LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN CRISIS

BLÁSTICA BASES MOLECULARES Y DIAGNÓSTICO

MYRIAM RODRÍGUEZ¹, ANDRÉS FELIPE CARDONA^{2, 7}, MARCO ANTONIO GRAJALES³, LEONARDO ENCISO², GIOVANNI RUIZ³, ANDRÉS YEPES², VANESSA OSPINA², KENNY GÁLVEZ⁴, JUANA GARCÍA¹, JOAQUÍN ROSALES¹, MANUEL ROSALES¹, GUILLERMO QUINTERO¹, CARMEN ROSALES¹, JOSÉ LUIS TIMANA⁴, CLAUDIA PATRICIA CASAS⁴, JUAN FELIPE COMBARIZA³, ERWING VARGAS⁵, ALEJANDRA MOLANO⁶

¹ GRUPO HEMATOLOGÍA Y TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. ² GRUPO ONCOLOGÍA CLÍNICA. INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA. ³ DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA, UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA, ⁴ DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA, HOSPITAL DE SAN JOSÉ, FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD. ⁵ DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA, ⁶ DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA SAMARITANA, ⁷ GRUPO COLOMBIANO DE LA COLABORACIÓN COCHRANE. BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA.

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad con comportamiento bifásico o trifásico, 90 % de los pacientes debuta en fase crónica, 50 % asintomáticos al diagnóstico. Un porcentaje con enfermedad crónica desarrollan en tiempo variable una enfermedad más agresiva definida por un período intermedio y crisis blástica. Se diagnostica al encontrar más del 20 % de blastos en médula ósea, 30 % en sangre periférica o enfermedad extramedular. El pronóstico es pobre, al lograr respuesta completa, con una mediana de supervivencia de 3-12 meses, independiente del fenotipo. El 50 % de los pacientes tendrán una mieloide, 25 % linfocítica y 25 % fenotipo indiferenciado. Un grupo de expertos clínicos de Bogotá, Colombia, revisaron la mejor evidencia sobre diagnóstico y tratamiento. La información se obtuvo de búsquedas estructuradas y varios registros de experimentos clínicos en curso. Presentamos conclusiones y recomendaciones para la toma de decisiones basadas en la mejor evidencia.

PALABRAS CLAVE: Crisis, blastos, fase blástica, evolución, clonal, gen de fusión BCR/ABL.

SUMMARY

Chronic myelogenous leukemia traditionally has been characterized by a biphasic or triphasic course. 90 % of patients are diagnosed in chronic phase, which is asymptomatic in 50 % of patients. A varying percentage of patients in chronic phase develop more aggressive disease, frequently pass through an intermediate or accelerated phase, and finally evolve into an acute leukemia like blastic phase characterized by the presence of more than 20 % blasts in the bone marrow, more than 30 % of blasts in the peripheral blood or by the existence of extramedullary disease. An expert panel of Bogotá, D.C., Colombia reviewed selected literature related with chronic myeloid leukemia obtained from advanced searches of medical literature in and from several in course clinical trials databases. The following document present the principal conclusions and some recommendations to improve outcomes of to assist practitioners to apply the best available research evidence to clinical decisions.

KEY WORDS: Crisis, blastic, blastic phase, clonal, evolution, BCR-ABL genes.

Recibido: 01/12/2006 Revisado: 27/12/2006

Aceptado para publicación: 15/01/2007

Correspondencia: Dra. Myriam Rodríguez,
Calle 1ª No. 9-85, piso 4, edificio de consulta.
Bogotá, Colombia.

Teléfono: (571) 3341111 (650)
consensoshem@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, con origen en una célula

madre pluripotencial común a las tres series hematopoyéticas. Representa entre el 15 % y el 20 % del total de leucemias y su incidencia en los países occidentales se ha estimado en 1,6 casos por 100 000 habitantes/año^(1,2).

La edad media de presentación es de 53 años, la incidencia máxima se encuentra entre los 40 y los 60 años y predomina ligeramente en varones, con una relación de 1.3:1. Alrededor de la mitad de los pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico y la mediana de supervivencia global después de este, es de 4 a 6 años (supervivencia global a 5 años del 39 %) con un rango que oscila desde menos de un año a más de 10 años. La mortalidad ajustada por edad es de 0,6 por 100 000 habitantes/año; la gran mayoría de los sujetos que fallecen por LMC tienen más de 55 años (74,7 %) y se ha estimado que el 0,16 % (1 de cada 619 hombres y mujeres) de las personas que nacen en la actualidad tendrán la enfermedad en algún momento de sus vidas y que el 0,06 % morirán por ella⁽³⁻¹⁰⁾.

