolongadas de supervivencia.

Las alteraciones cromosómicas del tipo inv,(3) t(3;3), -5, del(5q), - 7, del (7q) y las anomalías que incluyen 12p u 11q23 se asocian a corta supervivencia. Los niños y los adultos con LAM de

novo que tienen la (t9;11) muestran mayor mediana de supervivencia que aquéllos con otras anomalías de 11q23.^{15,16,33}

En vista de que las implicaciones pronósticas de las anomalías cromosómicas en LAM son bastante constantes se ha sugerido que la elección del tratamiento posremisión sea sobre la base de los hallazgos citogenéticos.³² No obstante la extensa información acerca de que el cariotipo es un factor independiente en el pronóstico de pacientes con LAM es importante señalar que conforme aparecen nuevas estrategias de tratamiento el impacto de alguna anomalía citogenética puede desaparecer e incluso tomarse como un marcador de buen pronóstico. Tal es el caso de t(15;17) que de ser una translocación desfavorable, en la actualidad predice un promedio elevado de RC en pacientes tratados con ATRA. De la misma manera la consolidación con dosis altas de citarabina puede mejorar significativamente los resultados en subgrupos de por sí favorables desde el punto de vista citogenético.³⁴ En contraste, los pacientes con anomalías del cromosoma 7 y/ó 5 quienes tienen una supervivencia corta con tratamiento convencional, no mejoran su supervivencia cuando son tratados más vigorosamente.

En conclusión, el cariotipo en pacientes con LAM es un estudio muy útil, no sólo para reconocer subgrupos desfavorables de la enfermedad lo que permite realizar esfuerzos para mejorar el tratamiento sino que también orienta hacia dónde dirigir la atención con las técnicas moleculares para tratar de ampliar nuestro conocimiento sobre el complejo proceso de leucemogénesis.

Bibliografía

1. **Mitelman F.** Catalog of Chromosome Aberrations in Cancer. Wiley Liss. 5a. Edición. New York, NY, 1994.
2. **Caligiuri AM, Strout PM, Gilliland GD.** Molecular biology of acute myeloid leukemia *Semin Oncol* 1977;24:3744.
3. **Li YS, LeBau MM, Mick R, Rowley JD.** The proportion of abnormal karyotypes in acute leukemia samples related to method of preparation. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;52:93-100.
4. **Mitelman F.** Guidelines for cancer cytogenetics, supplement to an international system for human cytogenetic nomenclature. S Karger Based, Basel, 1991.
5. **Yunis JJ, Bloomfield CD, and Ensrud K.** All patients with acute nonlymphocytic leukemia may have a chromosomal defect. *N Engl J Med* 1981;305:135-9.
6. **Bloomfield CD, de la Chapelle A.** Chromosome abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia: Clinical and biologic significance. *Semin Oncol* 1987;14:372-83.
7. **Berger R, Flandvin G, Bernheim A et al.** Cytogenetic studies on 519 consecutive acute nonlymphocytic leukemias. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;29:9-21.
8. **Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, Wiernik PH & Testa JR.** Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989;73:263-70.
9. **Marosi C, Köller U, Köller-Weber E et al.** Prognostic impact of Karyotype and immunologic phenotype in 125 adult patients with de novo AML. *Cancer Genet Cytogenet.* 1992;61:14-25.
10. **Stasi R, Del Poeta g, Masi M et al.** Incidence of chromosome abnormalities and clinical significance of Karyotype in the novo acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;66:28-34.
11. **Lisker R, Mutchnik O, Velázquez A.** Citogenética en leucemias agudas. Ruiz Argüelles G (Ed). Interamericana Mc Graw Hill. México, 1993, pp 75-90.
12. **Ferrant A, Doyen C, Delannoy A et al.** Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant* 15;685-90.
13. **Tien H-W, Wang C-H, Lin MT et al.** Correlation of cytogenetic results with immunophenotype, genotype, clinical features, and ras mutation in acute myeloid leukemia. A study of 235 Chinese patients in Taiwan. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;84:60-8.
14. **Mrózek K, Heinomen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD.** Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:17-31.
15. **Kalwinski DK, Raidmondi SC, Scell MHJ et al.** Prognostic importance of cytogenetic subgroups in the novo pediatric acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:75-83.
16. **Martínez Climent JA, Lane NJ, Rubin CM et al.** Clinical and prognostic significance of chromosomal abnormalities in childhood acute myeloid leukemia de novo. *Leukemia* 1995;9:95-101.
17. **Caligiuri MA, Schichman SA, Strout MP et al.** Molecular rearrangement of the ALL-1 gene in acute myeloid leukemia without cytogenetic evidence of 11q23 chromosomal translocations. *Cancer Res* 1994;54:370-3.
18. **Sanberg AA.** The chromosomes in human cancer and leukemia. Elsevier. New York, 1990.
19. **Bennet JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR et al.** Proposed revised criteria for the classification of acute leukemia. *Ann Intern Med* 1985;103:460-2.
20. **Bennet JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR et al.** Criteria for the diagnosis of acute leukemia of the megakaryocytic lineage (M7). *Ann Intern Med* 1985;103:626-9.
21. **Bets DR, Rohatiner AZS, Evans ML et al.** Abnormalities of chromosomes 16q in myeloid malignancy: 14 new cases and review of the literature. *Leukemia.* 1992;6:1250-6.

