

Leucemia mieloide crónica, paradigma de tratamiento en Oncohematología

Myeloid chronic leukemia: a treatment paradigm in oncohematology

Adrián Romero González^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5029-9616>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: rchematologia@infomed.sld.cu

Recibido: 08/08/20

Aceptado: 18/08/20

El 22 de septiembre se celebra el Día Mundial de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC), fecha propuesta por la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia. Aunque en el pasado fue una enfermedad que se relacionaba con la muerte, hoy día, gracias a los avances de la medicina en el área de la biología molecular y de la farmacología, la realidad es totalmente diferente, los pacientes alcanzan una calidad y expectativa de vida similar a la de la población general.

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica clonal, originada en la célula madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas. Presenta habitualmente el cromosoma Filadelfia (Ph) o el reordenamiento del gen BCR-ABL, reflejo de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22. El gen de fusión BCR-ABL es el responsable de la patogénesis de la enfermedad y su actividad tirosina quinasa, constitutivamente aumentada, es esencial en la capacidad de la transformación hematopoyética leucémica.⁽¹⁾

Representa del 15 al 20 % del total de las leucemias. La incidencia mundial se estima entre 1 y 2 casos por 100 000 habitantes por año y son diagnosticados entre 3500 y 5000 nuevos casos a nivel global anualmente. En Europa se estima una incidencia anual de 1,2 casos por 100 000

habitantes; España, Francia e Inglaterra tienen tasas de 0,8 casos por 100 000 habitantes cada uno, mientras que Estados Unidos informa una incidencia de 1,8. En cuanto a la prevalencia de la enfermedad, Europa presenta 250 000 pacientes y Estados Unidos de América 70 000. La mayor incidencia por edades es entre 30 y 40 años y, la edad media de aparición es 57 años; en Asia y África la media del diagnóstico está por debajo de los 50 años. El sexo masculino tiene un discreto predominio sobre el femenino, y alrededor de la mitad de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico.^(2,3,4,5)

El tratamiento de la LMC ha evolucionado de manera impresionante. Se inició en el siglo XIX con el uso de compuestos de arsénico. A principios del siglo XX se usó la irradiación esplénica para reducir el tamaño del bazo, pero no fue hasta 1960 cuando se comenzó a utilizar el busulfán tras demostrar su superioridad en el primer ensayo clínico realizado en la historia de la enfermedad. Con el descubrimiento del posible potencial mutagénico de esta droga, se sustituyó su uso por la hidoxicarbamida. Ambos fármacos mejoraban las cifras hematimétricas y producían un alivio sintomático, pero no disminuían el porcentaje de metafases con la translocación ni retrasaban la progresión de la enfermedad. En la década de 1970 se demostró que el interferón- α producía reducción del clon Ph⁺ en un porcentaje importante de pacientes, llegó incluso a conseguir respuestas citogenéticas completas en 20-25 % de los pacientes. La adición de arabinósido de citosina subcutánea al tratamiento con interferón- α aumentó la proporción de pacientes que alcanzaban desaparición del clon Ph⁺ y se demostró que conseguía también un aumento de la supervivencia.⁽⁶⁾

En la década de los setenta se realizaron los primeros trasplantes alogénicos de médula ósea para el tratamiento de la LMC. Con esta modalidad terapéutica se lograba la desaparición del clon Ph⁺ con mantenimiento duradero de la respuesta en la mayoría de pacientes. Sin embargo, es un tratamiento agresivo con un índice de mortalidad significativo por el tratamiento mieloablativo y por las complicaciones derivadas de la enfermedad de injerto contra huésped. Modificaciones en la técnica del trasplante alogénico, como el inóculo deplecionado en linfocitos T, provocaron que en los años noventa fuera la primera opción terapéutica para aquellos pacientes en los que la edad y comorbilidades los hacían aptos para este procedimiento.⁽⁷⁾

En la actualidad, con el amplio conocimiento que se tiene sobre la enfermedad y el desarrollo de moléculas que actúan específicamente sobre las células que expresan la proteína BCR-ABL (inhibidores de la tirosina quinasa o TKI, por sus siglas en inglés), se ha logrado tener dentro

del arsenal farmacoterapéutico, una opción específica e individualizada para el tratamiento de los pacientes.