En 1960, Nowell y Hungerford detectaron la anomalía conocida como cromosoma Filadelfia (Ph) en pacientes con LMC. Más adelante, en 1973, Rowley describió que el cromosoma Ph resultaba del desplazamiento recíproco entre los brazos largos del cromosoma 9 y el 22; fue entonces, que la alteración fue designada como $t(9,22)(q34;q11)$ ^(3,4). La transformación génica distintiva de la LMC permite la formación de un gen de fusión a partir de la transferencia de Abelson (ABL), asociada a un área denominada región de rotura de los conglomerados (BCR), conocido como BCR/ABL y encargado de la producción de una proteína anormal con acción tirosin quinasa^(4,5).

La enfermedad se presenta con un curso bifásico o trifásico, constituido por diferentes etapas. Una crónica, caracterizada por la expansión de las células mieloides con maduración normal; el 90 % de los pacientes se diagnostican en esta etapa, que suele evolucionar

a estados más agresivos que siguen habitualmente dos patrones clínico hematológicos, la fase acelerada y la crisis blástica (CB). Durante las fases tardías de la enfermedad, las células leucémicas pierden la capacidad de diferenciarse resultando en una leucemia aguda resistente a la quimioterapia⁽⁴⁻⁸⁾. La CB es inevitable, excepto para el subgrupo de pacientes trasplantados tempranamente durante la fase crónica de la enfermedad.

La historia del tratamiento de la LMC ha permitido entender, en parte, la biología del cáncer y el desarrollo de inhibidores altamente específicos dirigidos contra algunas de las anomalías genéticas de esta enfermedad^(10,11). Hasta hace algunos años existían grandes limitantes en el manejo de esta condición, no obstante, el progreso de la investigación básica y clínica ha permitido modificar las tasas de respuesta, la calidad de vida y la supervivencia de los sujetos afectados. Sin embargo, el mesilato de imatinib y los inhibidores tirosin quinasa de segunda generación no han permitido detener la evolución de la enfermedad y modifican discretamente el curso de la CB⁽⁷⁾.

En la actualidad, la tasa de mortalidad anual de la LMC es menor del 10 % durante los dos primeros años después del diagnóstico; en los pacientes en fase crónica con bajo riesgo es del 12 % durante los tres primeros años, mientras que en los de riesgo intermedio y alto, es del 20 % y del 45 %, respectivamente. La supervivencia después de cinco años en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo es del 76 %, 55 % y 25 %, y para los sujetos en fase acelerada y blástica es inferior al 10 % y 5 %, respectivamente⁽³⁻⁹⁾.

Existen grandes diferencias en el diagnóstico y tratamiento de la LMC, principalmente por la falta de medios económicos y por el desconocimiento de buena parte de las autoridades sanitarias sobre la magnitud del problema y sobre la evolución de las intervenciones terapéuticas durante la última década. Esto ha permitido que algunos especia-

listas de diversas instituciones académicas y hospitalarias de Bogotá D.C. convocaran la conformación de un panel de discusión encargado de evaluar el estado de la evidencia en cuanto al, diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de los sujetos con crisis blástica. Este artículo resume la información de las discusiones y presenta brevemente los principales datos que soportan algunas de las recomendaciones.

MÉTODOS

La información incluida en esta revisión fue extraída a partir de búsquedas estructuradas de la literatura médica realizadas en las bases de datos MEDLINE, el Registro de Estudios Clínicos de la Librería Cochrane (CCTR, Update septiembre 2005), BIOSIS y EMBASE desde 1966, 1992, 1994 y 1974, respectivamente, hasta el 1 de febrero de 2006, usando la plataforma OVID y los siguientes términos clave: “chronic myelogenous leukemia”, “chronic myeloid leukemia”, “blast crisis”, “blastic crisis”, “blastic phase”, “clonal evolution”, “blast transformation”, “blast count”, “BCR-ABL genes”, “imatinib mesylate” y “chemotherapy”. En la estrategia de búsqueda se utilizaron filtros para la consecución de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y experimentos clínicos según la metodología propuesta por Dickersin y col.⁽¹²⁾.

Se diseñaron estrategias adicionales para las bases de datos LILACS⁽¹³⁾, Best Evidence (desde 1989, hasta 2004) y CINHALL usando criterios similares. Además, se efectuaron búsquedas en los registros Current Controlled Trials, www.clinicaltrials.gov, Clinical Trials Cancer Database y en el Registro Latinoamericano de Experimentos Clínicos en Curso (Latinrec) haciendo énfasis en artículos publicados en inglés y español. Se encontraron 728 referencias, de las que se seleccionaron y discutieron las más relevantes por un grupo de

11 especialistas en hematología, oncología y epidemiología clínica. La calidad de los reportes se evaluó utilizando el Consort Statement, el Quorum Statement y otras escalas similares. Para establecer los niveles de evidencia y el grado de recomendación de las intervenciones se utilizó la metodología basada en la propuesta del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford adaptado por el Centro Cochrane Iberoamericano (Cuadro 1). Durante un período de 2 meses se realizaron 6 sesiones en las que los autores tuvieron la oportunidad de manifestar sus opiniones sobre los tópicos de mayor controversia. Las discusiones fueron moderadas por un asesor metodológico y grabadas para la obtención de datos útiles para elaborar el documento de resumen.