22. **Marlton P, Keating M, Kantarjian H et al.** Cytogenetic and clinical correlates in AML patients with abnormalities of chromosome 16. *Leukemia* 1995;9:965-71.
23. **Johansson B, Mertens F, Mitelman F.** Secondary abnormalities in acute leukemias. *Leukemia*. 1994;8:953-62.
24. **Slack JL, Arthur DC, Lawrence D et al.** Secondary changes in acute promyelocytic leukemia: Prognostic importance and associations with the intron 3 breakpoint of the PML gene. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996;37:557.
25. **Nylund SJ, Ruutu T, Saarinen U et al.** Detection of minimal residual disease using fluorescence DNA in situ hybridization: A follow-up study in leukemia and lymphoma patients. *Leukemia* 1994;8:587.
26. **Arthur DC, Berger R, Golomb HM et al.** The clinical significance of karyotyping in acute myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1989;40:203-16.
27. **Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H et al.** Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia. A major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988;2:403-12.
28. **Fenaux P, Preudhomme C, Lai JL et al.** Cytogenetics and their prognostic value in the novo acute myeloid leukemia: a report of 283 cases. *Br J Haematol* 1989;73:61-7.
29. **Daustungue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M et al.** Prognostic significance of karyotype in the novo adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1995;9:1491-8.
30. **Grignani F, Fagiolo M, Alcalay M et al.** Acute promyelocytic leukemia: From genetic to treatment. *Blood* 1994;83:10-25.
31. **Kanamaru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H et al.** All transretinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; 85:1202-6.
32. **Blommfield CD.** Prognostic factors for selecting curative therapy for adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1992(suppl 4);6:65-7.
33. **Heinomen K, Mrózek K, Lawrence D et al.** Trisomy 11 as the sole karyotypic abnormality identifies a group of older patients with acute myeloid leukemia (AML) with FAB M2 or M1 and unfavorable outcome. Results of CALGB. 8461. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996(abstr);37:186-187.

IV. De la biología molecular al tratamiento

Juan R. Labardini-Méndez*

Quimioterapia

El tratamiento estándar y más utilizado por la mayoría es la combinación de 7 días de citarabina (Ara-C) a las dosis de 100 a 200 mg/m²/día más 3 días de daunorrubicina (Dau) a las dosis de 45 a 60mg/m²/día. Esta inducción produce remisión completa (RC) en el 52 a 72% de los pacientes en grandes ensayos apareados al azar Cuadro I.¹⁻⁹

Como puede verse en el cuadro I, en un total de 8 estudios se obtuvo RC en el 62% de 2678 casos; la mediana de duración de la RC (DRC) fue de 8 a 12 meses y la mediana de supervivencia (SV) fue de 9 a 16 meses. La inducción de la RC ha mejorado pero las duraciones de la RC y la SV siguen siendo cortas.

Para tratar de lograr mayor DRC y de la SV se han intentado cambios en la inducción de la RC, por ejemplo, utilizar dosis intermedias o dosis altas de citarabina (DaA) o bien agregar otros citotóxicos, por ejemplo, amsacrina (m-amsa), mitoxantrona (MXN), etopósido (E) o bien cambiar la Dau por idarrubicina (I)

Cuadro I. Inducción de remisión completa con 7+3

Investigador	Año	No. de casos	RC(%)
Rai KR (2)	1981	104	56
Yates J (3)	1982	226	60
Omura GA (4)	1982	187	52
Sauter C (5)	1984	162	72
Vogler WR (6)	1984	568	66
Preisler H (7)	1987	211	53
Bishop JF (8)	1990	132	56
Mayer RJ (9)	1994	1088	64
Ocho trabajos	1981-94	2678	62

RC: remisión completa

Schiller¹⁰ comparó dos dosis de Ara-C; una era mayor que la otra casi 4 veces: dosis total 1400 mg/m² vs. 6000 mg/m². La Dau a 60 mg/m² se administró los días 1, 2 y 3. La mediana de edad en ambos brazos fue prácticamente la misma: 47 y 48 años y las respuestas fueron semejantes y relativamente altas: 71 y 74%, respectivamente. En los pacientes menores de 60 años la respuesta aumentó a 82% en cada brazo. La SV no fue diferente de los datos

* Director de Docencia. Instituto Nacional de Cancerología

históricos y no hubo diferencia en la SV actuarial a 4 años en los dos brazos: 20% vs. 29%. No informaron los análisis citogenéticos detallados.

El informe de Weick¹¹ comparó dos dosis muy diferentes de Ara-C: 1400 mg/m² vs. 24,000 mg/m², en los pacientes menores de 60 años; además, recibieron Dau 45 mg/m² los días 1, 2 y 3. Al comparar los pacientes menores de 49 años no hubo diferencias en las respuestas (55 % vs. 59 %). Fue notable la diferencia significativa en las muertes tóxicas tempranas entre el grupo de altas dosis y el grupo estándar: 17 % vs. 7 %. También se observó que en el grupo de altas dosis las complicaciones neurológicas fueron mucho mayores que en el grupo estándar (19 % vs. 4 %).¹²

