

## Evolución clonal en la leucemia mieloide crónica

### Clonal evolution in chronic myeloid leukemia

**Dra. Kalia Lavaut Sánchez; Dra. Valia Pavón Morán**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

---

#### RESUMEN

Evolución clonal en la leucemia mieloide crónica se denomina a la presencia de alteraciones cromosómicas adicionales al cromosoma Filadelfia. Ocurre aproximadamente en el 30 % de los pacientes en fase acelerada y en el 80 % de los pacientes en crisis blástica. Es considerada un criterio de la fase acelerada de la enfermedad. Aunque se plantea que su presencia implica peor pronóstico, su significado es controversial y está en dependencia de la alteración citogenética específica, su frecuencia en el cariotipo, la asociación con otras alteraciones citogenéticas y clínicas de progresión, relación con el tiempo en que aparece en la evolución de la enfermedad y los tratamientos empleados.

**Palabras clave:** evolución clonal, leucemia mieloide crónica, cromosoma Filadelfia, imatinib.

---

#### ABSTRACT

Clonal evolution in chronic myeloid leukemia is defined as the presence of a variety of additional, nonrandom chromosomal abnormalities besides the Philadelphia chromosome. It occurs in approximately 30 % of patients in accelerated phase and 80 % of patients in blastic phase. It is considered a criterion for accelerated phase. Although it is associated with a poor prognosis, its significance is controversial. It depends on the specific cytogenetic abnormality, its frequency in karyotype study, the

association with other progression clinical and cytogenetic alterations, its relationship with the time of appearance during the course of the disease and the therapy used.

**Key words:** clonal evolution, chronic myeloid leucemia, Philadelphia chromosome, imatinib.

---

## INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad clonal de las células madre hematopoyéticas en la que una traslocación recíproca, t(9;22)(q34;q11) da lugar a la formación del cromosoma Filadelfia (Ph) y crea un nuevo gen fusionado bcr-abl1. Este gen codifica para una proteína quimérica BCR- ABL1 que presenta una actividad tirosinaquinasa (TQ).

No está definido cuál es el tiempo necesario para que ocurra la progresión de la enfermedad, pero sí se conoce que el clon Ph<sup>+</sup> tiene una susceptibilidad aumentada a los cambios moleculares adicionales en relación con el paso a fases avanzadas.<sup>1-2</sup> A medida que la enfermedad progresa, pueden aparecer alteraciones adicionales al cromosoma Ph; las más reportadas son: la trisomía del cromosoma 8, el isocromosoma 17q (i17q) y la presencia de doble Ph. Con menos frecuencia pueden aparecer trisomías del 19, 21 y 17, monosomía del 7 y alteraciones del 3q. La presencia de estas alteraciones citogenéticas adicionales en pacientes con LMC, recibe el nombre de evolución clonal (EC).<sup>3</sup>

El isocromosoma 17q parece ser un fenómeno tardío en la evolución de la LMC, puede indicar que la enfermedad está evolucionando de manera inminente a una crisis blástica, que en la mayor parte de los pacientes es de tipo mieloide.<sup>4</sup>

En relación con los factores de evolución clonal se han identificado tres grupos de riesgo: riesgo bueno cuando no hay anormalidades del cromosoma 17, menos del 16 % de metafases incluidas en la EC y cuando la EC ocurre en los primeros 24 meses de evolución. En pacientes con más del 36 % de metafases que afecten al cromosoma 17 y más de 16 % de metafases que incluya otra alteración cromosómica, el pronóstico es peor. El resto constituye un grupo intermedio.<sup>5</sup>

La EC ocurre aproximadamente en el 30 % de los pacientes en fase acelerada (FA) y alrededor del 80 % en crisis blástica.<sup>6-7</sup> En su patogenia desempeña un papel importante la inestabilidad cromosómica del clon maligno.<sup>8</sup>

## LA EVOLUCIÓN CLONAL COMO FACTOR PRONÓSTICO

Se considera la EC como uno de los factores que definen la FA, particularmente cuando aparece en el curso del tratamiento, condición asociada a peor pronóstico. No todos los estudios han demostrado uniformidad con este planteamiento: en un trabajo publicado

por Cortés y col se concluye que aunque hayan elementos de evolución clonal, el pronóstico puede ser bueno si no existe otro criterio de FA.<sup>6,8</sup>