RESULTADOS

BASES MOLECULARES DE LA LMC

El gen de la LMC es el resultado de la fusión de partes de 2 genes normales: el ABL en el cromosoma 9 y el BCR en el cromosoma 22^(2,4). Ambos genes son expresados en los tejidos normales, mientras que en la traslocación que da lugar al gen de fusión, la ruptura ocurre en alguna parte del ABL en sentido contrario al exon 2 y simultáneamente en el punto de ruptura mayor del BCR. Como resultado, la porción 5' del BCR y la porción 3' del ABL están yuxtapuestas en un cromosoma 22 acortado (el derivado 22q- o cromosoma Ph)^(1,4,5-7).

El reciente desarrollo de las técnicas moleculares ha permitido reconocer que la traslocación entre los cromosomas 22 y 9 es recíproca, ya que el cromosoma 9 transfiere a su vez una pequeña porción de sus brazos largos al cromosoma 22. Este material constituye el protooncogen ABL, que al unirse a la región BCR (*breakpoint cluster region*) del cromosoma 22, da origen al oncogen BCR-ABL⁽²⁾.

Dependiendo del sitio de ruptura en el gen BCR, se pueden formar 3 tipos de BCR-ABL; el

Cuadro 1. Niveles de evidencia y clases de recomendación.

	CLASE I	CLASE IIa	CLASE IIb	CLASE III
	Beneficio >>> riesgo. No necesita estudios adicionales / procedimiento debe ser administrado / realizado.	Beneficio >> riesgo. Son necesarios estudios adicionales con objetivos específicos. Es razonable administrar el tratamiento / realizar el procedimiento.	Beneficio ≥ riesgo. Son necesarios estudios adicionales. No es razonable administrar el tratamiento / realizar el procedimiento.	Riesgo ≥ beneficio. No son necesarios estudios adicionales. El tratamiento / procedimiento no se deben administrar / realizar pues no ofrece ayuda y puede ser contraproducente.
NIVEL A Evaluación en múltiples estudios ^(3,5) . Acuerdo general en la dirección y magnitud del efecto.	Recomendación de que el tratamiento / procedimiento es útil / efectivo. Evidencia suficiente extraída de múltiples ensayos clínicos y/o meta-análisis.	Recomendación a favor del tratamiento / procedimiento dado que puede ser útil o efectivo. Alguna evidencia conflictiva a partir de múltiples ensayos clínicos o meta-análisis.	Recomendación acerca de la eficacia o de la utilidad esta pobremente establecida. Evidencia considerablemente conflictiva extraída a partir de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o meta-análisis.	Recomendación acerca de que el tratamiento / procedimiento no es útil o efectivo y puede ser contraproducente. Evidencia suficiente a partir de ensayos clínicos aleatorizados y/o meta-análisis.
NIVEL B Limitado número de estudios ^(2,3)	Recomendación de que el tratamiento / procedimiento es útil / efectivo. Evidencia limitada extraída a partir de sólo un ensayo clínico bien diseñado o de estudios no aleatorizados.	Recomendación a favor del tratamiento / procedimiento dado que puede ser útil o efectivo. Alguna evidencia conflictiva a partir de un ensayo clínico o estudios no aleatorizados.	Recomendación acerca de la eficacia o de la utilidad esta pobremente establecida. Evidencia considerablemente conflictiva extraída a partir de un ensayo clínico aleatorizado o de estudios no aleatorizados.	Recomendación acerca de que el tratamiento / procedimiento no es útil o efectivo y puede ser contraproducente. Evidencia limitada a partir de un ensayo clínico o estudios no aleatorizados.
NIVEL C Número de estudios muy limitado ^(1,2)	Recomendación de que el tratamiento / procedimiento es útil / efectivo. Información extraída a partir de la opinión de expertos, estudios de casos o de la práctica cotidiana.	Recomendación a favor del tratamiento / procedimiento dado que puede ser útil o efectivo únicamente existe información divergente extraída de la opinión de expertos, estudios de casos o de la práctica cotidiana.	Recomendación acerca de la eficacia o de la utilidad esta pobremente establecida únicamente existe información divergente extraída de la opinión de expertos, estudios de casos o de la práctica cotidiana.	Recomendación acerca de que el tratamiento / procedimiento no es útil o efectivo y puede ser contraproducente únicamente opinión de expertos, estudios de casos o de la práctica cotidiana.