El Dr. Bishop del ALSG¹³ estudió pacientes entre 15 y 60 años con LAM de novo. Los pacientes fueron separados en dos grupos: Ara-C 100 mg/m² en infusión continua (IC) diaria por siete días con Dau 30-mg/m² días 1 a 3 y E 75 mg/m² días 1 a 7 (7-3-7). El otro grupo recibió DaA: 3,000 mg/m², cada 12 horas, los días 1, 3, 5 y 7; la Dau y el E se administraron a las mismas dosis.- Si no se obtenía RC podían darse un segundo o un tercer ciclos. Todos los pacientes recibieron el mismo tratamiento posremisión: 5-2-5 por dos ciclos. Los pacientes fueron seguidos durante 4.5 años (mediana). Se obtuvo RC en 74 % de 7-3-7- y en 71 % de DaA. Para los pacientes en RC la mediana de duración, calculada, fue de 12 meses para 7-3-7 y 45 meses para DaA. El porcentaje, estimado, de pacientes libres de recaída a los 5 años pos RC fue 24% para 7-3-7 y 49% para DaA. Los pacientes en RC con DaA tendieron a sobrevivir más con DaA pero no hubo diferencia significativa. Las DaA se asociaron significativamente con mayores leucopenia, trombocitopenia, náusea, vómito y toxicidad ocular pero la incidencia fue similar en lo que se refiere a toxicidades en SNC y cerebelar. El tratamiento posremisión fue el mismo en ambos brazos pero causó mayores leucopenia y trombocitopenia significativamente en el grupo DaA.

Estos datos sugieren claramente que existe una relación dosis-efecto para el Ara-C en LAM y que las DaA prolongan la DRC y la SVLE y que son tolerables cuando se utilizan como tratamiento de inducción en pacientes con LAM de novo.

El Dr. Hann¹⁴ estudió la adición de thioguanina (TG) al 7+3 (DAT) y la comparó con el mismo 7+3

más etopósido (ADE). En los 929 casos de DAT: Dau -50 mg/m², días 1, 3, 5; Ara-C 200 mg por día por 10 días y TG 200 mg por día por los mismos 10 días. En los 928 casos de ADE: Ara-C y Dau en la misma forma y el E, 100 mg/m² en infusión de una hora, diario por los primeros 5 días. El tratamiento posremisión lo hizo con las mismas drogas pero sólo 8 días de Ara-C y luego continuó con MACE y MidAC (m-amsa, Ara-C, E; MXN, Ara-C). La RC fue de 82% y en los niños llegó a 91%-. En los adultos de 15 a 34 años: 85% y en los mayores de 35 años: 77%. Las muertes durante la inducción fueron 9%, aumentando de 5% en niños a 12% en mayores de 45 años. Tuvieron enfermedad resistente el 10% y también aumentó con la edad, de 7% en niños a 15% en mayores de 45 años. No hubo diferencia en RC entre DAT: 81% y ADE: .83% ni en el número de ciclos necesarios para obtener la RC. El porcentaje de muertes de pacientes en RC en la fase de posremisión fue 6% con DAT y 9% con ADE. Como en la mayoría de todos los informes, los pacientes con LAM secundaria tuvieron respuestas más pobres que los pacientes con LAM de novo. La toxicidad hematológica duró 1 a 2 días más con DAT que con ADE pero éste produjo mayor toxicidad no hematológica: náusea, alopecia, mucositis y diarrea. La ausencia de diferencias en la evolución entre los pacientes con DAT y ADE hace surgir la interrogante: TG y E son igualmente efectivos o igualmente inefectivos si se agregan al clásico 7+3.

Hace 5. años en colaboración con el Dr. Lobato Mendizábal¹⁵ se compararon el clásico 7+3 con TADOP (TG, Ara-C, Dau, vincristina, prednisona). Los resultados en cuanto a RC y efectos secundarios fueron muy semejantes. El 7+3 llegó a producir mayor mielosupresión que el TADOP aunque las dosis de TG, Ara-C y Dau fueron similares.

Wells.¹⁶ hizo una comparación entre 7+3 y TADED (TG, Ara-C, Dau, -E, dexametasona). Después de 2 ciclos si el paciente estaba en RC o después de 3 ciclos sin importar el resultado obtenido, los pacientes eran cambiados al grupo contrario para recibir 2 ó 3 ciclos. La RC fue semejante: 79% para 7+3 y 76% para TADED. No hubo diferencia de la SV a 5 años: 41% (7+3) vs. 37% (TADED). Igualmente que en el caso previo, el 7+3 produjo mayor mielosupresión que la inducción con 5 drogas y también mayor numero de muertes (25 de 290 vs. 13 de 295).

Mayer⁹ estudió en especial el efecto de DaA en comparación con dosis intermedias y convencionales en el período posremisión. Indujo la RC con el 7+3 (200 mg/m² por día por 7 días y 45 mg/m² por día los 3 primeros días). Ya estando en RC los estratificó en menores de 40 años, 40 a 60 años y mayores de 60 años; además, recibieron al azar 4 ciclos de Ara-C en uno de 3 regímenes: 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas por 5 días, 400 mg/m² en infusión continua de 24 horas por 5 días y 3000 mg/m² en infusión de 3 horas, cada 12 horas, los días 1, 3, 5 (total 6 dosis). Se dio un ciclo cada 28 días o una semana después de la recuperación medular (más de 1,500 neutrófilos y más de 100,000 plaquetas). Después de estos 4 ciclos de Ara-C, todos recibieron 4 ciclos mensuales con Ara-C 100 mg/m², cada 12 horas por 5 días, vía subcutánea y Dau 45 mg/m², el primer día. Al terminar el cuarto ciclo mensual: cese electivo del tratamiento. La mediana de edad fue 52 años. De 1,088 pacientes, 693 (64%) entraron en RC; el 75% de los menores de 40 años (256/340), el 68% de los de 40 a 60 años (274/402) y el 47% de los mayores de 60 años (163/346).