En un estudio realizado en 1 151 pacientes con LMC Ph+, se evaluó la influencia de las alteraciones citogenéticas adicionales (ACA) en el tiempo de obtener la respuesta citogenética completa (RCC) y la remisión molecular (RM); aquellos que presentaron trisomía del 8, isocromosoma del 17, doble Ph y trisomía del 19 necesitaron mayor tiempo para alcanzar la RCC y RM. La progresión libre de eventos (PLE) y la supervivencia (S) de estos pacientes fueron más cortas, por lo que se concluyó que estas alteraciones citogenéticas están asociadas con un impacto negativo en la supervivencia y significan progresión de la fase acelerada a la crisis blástica.<sup>9</sup>

La significación pronóstica de la evolución clonal puede variar con los diferentes tratamientos empleados; ejemplo de ello es la frecuencia de la trisomía 8 en pacientes tratados con busulfán e hidroxiurea y la incidencia de alteraciones citogenéticas secundarias que parecen ser menos frecuentes en los enfermos tratados con interferón que en los tratados con busulfán. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con agentes que dañan el ADN incrementa la inestabilidad genética derivada de la actividad tirosinaquinasa anómala de BCR-ABL.<sup>10</sup>

En los pacientes con EC a quienes se les realiza trasplante alogénico, se reportan resultados favorables con un rango de supervivencia del 60 %, si la evolución clonal es el único criterio presente de la fase acelerada (FA). En pacientes tratados con interferón alfa ocurrió resolución completa de la EC en el 46 %, aunque en los pacientes con alteraciones del cromosoma 17, la evolución fue peor que en aquellos que presentaban otras alteraciones citogenéticas.<sup>6</sup>

## **EVOLUCIÓN CLONAL Y LOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA**

La utilización de nuevos agentes terapéuticos ha permitido profundizar en el conocimiento de la EC. Se han descrito ACA en pacientes en tratamiento independientemente de la respuesta citogenética. Se plantea que algunas de estas pueden ser transitorias y desaparecer con la terapia mantenida. En estos casos, la EC no es un factor importante que influya en la respuesta citogenética, pero sí en la supervivencia en cualquier fase de la enfermedad.<sup>8</sup>

En un estudio de 72 pacientes con LMC (Ph+) tratados con imatinib, 49 presentaban el cromosoma Ph como única alteración cromosómica y 23 presentaban ACA; no hubo diferencia significativa en la supervivencia al comparar ambos grupos<sup>11</sup>, aunque otros autores plantean que la respuesta al Imatinib es inferior en los pacientes con EC.<sup>6,12</sup>

La EC se detecta con frecuencia en pacientes que desarrollan resistencia al imatinib.<sup>6,12</sup> Algunos autores refieren que aunque la EC es un criterio de pronóstico adverso en la fase crónica y acelerada de la enfermedad, no constituye un factor importante para alcanzar la respuesta citogenética mayor o completa, así como la remisión molecular en pacientes en tratamiento, sobre todo si se presenta como único criterio de la fase acelerada.<sup>13-15</sup> En contraste, pacientes con cariotipos complejos tienen peor pronóstico aún en tratamiento con ese medicamento.<sup>10</sup>

En estudios realizados para evaluar la asociación entre mutaciones del dominio quinasa del gen de fusión BCR-ABL y ACA en pacientes con LMC resistentes al tratamiento con imatinib, se observó que algunas de estas mutaciones (ejemplo: T315I) pueden estar

asociadas con un aumento de la inestabilidad genética lo que favorece la aparición de ACA.<sup>11,16</sup>

El significado de la evolución clonal después del tratamiento con inhibidores tirosina quinasa de segunda generación es desconocido.