gen híbrido predominante en la LMC clásica es derivado de la disrupción en el punto de ruptura mayor que tiene como producto final una proteína de fusión citoplasmática de 210 kd, responsable de la mayoría de las anormalidades fenotípicas de la fase crónica; puede ser b3a2, en el 55 % de los casos o b2a2 en el 40 %. Esta proteína se observa en más del 95 % de los sujetos con la enfermedad y en el 20 % de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA). Mucho menos frecuente, puede resultar del gen híbrido derivado del punto de ruptura menor donde se encuentran las transcripciones (e1a2); en consecuencia se produce la proteína de 190 kd que esta presente en el 10 % de las LLA del adulto y en el 5 % de las LLA pediátricas. Cuando el punto de ruptura ocurre en la región mínima en las secciones de transcripción e19a2, la enfermedad se presenta con monocitosis, neutrofilia o trombocitopenia. Cuando la lesión esta en la proteína de 230 kd, que corresponde al punto de ruptura menos frecuente, se ha descrito una forma neutrofílica de la LMC, semejante a la leucemia neutrofílica crónica, pero Ph-positiva y asociada con el transcrito c3a2 del gen BCR-ABL^(4,7).

En la proteína híbrida BCR-ABL se mantienen los dominios que corresponden a los fragmentos de las proteínas BCR y ABL que los conforman. En la mitad ABL se encuentra la región con actividad tirosin quinasa que contiene un sitio de auto fosforilación y en la BCR existe una tirosina en la posición 177^(2,4). A diferencia de lo que ocurre en la proteína ABL normal, en la proteína BCR/ABL la función se ejerce de una forma anormal y descontrolada. La producción continua de esta enzima induce múltiples interacciones proteicas que intervienen en diferentes vías de transmisión de señales intracelulares que conducen a la transformación maligna. La enzima BCR ABL estimula la transmisión de señales mediante la liberación de ATP de un grupo fosfato que se une con las diferentes proteínas que le sirven de sustrato. Debido al proceso de auto

fosforilación, existe un gran aumento de fosfotirosina en la proteína BCR/ABL anormal, lo que permite crear sitios de unión anómalos para otras proteínas⁽²⁻⁴⁾.

El gen híbrido codifica una proteína con actividad constitutiva, es decir, que tiene la característica de estar siempre activa, sin necesitar la presencia del ligando para la formación de dímeros de membrana y la transmisión de señales intracelulares. Lo que ocurre en el caso del BCR/ABL es la formación de dímeros que facilita la fosforilación constante de sustratos, activando los sistemas de señalización que están en contacto con el núcleo y activan la transcripción⁽⁴⁾.

Una de las diferencias entre la proteína ABL normal y la anormal, producto del gen de fusión está dada por que proteína ABL aparece tanto en el núcleo como en el citoplasma y puede ir de un lado a otro entre los dos compartimentos; mientras que la proteína BCR/ABL es exclusivamente citoplasmática. El ABL nuclear es principalmente una proteína proapoptótica, que tiene una función clave en la respuesta celular al estrés genotóxico. En contraste, el BCR/ABL, es antiapoptótico⁽²⁻⁴⁾.

Se cree que la LMC se desarrolla cuando una única célula progenitora adquiere el cromosoma Ph que lleva consigo el gen de fusión BCR/ABL, el cual permite una mayor proliferación sobre la hematopoyesis normal⁽²⁾. Esta ventaja del clon neoplásico se ve favorecida por los factores estimulantes de crecimiento, especialmente por la interleuquina 3 y por el factor estimulante de colonias granulocito-macrófago⁽²⁾.

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CRISIS BLÁSTICA

El mecanismo responsable para la transición de la fase crónica a la fase blástica parece estar relacionado con la amplificación y aumento de la expresión del gen BCR/ABL en las células progenitoras, lo que genera anormalidades

moleculares y cromosómicas secundarias que acentúan la expansión clonal de las células malignas⁽¹⁴⁾. Este hallazgo ha permitido determinar que los pacientes en los que progresa la enfermedad son aquéllos con resistencia primaria o secundaria al imatinib, lo que promueve la detención en la diferenciación celular típica de la LMC temprana⁽¹⁵⁾. La inestabilidad genómica en la LMC es proporcional al nivel de actividad de la quinasa BCR/ABL en las células madres, que suelen ser menos vulnerables a la terapia dirigida y sirven como reservorio para alteraciones que facilitan la resistencia⁽¹⁴⁾.