De los 693 en RC, 596 aceptaron recibir los cuatro ciclos de Ara-C: 100 mg, 203 casos con mediana de edad 48 años; 400 mg, 206 casos con mediana de 49 años y 3,000 mg, 187 pacientes con mediana de 43 años. Los tres grupos estuvieron muy bien balanceados en el número de leucocitos y subtipo de la FAB. El seguimiento fue de 52 meses. Recibieron los 4 ciclos de Ara-C, el 76 % del grupo de 100 mg, el 74% del de 400 mg y el 56% del de 3,000 mg. Únicamente el 29% de los mayores de 60 años toleró los cuatro ciclos de DaA; sólo 14 de los 31 mayores de 60 años recibió más de un ciclo. SV libre de enfermedad a 4 años: 21% del grupo de 100 mg, 25% del de 400 mg y 39% del grupo DaA.

En los grupos de 100 mg y 400 mg las recaídas continuaron en cifras constantes durante los primeros 3 años; en cambio, en el grupo DaA se hicieron menos frecuentes después de los dos primeros años.

De acuerdo con este estudio se puede concluir que DaA son mejores que las dosis intermedias y convencionales y demuestran un significativo efecto dosis-respuesta de Ara-C. En este caso se puede aceptar que MÁS ES MEJOR. Los pacientes menores de 60 años que recibieron DaA tenían mayor probabilidad de permanecer en RC y tener

SV más largas que los pacientes similares que recibieron dosis menores de Ara-C.

A dosis convencionales el Ara-C actúa primariamente como un antimetabolito. En dosis altas puede saturar la capacidad de las enzimas que inactivan Ara-C, entrar a las células en mayores cantidades y aumentar los niveles del metabolito intracelular activo el trifosfato de ara-citidina. Estos efectos aumentan aún más la inhibición en la síntesis de ADN y superan la resistencia celular a la dosis estándar de Ara-C. Confirman esta posibilidad los informes de RC con DaA en 35 a 40% de pacientes cuya LAM era resistente a dosis convencionales".¹⁷

Los datos presentados anteriormente no pueden ser generalizados en todo tipo de pacientes ya que no se correlacionaron con los diferentes factores pronósticos. La Dra. Bloomfield¹⁸ trató de hacer estas correlaciones; en especial intentó contestar la pregunta: ¿El potencial curativo de las DaA en posremisión es influido por la citogenética? Dio tratamiento a 615 pacientes con 7+3, 200 mg y 45 mg. Obtuvo RC en 389 (63 %). De éstos, 347 se agruparon al azar para recibir 4 ciclos de Ara-C posremisión: 125 pacientes al grupo de 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas por 5 días, 119 pacientes al grupo de 400 mg/m² en infusión continua de 24-horas por 5 días y 103 pacientes al grupo de 3,000 mg/m², cada 12 horas, los días 1, 3, 5. También fueron divididos en 3 grupos citogenéticos (CG) basados en el pronóstico: A. Favorable: 32 casos t(8;21) (q22;q22) y 3Q casos inv(16) (p13;q22). B. Intermedio: 32 casos t(15;17) (q22;q12) y 160 casos con cariotipo normal. C. Desfavorable: 93 casos con otros cariotipos anormales

En el grupo favorable la curación fue del 51% contra 30 % en el grupo intermedio y 16% en el grupo desfavorable. En el grupo favorable la DRC en meses, varió de acuerdo con la dosis de Ara-C: 15 meses en el grupo de 100 mg y no se ha alcanzado en los grupos de 400 mg y 3,000 mg; la curación fue de 25%, 53 % y 84% en los grupos de 100 mg, 400 mg y 3,000 mg, respectivamente. En el grupo intermedio la DRC es de 13, 22 y 19 meses en los grupos de 100 mg, 400 mg y 3,000 mg, respectivamente. En este mismo grupo el porcentaje de pacientes curados es de 17% en 100 mg, 38% en 400 mg y 37% en 3,000 mg. En el grupo desfavorable la DRC fue de 10, 10 y 14 meses en los grupos de 100 mg, 400 mg y 3,000 mg, respec-

tivamente y los porcentajes de curación fueron 15, 12 y 24, en los grupos de 100 mg, 400 mg y 3,000 mg, respectivamente. En los grupos CG A y B pero no en C, las DaA en posremisión prolongaron significativamente la DRC y aumentaron el porcentaje de pacientes curados.

El análisis multivariado de este último trabajo mostró que los glóbulos blancos, los grupos CG, la dosis de Ara-C y el número de ciclos de inducción son significativos (en este orden) pero no la edad, FAB, porciento de blastos en médula ósea o cuenta de plaquetas. Sólo la citogenética (A mejor, C peor) y la dosis de Ara-C (más curaciones con dosis más altas) predijeron la curación. Los datos de la Dra. Bloomfield indican que las DaA en período posremisión no sólo prolongan la DRC sino que curan del 24% al 84 % de pacientes con LAM dependiendo de su cariotipo.

Actualmente se está utilizando en el Instituto Nacional de Cancerología el 7+3 en la forma clásica: 100 mg/m² en infusión continua de 24 horas por 7 días y 60 mg/m² en infusión de 3 horas los tres primeros días. El tratamiento posremisión consiste en DaA: 2,000 mg en infusión de 2 horas cada 12 horas por 4 días y Dau 60 mg/m² por día los tres primeros días. Se da un segundo ciclo en forma similar y en el tercer ciclo se rescata con trasplante alogénico; de no poder conseguir un donador alogénico, se rescata con células progenitoras hematopoyéticas del propio receptor. Los resultados se presentarán en un futuro próximo.