En un estudio realizado a 177 pacientes con LMC tratados con inhibidores de segunda generación, no se encontraron diferencias en la supervivencia libre de eventos entre los pacientes en fase crónica sin EC y aquellos pacientes con EC en igual fase. Sin embargo, la EC tuvo un impacto adverso cuando se asoció a otros factores de la fase acelerada. En el análisis multivariable la EC no tuvo efecto significativo para adquirir la respuesta citogenética mayor en estos pacientes.<sup>6</sup>

Los estudios citogenéticos en los pacientes con LMC son una herramienta indispensable para evaluar pronóstico y respuesta al tratamiento, así como determinar las ACA que pueden indicar progresión a fases más avanzadas de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- GoldmanJ, Melo J. Chronic myeloid leukemia. Advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med. 2003 Oct; 349(15):1451-64.
- 2- Hehlmann R, Berger U, Hochhaus A. Chronic myeloid leukemia: a model for oncology. Ann Hematol. 2005 Aug; 84(8):487-97.
- 3- Vargas P. Evolución citogenética y molecular en pacientes tratados con Imatinib. Gac Med Mex. 2003 Mar- Abril; 139(2):124-7.
- 4- Majlis A, Smith TL, Talpaz M, O'Brien S, Rios MB, Kantarjian HM. Significance of cytogenetic clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 1996 Jan; 14(1): 196-203.
- 5- Cortés J, Kantarjian H. Advanced phase chronic myeloid leukemia. Sem Hematol. 2003 Jan; 40(1):79-86.
- 6- Verma D, Kantarjian H, Shan J, O'Brien S, Estrov Z, Garcia-Manero G, et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer. 2010 Jun; 116(11): 2673-81.
- 7- Cortes J, O'Dwyer ME. Clonal evolution in chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2004 Jun; 18(3):671-84.
- 8- Pavon V, Hernández P, Martínez G, Agramonte O, Jaime JC, Bravo Y. Leucemia mieloide crónica. Actualización en Citogenética y Biología Molecular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2005; 21(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21\\_2\\_05/hih03205.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol21_2_05/hih03205.htm)
- 9- Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term

observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011 Dec; 118(26): 6760-8.

10- Holzerová M, Faber E, Veselovská J, Urbánková H, Balcárková J, Rozmanová S, et al. Imatinib mesylate efficacy in 72 previously treated Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients with and without additional chromosomal changes: single-center results. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009 May; 191(1): 1-9.

11- Ahn JS, Kim YK, Lee SR, Yu L, Yang DH, Cho SH, et al. Coexisting with clonal evolution and BCR- ABL mutant in CML patients treated with second generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Res Treat*. 2010 Mar; 42(1): 37-41.

12- Sessions J. Chronic myeloid leukemia in 2007. *Am J Health Syst Pharm*. 2007 Dec 15; 64(24): 4-9.

13- Cortes J, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003 May; 101(10): 3794-800.

14- O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, Mori M, Ballese S, Olson S, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*. 2002 Sep; 100(5): 1628-33.

15- Falchi L, Rege-Cambrin G, Fava C, Donti E, Luzi D, Giugliano E, et al. Sustained molecular remissions are achievable with tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia and additional cytogenetic clonal evolution. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010 Jun; 199(2): 139-42.

16- Schnittger S, Bacher U, Dicker F, Kern W, Alpermann T, Haferlach T, et al. Associations between imatinib resistance conferring mutations and Philadelphia positive clonal cytogenetic evolution in CML. *Genes Chromosomes Cancer* 2010 Oct; 49(10): 910-

8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16-%09Schnittger%20S%2C%20Bacher%20U%2C%20Dicker%20F%2C%20Kern%20W%2C%20Alpermann%20T%2C%20Haferlach%20T%2C%20et%20al.%20Associations%20between%20imatinib%20resistance%20conferring%20mutations%20and%20Philadelphia%20positive%20clonal%20cytogenetic%20evolution%20in%20CML.%20Genes%20Chromosomes%20Cancer%20%202010%3B%2049%2810%29%3A%20910-8>

Recibido: Julio 27, 2012

Aceptado: Octubre 9, 2012

**Dra. Kalia Lavaut Sánchez**

Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Fax (537) 644 2334.

Email: [rchematologia@infomed.sld.cu](mailto:rchematologia@infomed.sld.cu)

Website: [www.sld.cu/sitios/ih](http://www.sld.cu/sitios/ih)