Kantarjian y col., demostraron evolución clonal de la LMC en fase blástica en el 60 % de 242 pacientes en los que con frecuencia se encontró duplicación del cromosoma Ph, trisomía 8, trisomía 19, trisomía 21, t(8;21)(q22;q22) (gen de fusión *aml1/eto*) o isocromosoma 17. Estas características tuvieron asociación significativa con la disminución en la supervivencia global, y se relacionaron con mayor frecuencia a la presencia de anemia, trombocitopenia y al hallazgo de blastos mieloides⁽¹⁵⁾. Además, en el 24 % a 50 % de los sujetos en fases avanzadas de la enfermedad se han descubierto alteraciones en el p53 y pérdida del p16INK4a/ARF que favorecen los cambios en la regulación de la apoptosis normal^(16,17). Estudios recientes han implicado el proceso de inestabilidad génica a la activación de las vías de señalización LYN, AKT y STAT5; el último de estos, media la sobre expresión del gen antiapoptótico Bcl-XL y la acción de las proteínas pim1 y A1 encargadas de modular la transcripción que facilita la inmortalización de las células progenitoras de la LMC⁽¹⁷⁾. No obstante, se requieren más estudios para contemplar la posibilidad de utilizar estas señales de transducción como objetivos de nuevas terapias⁽¹⁸⁾.

La progresión a la fase blástica permite la activación constitutiva de múltiples señales de transducción intracelular que consienten la

independencia del clono y la resistencia al tratamiento con los inhibidores de tirosina quinasa⁽¹⁹⁾. Al interactuar con la proteína anormal BCR/ABL, las proteínas de la vía RAS se unen al complejo promotor del crecimiento GRB-2/Gab2 que ocasiona la acumulación del factor de recambio guanosindifosfato/guanosintrifosfato (GDP/GTP) encargado de inhibir la apoptosis e incrementar la proliferación celular⁽¹⁷⁾. La fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) se encuentra comprometida en la tercera parte de los pacientes con LMC resistente y su activación es proporcional a la expresión de la proteína anormal ABL. La activación de la vía PI3K desencadena la cascada dependiente de Akt encargada de permitir la maduración celular en la LMC gracias a la acción de otras proteínas como BAD, MDM2 y la IKB-quinasa- α . En las células tumorales que expresan BCR/ABL la proteína BAD se encuentra altamente fosforilada, lo cual limita el ciclo normal de la apoptosis. De igual forma, la fosforilación de otras moléculas (MDM2, FKHRL1/TRAIL, p27) ocasiona una degradación aumentada del p53 y disminuye la acción natural del proteosoma⁽²⁰⁻²²⁾.

DIAGNÓSTICO

La crisis blástica consiste en el paso de la fase crónica a un cuadro semejante al de la leucemia aguda, con la invasión más o menos rápida por blastos de la médula ósea, la sangre periférica y a veces de otros órganos. El diagnóstico se realiza al encontrar más del 30 % de blastos en sangre periférica, más del 20 % en la médula ósea o enfermedad extramedular (17,5 % de los casos)^(23,24). Este patrón evolutivo (sin fase de aceleración previa) es el más frecuente, ya que se observa en el 60 % de los pacientes, de los cuales el 75 % tendrán marcadores mieloides en la superficie de las células tumorales y el resto un fenotipo linfocítico^(24,25). Después de la valoración inmuno-

fenotípica de la CB suele encontrarse variaciones respecto de las características de los blastos. Urbano-Ispizua y col., estudiaron 40 pacientes con CB por microscopia de luz encontrando que el 17,5 % de los casos correspondió a células tumorales no clasificables, el 67 % a un fenotipo mieloide y el 15 % a blastos linfoides. No obstante, después de realizar el estudio de marcadores inmunológicos se demostró que el 40 % de los casos clasificados inicialmente como indiferenciados y algunos de las crisis mieloides correspondían a leucemias con diferenciación megacarioblástica⁽²⁶⁾.

Los marcadores más sensibles para el diagnóstico fueron la mieloperoxidasa (MPO), el CD7 (positivo en el 27 % de las CB no linfoides) y en el caso de las CB mieloides con diferenciación megacarioblástica, el punto de ruptura en el extremo 3' del segmento M-bcr⁽²⁷⁾. Con menor frecuencia se han reportado en la literatura crisis basofílicas y de células NK que expresan CD13, CD33, CD65, CD7 y CD56^(26,27). La principal diferencia entre la CB y la leucemia aguda Ph positivo se encuentra en los puntos de ruptura del gen BCR, particularmente, en el segmento bcr y en el primer intron del gen de las leucemias agudas; además, se ha demostrado diferencia en el porcentaje de células Ph negativas durante la metafase y en las tasas de remisión del gen de fusión después del inicio del tratamiento que suelen ser mayores para las leucemias agudas⁽²⁵⁾.