Se ha hecho un progreso sustancial en el tratamiento de los pacientes con LAM pero debe recordarse que el manejo de estos pacientes es extremadamente difícil y debe ser multidisciplinario. Todavía la mayoría de pacientes adultos con LAM mueren por su enfermedad. Un mayor progreso en el tratamiento de la LAM del adulto probablemente dependerá del desarrollo de nuevas drogas activas o de nuevos enfoques basados en una mejor comprensión de la biología de la enfermedad.

Referencias

1. **Bishop JF.** The treatment of adult acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:57-69.
2. **Rai KR, Holland JF, Glidewell O et al.** Treatment of acute myelocytic leukemia. A Study by Cancer and leukemia Group B. *Blood* 1981;58:1203-12.
3. **Yates J, Glidewell OJ, Wiernik P et al.** Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia. A CALGB study. *Blood* 1982;60:454-62.
4. **Omura GA, Vogler WR, Lefante J et al.** Treatment of acute myelogenous leukemia: influence of three induction regimens and maintenance with chemotherapy or BCG immunotherapy. *Cancer* 1982;49:1530-6.
5. **Sauter C, Berchtold W, Foopp Metal.** Acute myelogenous leukemia: Maintenance chemotherapy after early consolidation treatment does not prolong survival. *Lancet* 1984;1:379-82.
6. **Vogler WR, Winton EF, Gordon DS et al.** A randomised comparison of post remission therapy in acute myelogenous leukemia. A Southeastern Cancer Study Group. *Blood* 1987;69:1441-9.
7. **Preisler H, David RB, Krishner J et al.** Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute non-lymphocytic leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood* 1987;69:1441-9.
8. **Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D et al.** Etoposide in acute non-lymphocytic leukemia. *Blood* 1990;75:1-6.
9. **Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA.** Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
10. **Schiller G, Gajewski J, Nimer S et al.** A randomised study of intermediate versus conventional dose cytarabine as intensive induction for acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1992;81:170-7.
11. **Weick J, Kopecky J, Appelbaum F et al.** A randomized investigation of high dose versus standard dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with acute myelogenous leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992 (abstr); 11:261.
12. **Berman E.** Chemotherapy in acute myelogenous leukemia: high dose, higher expectations? *J Clin Oncol* 1995;13:1-4.
13. **Bishop JF, Matthews JP, Young GA et al.** A randomised study of high dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996; 87:1710-7.
14. **Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH et al.** Randomised comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia.. Results of The Medical Research Council's 10th. AML trial (MRC AML 10). *Blood* 1997;89:2311-8.
15. **Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Labardini-Méndez J et al.** Comparación de dos esquemas de quimioterapia en la leucemia aguda mieloblástica del adulto. Resultados del Grupo Cooperativo INNSZ. *Rev Invest Clin* 1992;44:63-70.
16. **Wells RJ, Woods WG, Buckley JD et al.** Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: A Childrens Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1994;12:2367-77.
17. **Bolwell BJ, Cassileth PA & Gale RP.** High dose cytarabine: a review. *Leukemia* 1988;2:253-60.
18. **Bloomfield CD, Lawrence D, Arthur DC et al.** Curative impact of intensification with high-dose cytarabine (HiDAC) in acute myeloid leukemia (AML) varies by cytogenetic group. *Blood* 1994 (abstr) (suppl 1); 84: 111a.

V. Leucemia mieloblastica aguda. Transplante de médula ósea

Pedro de J. Sobrevilla-Calvo*

El trasplante de médula ósea como opción terapéutica en la leucemia mieloide aguda (LMA) debe analizarse como parte del tratamiento de esta enfermedad en el período posterior a alcanzar una remisión completa. La remisión completa se define en esta enfermedad como la ausencia de leucemia morfológicamente detectable en la médula ósea y en la sangre periférica, con función hematopoyética normal, demostrada por los parámetros de la biometría hemática dentro de los límites de la normalidad.¹ Estas medidas de la ausencia de enfermedad residual son relativamente insensibles y se estima que aunque aparentemente el paciente se encuentre en remisión completa, todavía restan células leucémicas en la médula ósea en una cantidad calculada en aproximadamente 10^9 células, esto explica porque la mayoría de los pacientes que han logrado la remisión completa terminan por recaer en períodos cortos de tiempo. Por ejemplo el Grupo alemán cooperativo para el tratamiento de las leucemias, en un estudio prospectivo, dejó sin tratamiento posremisión completa a un subgrupo de 37 pacientes, todos ellos recayeron.² De la misma manera el ECOG en un estudio prospectivo aleatorio distribuyó a pacientes en remisión completa en un grupo con tratamiento y otro grupo a no recibir ningún tratamiento posremisión; la mediana de la duración de la remisión completa en este grupo fue de solamente 4 meses.³ Al conocerse estos resultados este brazo del estudio tuvo que ser cerrado de inmediato.

En base a esta información, existe consenso entre los hematólogos, de que es necesario administrar alguna forma de tratamiento posremisión. Sin embargo todavía no está claro cuál es el mejor esquema terapéutico en esta etapa del tratamiento de LMA. El tratamiento posremisión abarca una variedad de esquemas de quimioterapia que incluye repetición de ciclos parecidos a los utilizados en

la inducción, dosis intermedias o altas de citosina de arabinósido, quimioterapia mieloablativa con apoyo de trasplante autólogo o alogénico de células hematopoyéticas. Esta controversia se ve alimentada por la existencia de otros factores intrínsecos al paciente que determinan el resultado del tratamiento y por lo tanto influyen de manera importante cuando se va a tomar una decisión acerca de cuál es la mejor forma de consolidación. El más importante de estos factores es la edad. La edad es un factor pronóstico determinante tanto en la fase de inducción a la remisión como en el tratamiento pos remisión.