Se puede afirmar que, de las enfermedades oncológicas, la LMC ha tenido una evolución más rápida en relación con su enfoque terapéutico; lo cual constituye un paradigma de reversión de neoplasia con un tratamiento específico basado en los TKI. Su introducción significó un cambio extraordinario en la historia natural de la enfermedad, al modificar radicalmente los resultados en cuanto a eficacia con muy altas probabilidades de supervivencia.⁽⁸⁾

Previo a la introducción del Imatinib, considerado la “bala mágica” contra el cáncer, la esperanza de vida de un paciente diagnosticado de LMC a los 10 años era menos del 10 %. Actualmente, tras la introducción de los TKI, la esperanza de vida a los 10 años del diagnóstico es del 75 %, la tasa anual de fallecimientos es menor del 5 %. Así, la prevalencia de la enfermedad se duplica cada cinco años.⁽⁸⁾

Se ha demostrado que en un número considerable de pacientes que han logrado una respuesta molecular profunda estable, el tratamiento con TKI puede interrumpirse de forma segura sin pérdida de la respuesta; basado en el concepto de cura operacional inspirado en la teoría del adormecimiento tumoral. Por lo tanto, la remisión libre de tratamiento y la supervivencia libre de recaída molecular, a través del logro de una respuesta molecular profunda estable, se considera cada vez más como un objetivo de tratamiento factible en muchos pacientes con LMC,^(8,9,10) ese es el camino por el cual debe comenzarse a transitar.

Este hecho tiene una importante repercusión sanitaria y fármaco-económica, por lo que es necesario el desarrollo de estudios a nivel nacional y la creación de un Registro Cubano de LMC para: la caracterización de la enfermedad, efectuar comparaciones con guías internacionales y para trazar metas, conocer la incidencia y prevalencia de la enfermedad en Cuba, medianas de edad y distribución de los enfermos por género, índices pronósticos de la enfermedad, exposición a tóxicos medioambientales o radiación. Además, es necesario tener un estudio propiamente clínico con el que se pueda evaluar en aquellos pacientes tratados con TKI, la respuesta al tratamiento, estado actual de cada uno, supervivencia global, libre de eventos y libre de progresión, toxicidades y eventos adversos asociados a la medicación. Todo esto permitirá conocer la carga atribuible como hemopatía, la relación costo-efectividad y realizar el análisis de datos de forma prospectiva y retrospectiva.⁽¹¹⁾

Con el Registro Cubano de LMC se tendría un arma poderosa que serviría de guía ante la necesidad de priorizar las inversiones en el campo de la salud pública con el objetivo de obtener mayor salud y poder disponer de los recursos racionalmente para todos.

Referencias bibliográficas

1. Li Q, Lin XJ, Chen H, Gong J, Li Z, Chen ZN. Co-existence of isodicentric Ph chromosomes and the three-way Ph chromosome variant t(3;9;22)(p21;q34;q11) in a rare case of chronic myeloid leukemia. *Oncol Lett.* 2018;15(4):4599-603. doi: 10.3892/ol.2018.7866
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30.
3. Welch HG, Kramer BS, Black WC. Epidemiologic signatures in cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:1378-86.
4. Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2019;433-42.
5. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2019.
6. American Cancer Society. Terapias dirigidas para la leucemia mieloide crónica. American Cancer Society. 2018 (acceso 08/08/2019) Disponible en:
<https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-mieloide-cronica/tratamiento/terapias-dirigidas.html>
7. Apperley J, Niederwieser D, Huang XJ, Nagler A, Fuchs E, Szer J et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: A global overview comparing Asia, the European Union, and the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):23-6.
8. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4):966-84. doi:10.1038/s41375-020-0776-2
9. Annunziata M, Bonifacio M, Breccia M, Castagnetti F, Gozzini A, Iurlo A, et al. Current Strategies and Future Directions to Achieve Deep Molecular Response and Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia. *Front Oncol.* 2020;10:883. doi:10.3389/fonc.2020.00883

10. Rabian F, Lengline E, Rea D. Towards a Personalized Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14(6):492-500. doi:10.1007/s11899-019-00546-4
11. Yamamoto C, Nakashima H, Ikeda T, Kawaguchi SI, Toda Y, Ito S, et al. Analysis of the cost-effectiveness of treatment strategies for CML with incorporation of treatment discontinuation. *Blood Adv.* 2019;3:3266-77.