La anemia (40 % de los casos se presentan con niveles de hemoglobina inferiores a 9,0 g/dL) suele ser el primer signo de evolución de la LMC a CB, seguido por anorexia, fiebre, astenia, diaforesis nocturna y dolores óseos. En la evaluación clínica, la esplenomegalia puede ser dolorosa y a menudo se asocia con adenopatías y hepatomegalia. En esta fase de la enfermedad se suele apreciar localizaciones extramedulares, sobre todo óseas, cutáneas, pleuropulmonares y en el sistema nervioso central⁽²⁴⁾. Una serie de 15 casos con CB linfoide encontró que el

46,7 % (n = 7) de los pacientes desarrolló infiltración meníngea, en promedio, 5 meses después del diagnóstico con un rango de 2 a 11 meses; cinco de estos pacientes respondieron completamente a la triple terapia intratecal y 2 requirieron de manera adicional la administración de 1,8 Gy de radioterapia a todo el encéfalo⁽²⁸⁾.

En el hemograma los leucocitos pueden estar más o menos elevados (media de 69 000 DS $\pm$ 7 500) con un porcentaje de blastos variable y es frecuente encontrar trombocitopenia (37,5 % de los pacientes tiene recuentos menores a 100 000)⁽²⁴⁾. En el 12 % de los sujetos con CB se encuentra leucostasis, y en menos del 3 % hipercalcemia y otras complicaciones como necrosis medular, hiperuricemia, insuficiencia renal, citólisis hepática y coagulación intravascular diseminada⁽²⁹⁻³⁴⁾.

DISCUSIÓN

El panel recomienda realizar el diagnóstico de crisis blástica a través del estudio convencional de sangre periférica o de médula ósea. Este debe confirmar con la presencia de más del 30 % de blastos en sangre periférica, más del 20 % en médula ósea o por el hallazgo de enfermedad extramedular. Se recomienda que todos los pacientes tengan inmunofenotipificación por citometría de flujo (Nivel de evidencia C, clase de recomendación IIB).

El pronóstico global de los pacientes con CB es pobre, con una mediana de supervivencia a partir del diagnóstico de 3 a 12 meses⁽³³⁾. Los sujetos con transformación linfoide suelen ser más jóvenes y tienen mejor pronóstico respecto de aquellos con compromiso mieloide, en quienes la supervivencia global no supera los 12 meses versus 3 a 9 meses del primer grupo⁽³⁵⁾.

Griesshammer y col., encontraron en 90 pacientes con CB, que las principales variables asociadas con la reducción de la supervivencia fueron: la trombocitopenia menor de 20 000 al

momento del diagnóstico, un índice de Karnofsky inferior al 50 %, la presencia de morfología no linfoide, la evolución clonal citogenética y la ausencia de respuesta a la quimioterapia de inducción⁽³⁶⁾. Una serie de 53 pacientes evidenció la presencia de anomalías genéticas adicionales en el 55 % de los casos, especialmente en el grupo de sujetos con transformación mieloide: 64 %. En este estudio el 32 % de los pacientes presentó doble cromosoma Ph, el 28 % trisomía 8, el 20 % trisomía 19 y en el 9 % se encontró trisomía 20 y 21, sólo el 5 % de los pacientes evaluados tenía isocromosoma 17. La incidencia de anomalías genéticas secundarias fue más frecuente en los pacientes previamente tratados con busulfán (70 %) e hidroxiurea (44 %) y se encontró una disminución significativa de la supervivencia global y de la proporción de respuesta en los pacientes que tenían al menos 2 alteraciones en el cariotipo⁽³⁷⁾.

Varios estudios han determinado que la presencia de respuesta a la terapia de inducción triplica la mediana de supervivencia (27 semanas vs. 9 semanas) y que la ausencia de evolución clonal, en particular caracterizada por la evidencia de trisomía 8, duplica la tasa de respuesta⁽³⁶⁻³⁸⁾. Otros estudios demostraron que la presencia de más del 50 % de blastos en médula ósea al diagnóstico de la CB modificó las tasas de respuesta y la supervivencia global. De la misma manera, los pacientes que lograron regresión a la fase crónica de forma espontánea o inducida por el tratamiento, tuvieron una mediana de supervivencia global mayor que el grupo de sujetos que no logró este estado^(39,40). Varios estudios determinaron a partir de análisis de modelos de múltiples variables, que la presencia de esplenomegalia, eosinofilia en médula ósea, la concentración de hemoglobina (< 9,0 g/dL), la evidencia de linfadenopatías periféricas, los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH), la ausencia de fibrosis medular, el porcentaje de promielocitos en médula ósea, la duración de la fase crónica y la edad podrían influir sobre el

pronóstico después del diagnóstico de la CB⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾.