Esto se debe a la poca capacidad del paciente de edad avanzada de tolerar tratamientos muy tóxicos. Por ejemplo, uno de los regímenes de quimioterapia aceptados es el empleo de dosis altas o intermedias de citosina de arabinósido. Sin embargo en un estudio reciente del CALGB⁴ no se encontró beneficio en la administración de dosis altas de citosina de arabinósido en los pacientes mayores de 60 años. En cambio los pacientes <60 sí se benefician de este tratamiento.

En este contexto una de las formas de tratamiento posremisión es el trasplante de médula ósea. En un principio, esta modalidad de tratamiento se experimentó en pacientes con enfermedad muy avanzada refractarios al tratamiento con quimioterapia convencional, demostrándose aún en este grupo de pésimo pronóstico, una supervivencia prolongada en un 10%.⁵ Esta experiencia se extendió rápidamente a un grupo de pacientes con enfermedad más temprana en primera remisión completa^{6,7,8} estos estudios demostraron que la supervivencia libre de enfermedad se lograba en el 45% al 50% de los pacientes a 5 años, las recaídas constituían del 10 al 20%. El resto de los pacientes fallecían de complicaciones como enfermedad injerto vs. huésped, infección o neumonitis intersticial.

* Jefe Hematología. Instituto Nacional de Cancerología

Se ha criticado, la aplicación del trasplante alogénico de médula ósea debido a que es un tratamiento caro, tóxico y no necesariamente mejor que el tratamiento con quimioterapia convencional. En particular, este método no es aplicable a pacientes mayores de 55 años, ya que la mortalidad es muy elevada,⁹ esta limitante es trascendente, puesto que la mayoría de los pacientes con LMA son personas mayores de 60 años. Por otro lado solamente alrededor del 30% de los pacientes tienen donadores compatibles en el sistema HLA. A estos problemas se agregan aspectos de índole personal social y económico, por lo que en la práctica aún es menor el número de pacientes que se trasplantan.¹⁰

Recientemente se ha descrito una variación del método de reconstitución hematopoyética postrasplante, que consiste en utilizar como producto para la reconstitución de la función medular a concentrados de células alogénicas progenitoras de la sangre periférica.¹¹ Los resultados preliminares con esta técnica demuestran una recuperación más rápida de la hematopoyesis y por lo tanto una disminución del riesgo de muerte tóxica en el período postrasplante, sin al parecer una proporción mayor de complicaciones secundarias a la reacción del injerto vs. el huésped y al contrario con una reconstitución inmune de mejor calidad y más rápida con la lógica disminución de las complicaciones infecciosas.^{11,12}

Trasplante autólogo de médula ósea

La escasez de donadores compatibles en el sistema HLA aunado a las complicaciones tóxicas en pacientes mayores de 60 años obligó a buscar una fuente alternativa de células progenitoras hematopoyéticas. Diversos autores diseñaron esquemas de quimioterapia muy intensos, que producen mielosupresión severa, utilizando como rescate hematopoyético a la propia médula ósea colectada previamente y crioconservada.^{13,14} Este método debe entenderse como una forma de terapia intensa posremisión. El trasplante autólogo de médula ósea tiene la ventaja de que el propio paciente es el donador, por lo que teóricamente todos los pacientes tienen un donador, además como no existe un efecto del injerto contra el hospedero no existen las complicaciones inmunológicas que ocurren en el

escenario del trasplante alogénico, sin embargo tiene la desventaja de que siendo las células del mismo paciente las que se implantan, cabe pensar que éstas pudiesen estar contaminadas con células leucémicas, sobretodo porque, como ya se mencionó antes, no existen los métodos de laboratorio lo suficientemente sensibles para detectar números mínimos de células neoplásicas. Esta consideración es fundamental, pero su importancia ha sido difícil de demostrar puesto que seguramente la mayoría de las recaídas se originan del propio paciente. Recientemente un trabajo experimental sugiere fuertemente que efectivamente las células en el auto injerto contribuyen a la recaída, en este estudio las células del auto injerto se marcaron con un gene de resistencia a la neomicina, cuando los pacientes recayeron los blastos leucémicos, también demostraron resistencia a la neomicina, comprobándose de esta manera que al menos en parte la recaída provenía del auto injerto.¹⁵

El problema de la contaminación del auto injerto ha sido atacado con diversos métodos de "purga" del auto injerto, es decir, de métodos químicos o inmunológicos que intentan eliminar a las células neoplásicas restantes.

Sin embargo no existen estudios clínicos prospectivos y comparativos que utilicen injertos "purgados" vs. sin purgar. La interpretación de los estudios fase II es difícil, puesto que la contaminación del injerto con células leucémicas puede variar dependiendo del tiempo en que se hace la toma, por ejemplo Gorin et al. refieren que la tasa de recaída es menor cuando el auto trasplante se hace después de 9 meses posremisión completa.¹⁶ Los estudios con auto injertos sin purgar han demostrado supervivencias del 40% al 50%. Las tasas de recaídas descritas son de alrededor del 50 al 60%, lo que es mayor que las tasas reportadas en trasplante alogénico, esta tasa desfavorable se compensa por una menor toxicidad en los trasplantes autólogos.¹⁷ Los métodos de purga químicos o biológicos, producen una disminución muy importante de las células progenitoras hematopoyéticas, por lo que los pacientes experimentan, postrasplante, períodos prolongados de pancitopenia, con todos los riesgos que esto conlleva.¹⁸