Un estudio clínico fase II que incluyó 30 pacientes tratados con Imatinib, determinó que un intervalo entre el diagnóstico de la CB y el inicio del tratamiento, mayor o igual a 9,5 semanas, y el compromiso extramedular se asociaron significativamente con la supervivencia libre de evento y global⁽⁴⁵⁾.

El panel recomienda realizar el estudio de genotipificación para pacientes con CB. El uso rutinario de pruebas que permitan detectar la presencia de evolución clonal (recuento de metafases < 16 %, isocromosoma 17 y trisomía 8) es útil para predecir la respuesta al tratamiento de inducción en CB y la supervivencia global después del diagnóstico (Nivel de evidencia C, clase de recomendación IIA). La genotipificación no modifica las intervenciones ni permite seleccionar la terapia según el riesgo (Nivel de evidencia C, clase de recomendación IIA).

Los criterios clásicos de respuesta para pacientes con CB son: lograr un recuento de blastos menor al 5 % en médula ósea, tener ausencia de blastos en sangre periférica y ninguna evidencia de enfermedad extramedular, con un conteo de neutrófilos superior de $1,5 \times 10^9$ /L y de plaquetas mayor de 100×10^9 /L durante al menos 4 semanas después de iniciado el tratamiento. El retorno a fase crónica se define como la desaparición de los hallazgos en sangre periférica o un recuento de blastos menor del 10 % en médula ósea, con menos del 30 % de promielocitos y 20 % de basófilos en presencia de más de 100×10^9 /L plaquetas. La definición de respuesta intermedia ha sido variable, y debe cumplir los criterios citados para la respuesta hematológica completa pero con persistencia de esplenomegalia^(11,33).

El panel recomienda la realización de mielograma y de estudio citogenético convencional para evaluar la respuesta después de documentar la recuperación hematológica en periferia. La respuesta completa y la regresión a fase crónica

predicen la sobrevida en pacientes con CB (Nivel de evidencia B, clase de recomendación IIA).

REFERENCIAS

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2005. Disponible en: URL: <http://www.cancernet.nci.nih.gov/>
2. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med.* 2003;138(10):819-830.
3. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1451-1464.
4. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2000;96(10):3343-3356.
5. Onida F, Ball G, Kantarjian HM. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer.* 2002;95(8):1673-1684.
6. Martiat P, Michaux JL, Rodhain J. Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): Comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. *The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Blood.* 1991;78(1):205-211.
7. Cortes JE, Talpaz M, Beran M. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer.* 1995;475(2):464-470.
8. Oscier DG. Atypical chronic myeloid leukaemia, a distinct clinical entity related to the myelodysplastic syndrome? *Br J Haematol.* 1996;92(3):582-586.
9. Kurzrock R, Bueso-Ramos CE, Kantarjian H. BCR rearrangement negative chronic myelogenous leukemia revisited. *J Clin Oncol.* 2001;819(11):2915-2926.
10. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. En: Mariotto A, Feuer EJ, Edwards BK, editores. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, Disponible en: URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/, based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER web site 2005.
11. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1330-1340.
12. Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ.* 1994;309:1286-1291.
13. Castro AA, Clark OAC, Atallah A. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *São Paulo Medical Journal.* 1997;115:1423-1426.
14. Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood.* 2004;103(11):4010-4022.
15. Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, Smith TL, Cork A, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med.* 1987;83(3):445-454.
16. Sattler M, Griffin JD. Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. *Semin Hematol.* 2003;40(2 Suppl 2):4-10.
17. Van Etten RA. Mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene: New perspectives in the pos- imatinib era. *Leuk Res.* 2004;28(Suppl 1):21-28.
18. Calabretta B, Perrotti D. The biology of CML blast crisis. *Blood.* 2004;103(11):4010-4022.
19. Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood.* 1996;88(7):2375-2384.
20. Gesbert F, Sellers WR, Signoretti S, Loda M, Griffin JD. BCR/ABL regulates expression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 through the phosphatidylinositol 3-Kinase/AKT pathway. *J Biol Chem.* 2000;275(50):39223-39230.
21. Komatsu N, Watanabe T, Uchida M, Mori M, Kirito K, Kikuchi S, et al. A member of Forkhead transcription factor FKHRL1 is a downstream effector of STI571-induced cell cycle arrest in BCR-ABL-expressing cells. *J Biol Chem.* 2003;278(8):6411-6419.
22. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell.* 1999;96(6):857-868.
23. Arlin ZA, Silver RT, Bennett JM. Blastic phase of chronic myeloid leukemia (bCML): A proposal for