Recientemente se ha utilizado como fuente de reconstitución a las células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica, en lugar de la médula ósea en sí.¹⁹ Se sabe que después de quimio-

rapia intensa o después de administrar alguno de los factores de crecimiento hematopoyético (ya sea filgrastim o molgrastim), el número de células progenitoras se incrementa en la sangre periférica, lo que permite su recolección con un aparato de aféresis.^{20,21,22} Se ha demostrado ampliamente que estas células son capaces de reconstituir totalmente la médula ósea después de mieloablación. Se ha hipotetizado que las células totipotenciales que se movilizan después de estos estímulos son diferentes a las células de la médula ósea en sí, en el sentido de estar menos contaminadas por células leucémicas, basados en el supuesto de que los progenitores normales tienen una capacidad de crecimiento mayor que la cepa leucémica, de manera que existe una mayor probabilidad de que las células que circulan en la sangre periférica sean normales y no leucémicas,²³ esta hipótesis está siendo estudiada con citogenética y con técnicas de biología molecular para detectar enfermedad residual mínima. Los estudios clínicos con este método de reconstitución han demostrado una recuperación hematológica más pronta y por lo tanto menor toxicidad. Sin embargo las tasas de recaídas son parecidas a las de los trasplantes de médula ósea sin purgar.^{24,25} Aunque este método se está utilizando con mayor frecuencia, su valor deberá ser probado en estudios prospectivos y aleatorios.^{26,27}

Resumiendo, el valor del trasplante hematopoyético en la leucemia mieloblástica aguda debe conceptualizarse en el contexto del tratamiento posremisión. Inicialmente los estudios tempranos con trasplante alogénico parecían demostrar resultados cuando los pacientes se consolidaban con trasplante alogénico de médula ósea, en comparación con el tratamiento usual. Sin embargo se trataba de estudios Fase II y sus resultados han sido criticados, tanto en base a la selección de los pacientes que fueron trasplantados, como con respecto al grupo comparativo, pues se considera que el tratamiento posremisión con quimioterapia convencional del grupo de control fue subóptimo. Además cuando se analizan los datos con cuidado existe una evidente selección de pacientes, es decir, se trata de individuos jóvenes, que por otro lado ya han sobrevivido un cierto período de varios meses posremisión.¹⁰ Este retardo se debe a que el período necesario para llevar a cabo el procedi-

miento puede llevar varios meses y es probable que sea en este intervalo de tiempo cuando recaen los pacientes con enfermedad más agresiva. Recientemente se han informado varios estudios prospectivos y comparativos, en los que el grupo control ha recibido dosis intermedias o dosis altas de citosina de arabinósido y/o trasplante de médula ósea y el grupo experimental trasplante alogénico. Estos estudios demuestran que efectivamente la tasa de recaída es menor en el grupo sometido a trasplante alogénico, sin embargo esta ventaja es contrarrestada por una tasa de morbilidad y mortalidad aumentada en el grupo de alotrasplantados, de manera que a final de cuentas la tasa general de supervivencia es similar con ambas modalidades de tratamiento.^{29,30,31}

Estos datos han inducido a que algunos centros hayan cambiado su política con respecto a los pacientes en primera remisión, recomendando que aunque se encuentre un donador alogénico compatible, no se realice el trasplante sino hasta el momento de la recaída, de manera que todos los pacientes reciban como tratamiento posremisión quimioterapia intensa pero sin trasplante.

En el caso de que no se consiga un donador compatible, se recomienda la recolección de células progenitoras periféricas, congelándolas para usarse en caso de ser necesario un autotrasplante.³² Es posible que estas recomendaciones cambien radicalmente en el futuro próximo con el uso de regímenes de acondicionamiento pretrasplante atenuados, en los que se busca más que una mieloablación completa una inmunosupresión suficiente para permitir la toma del injerto y el desarrollo de una reacción inmunológica en contra de las células leucémicas.³³ Por otro lado también el uso de estas células de sangre periférica permite una recuperación hematológica más rápida, que junto con la administración de factores estimulantes hematopoyéticos, antibióticos más efectivos, antifúngicos eficaces, profilaxis para citomegalovirus, inmunomoduladores han disminuido la morbilidad y toxicidad del trasplante. En el Instituto Nacional de Cancerología utilizando estos métodos en el último año hemos realizado 10 trasplantes para diversos padecimientos hematológicos y utilizando esta metodología, los resultados han sido satisfactorios pues la tasa de mortalidad ha sido sólo de 20% y estas muertes ocurrieron al principio del programa.

Concluyendo el trasplante hematopoyético es una opción terapéutica válida, que se encuentra en evolución. Para algunos pacientes selectos con LMA, la aplicación de esta compleja metodología es la única posibilidad de curación.