- standardization of diagnostic and response criteria. *Leukemia*. 1990;4(11):755-777.
24. Cervantes F, Rozman M, Salgado C, Vives-Corróns JL, Montserrat E, Rozman C. Blast crisis of chronic myeloid leukemia with positive Philadelphia chromosome: Course and clinico-hematologic profile in 80 patients. *Med Clin Barc*. 1990;94(18):681-684.
 25. Berger R. Differences between blastic chronic myeloid leukemia and Ph-positive acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1993;11(Suppl 1):235-237.
 26. Urbano-Ispizua A, Cervantes F, Matutes E, Villamor N, Pujades A, Sierra J, et al. Immunophenotypic characteristics of blast crisis of chronic myeloid leukaemia: Correlations with clinico-biological features and survival. *Leukemia*. 1993;7(9):1349-1354.
 27. Yamauchi K, Arimori S. Basophilic crisis in chronic myelogenous leukemia: Case report and literature review in Japan. *Jpn J Med*. 1990;29(3):334-340.
 28. Saikia TK, Dhabhar B, Iyer RS, Nanjangud G, Gopal R, Nair CN, et al. High incidence of meningeal leukemia in lymphoid blast crisis of chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol*. 1993;43(1):10-13.
 29. Kahl C, Pelz AF, Bartsch R, Jentsch-Ullrich K, Bruckner R, Fostitsch HP, et al. Myeloid/natural killer cell precursor blast crisis of chronic myelogenous leukemia with two Philadelphia (Ph-1) chromosomes. *Ann Hematol*. 2001;80(1):58-61.
 30. Nadal E, Cervantes F, Rosinol L, Talarn C, Montserrat E. Hypercalcemia as the presenting feature of t-cell lymphoid blast crisis of ph-positive chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001;41(1-2):203-206.
 31. Canellos GP. Clinical characteristics of the blast phase of chronic granulocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1990;4(2):359-367.
 32. Alimena G, Lazzarino M, Morra E, Mancini M, Cedrone M, Montefusco E, et al. Clinical and cytologic characteristics of blastic phase in Ph-positive chronic myeloid leukemia treated with alpha-interferon. *Leukemia*. 1996;10(4):615-618.
 33. Giles FJ, Cortes JE, Kantarjian HM, O'Brien SM. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2004;18(3):753-774.
 34. Guinea JM, Menchaca C, Perez Clausell C, Aldamiz M. Marrow necrosis as the initial manifestation of a blast crisis in CML. *Sangre (Barc)*. 1992;37(1):78-89.
 35. Griesshammer M, Heinze B, Hellmann A, Popp C, Anger B, Heil G, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: Retrospective analysis of prognostic factors in 90 patients. *Ann Hematol*. 1996;73(5):225-230.
 36. Griesshammer M, Heinze B, Bangerter M, Heimpel H, Fliedner TM. Karyotype abnormalities and their clinical significance in blast crisis of chronic myeloid leukemia. *J Mol Med*. 1997;75(11-12):836-838.
 37. Nanjangud G, Kadam PR, Saikia T, Bhisey AN, Kumar A, Gopal R, et al. Karyotypic findings as an independent prognostic marker in chronic myeloid leukaemia blast crisis. *Leuk Res*. 1994;18(5):385-392.
 38. Nguyen PL, Arthur DC, Litz CE, Brunning RD. Fluorescence in situ hybridization (FISH) detection of trisomy 8 in myeloid cells in chronic myeloid leukemia (CML): A study of archival blood and bone marrow smears. *Leukemia*. 1994;8(10):1654-1662.
 39. Wadhwa J, Szydlo RM, Apperley JF, Chase A, Bua M, Marin D, et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002;99(7):2304-2309.
 40. Cagircan S, Sencan M, Tombuloglu M, Ozdemir E, Hekimgil M, Buyukkececi F. Two consecutive spontaneous regressions to chronic phase in a patient with blastic transformation of chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1998;29(3-4):423-425.
 41. Sakamoto S, Kurata H, Miwa A. Multivariate analysis of prognostic factors influencing survival in chronic myelogenous leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 1989;30(8):1180-1184.
 42. Kantarjian HM, Shan J, Smith T, Talpaz M, Kozuch P, Rios MB, et al. Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in the blastic phase. *Cancer*. 2001;92(10):2501-2507.
 43. Anger B, Carbonell F, Braunger I, Heinze B, Gutensohn W, Thiel E, et al. Blast crisis of Philadelphia chromosome-positive chronic myelocytic leukemia (CML). Treatment results of 69 patients. *Blut*. 1988;57(3):131-137.
 44. Chang HJ, Tien HF, Wang CH, Chuang SM, Chen YC, Shen MC, et al. Comparison of clinical and biologic features between myeloid and lymphoid transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1993;71(1):87-93.
 45. Sureda A, Carrasco M, DeMiguel M, Martínez JA, Conde E, Sanz MA, et al. Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Haematologica*. 2003;88(11):1213-1220.