Referencias

1. **Cheeson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennet JM CD et al.** Report of the NCI-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J. Clin Oncol* 1990;8:813-9.
2. **Buchner TH, Urbanitz D, Hiddemann W, Rubi H et al.** Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML cooperative group. *J Clin Oncol.* 1985;3:1583-9.
3. **Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, McGlave P, Bennet JM, O'Connell JM.** Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6:583-7.
4. **Mayer RJ, Davies RB, Schiffer CA, Bergt DT, Powell BL, Cshulman P, Omura Ga, Moore JO, McIntyre OR, Frei E III.** Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:886-903.
5. **Fefer A, Cheever MA Thomas DE, Appelbaum FR, Buckner CD, Clift RA et al.** Bone marrow transplantation for refractory acute leukemia in 34 patients with identical twins. *Blood* 1981;57:421-30.
6. **Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al.** Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission. A randomized trial of two irradiation regimens *Blood* 1990;76 :1867-71.
7. **Geller RB, Saral R, Pianadosi S et al.** Allogeneic bone marrow transplantation after high-dose busulfan and cyclophosphamide in patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989;73:2209-15.
8. **Young JW, Papadopolus EB, Cunningham I Castro-Malaspina H, Flomenberg N, Carabasi MH, et al.** T-cell depleted allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 1992;79:3380-7.
9. **Kingemann HG, Storb R, Fefer A et al.** Bone marrow transplantation in patients aged 45 years and older. *Blood* 1986;67:770-6.
10. **Berman E, Little C, Gee T, O'Reilly R, Clarkson B et al.** Reason that patients with acute myelogenous leukemia do not undergo allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:156-60.
11. **Schmitz N, Dreger P, Suttorp M, Rohwedder EB, Haferlach T, Loffler H, Hunter A, Russell N.** Primary Transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). *Blood* 1995;85:1666-72.
12. **Besinger WI, Weaver CH, Appelbaum FR, Rowler AS, Demirer t, Sanders J, Storb R, Buckner CD.** Transplantation of Allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1995;85:1658-65.
13. **Ball ED, Rybka WB.** Autologous bone marrow transplantation for adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin of North Am* 1993;7:201-31.
14. **Lowenberg B, Verdonck U, Dekker AW, Williemze R, Zwann FE et al.** Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia in first remission: results of Dutch prospective study *J Clin Oncol* 1990;8:287-94.
15. **Brenner MK, Rill DR, Moen RC, Krance RA, Mirro J Jr, Anderson WF et al.** Gene-marketing to trace origin of relapse after autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1993;341:85-6.
16. **Gorin NC, Aegerter P, Auvert B, Meloni G, Goldstone AH, Burnett A et al.** Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of role of marrow purging. *Blood* 1990;75:1606-14.
17. **Linker CA, Ries CA, Damon LE, Rugo HS, Wolf JL.** Autologous transplantation for acute myeloid leukemia using busulfan plus cyclophosphamide as a preparative regimen. *Blood* 1993;81:311-8.
18. **Laporte JP, Ouay L, López M, Labopin M, Jouet JP, Lesage S et al.** One hundred twenty-five adults patients with primary acute leukemia with marrow purged by mafosfamide: A 10 year single institution-experience. *Blood* 1994;84 :3810-8.
19. **To LB, Haylock Dn, Simmons PJ, Juttner CA.** The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood* 1997;89:2233-58.
20. **Durhsen U, Villeval J-L, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D.** Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. *Blood* 1988;72:2074-81.
21. **Gianni AM, Siena S, Bregni M, Tarella C, Stern AC, Piler A, Bonadonna G.** Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating hemopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989;2:580-7.
22. **Elias AD, Ayash L, Anderson KC, Hunt M, Wheeler C, Schwartz G, Tepler I, Mazanet R, Lynch C, Pap S.** Mobilizations of peripheral blood progenitor cells by chemotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for hematologic support after high dose intensification for breast cancer. *Blood* 1992;79:3036-44.
23. **Miyamoto T, Nagafuji K, Harada M, Eto T, Fujisaki T, Dubota A et al.** Quantitative analysis of AML1/ETO transcripts in peripheral blood stem cell harvests from patients with t(8;21) acute myelogenous leukemia. *Br J Hemat* 1995;91:132-8.
24. **Korbling M, Fliedner TM, Holle R, Magrin S, Baumann M, Holdermann E et al.** Autologous blood stem cell (AMSC) versus purged bone marrow transplantation (Pabmt) in standard risk AML: influence of source and cell composition of the autograph on hemopoietic reconstitution and disease-free survival.. *Bone Marrow Transplant* 1991;7:343-9.
25. **Sanz MA; de la Rubia J, Sanz GF, Martín G, Martínez J, Jarquell I et al.** Busulfan plus cyclophosphamide followed by autologous blood s. tem-cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia in first com-

- plete remission: a report from a single institution. *J Clin Oncol* 1993;11:1661-7.
26. **To LB, Roberts MM, Haylock DN, Dyson PG, Branford AL, Thorp D et al.** Comparison of hematological recovery times and supportive care requirement of autologous recovery phase peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9:277-84.
 27. **Demirer T, Buckner CD, Appelbaum FR, Petersen FB, Rowley S, Weaver CH et al.** Rapid engraftment after autologous transplantation utilizing marrow and recombinant granulocyte colony-stimulating factor mobilized peripheral blood stem cells in patients with acute myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:915-8.
 28. **McGlave PB, Haake RJ, Bostrom BC, Brunning R, Hurd DD, Kim TH et al.** Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. *Blood* 1988;72:1512-7.
 29. **Archimbaud E, Thomas X, Michallet M, Jaubert J, Troncy J, Guyotat D et al.** Prospective genetically randomized comparison between intensive post-induction chemotherapy and bone marrow transplantation in adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1994;12:262-7.
 30. **Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC, Ho WG, Champlin RE, Gajewski.** Bone marrow transplantation's versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1992;10:41-6.
 31. **Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, De witte T, Labar B, Resegotti L et al.** Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:217-23.
 32. **Schifman K, Clift R, Appelbaum FR, Sanders J, Bensinger W, Petersen FB et al.** Consequences of cryopreserving first remission autologous marrow for use after relapse in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:227-32.
 33. **Giralt S, Estey E, Albitar M, Van Beiser K, Rondan G, Andrelini PP et al.** Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997;89:4531-6.

