

# Leucemia mieloide crónica. Interferón vs trasplante de médula ósea

José de Diego Flores-Chapa\*

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo, que se caracteriza por tener un curso clínico trifásico, en el cual pasa de una fase crónica benigna a una transformación de acelerada a fase blástica. Este resulta de una expansión o transformación de las células progenitoras hematopoyéticas. A escala molecular, la LMC se caracteriza por la fusión del gene *bcr-abl*, de la cual resulta la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22: t(9;22)(q34;11), creando el cromosoma Filadelfia (Ph) y el producto del cual la p210BCR-ABL, una cinasa de tirosina, que permite a las células hematopoyéticas proliferación excesiva, resistencia a la apoptosis fisiológica y resistencia a la quimioterapia<sup>1,2,3</sup>. El pronóstico de los pacientes con LMC ha evolucionado, de acuerdo a los programas de manejo: en 1856 se manejaba con arsenicales, la radiación del bazo, empleada de 1900 a 1950, incrementó la supervivencia y la aparición del busulfan (BU) ocupó su lugar al mejorar la supervivencia de los pacientes. En los años 70s aparece la hidroxiurea (HU), siendo preferida al BU por la fibrosis pulmonar y aplasias medulares que produce este último<sup>4,5,6,7</sup>. Con la quimioterapia convencional a partir de BU y HU se pudo adquirir control hematológico pero no se modificó la historia natural de la enfermedad, terminando rápidamente en una fase blástica; la duración de la fase crónica con este manejo varía de 6 a 47 meses, siendo superior con HU que con BU<sup>8,9,10</sup>. La supervivencia de los pacientes con LMC ha cambiado dramáticamente en la última década. La vida media de los pacientes se ha doblado de 5 a 7 años, arriba de 50% de los pacientes están vivos a los 5 años. Esto es debido al refinamiento del trasplante de médula ósea alogénico (TMO) y el crecimiento en la pericia del manejo del Alfa Interferon (INF), un agente biológico que ha demostrado suprimir la clona leucémica y prolongar la supervivencia en pacien-

tes con LMC<sup>2,11</sup>, su modo de acción no es conocido plenamente, se sabe que inhibe la amplificación de las UFC-GM en grado variable<sup>12</sup> a través de varios mecanismos. Estudios recientes en la línea celular K562 derivada de pacientes con LMC, que expresan el gen híbrido B3A2 *bcr-abl*, resistentes a la muerte por apoptosis, el INF permitió la apoptosis de las células K562, protegiendo de la progresión a la fase blástica<sup>13</sup>. Un mecanismo *in vivo* del INF es la disminución endógena de la secreción de IL10 e incrementa la secreción de IL1 beta 8 que aumenta la presentación del Ag.<sup>14</sup>. En células de pacientes con LMC Ph+ tratados con IFN como único agente, los niveles de transcriptasa de BCR/ABL se reducen respecto al diagnóstico en los pacientes que obtienen remisión hematológica, pero no se detecta diferencia con los valores al diagnóstico en los resistentes al IFN, esta modulación del gen de expresión BCR/ABL es uno de los mecanismos que involucran la respuesta de la LMC al tratamiento de IFN<sup>15</sup>. Desde 1986 se han demostrado remisiones hematológicas y citogenéticas, ésta última se incrementa cuando se asocia IFN con Arabinósido de Citosina (ARA), por lo que se han generado criterios diagnósticos de respuesta citogenética para el IFN<sup>16,17,18</sup>. Los resultados a largo plazo con la utilización del IFN solo o asociado a ARA varían de acuerdo a las diferentes dosis del IFN solo o asociado al ARA, por los grupos que reportan la supervivencia a largo plazo en fase crónica, estos se resumen en el cuadro I. Se ha encontrado que dosis altas de IFN no son toleradas por un buen número de pacientes, sin embargo son requeridas para obtener remisiones citogenéticas.

El TMO relacionado es el tratamiento más efectivo y común utilizado para pacientes jóvenes con LMC. Los resultados dependen de grandes dosis de quimioterapia con o sin irradiación administradas como acondicionamiento y de los efectos

\* Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.

**Cuadro I. Resultados de respuesta y sobrevida con IFN o IFN+ARA**

Autor	No. PAC	Edad	Riesgo	Dosis IFN (Ux10 <sup>6</sup> /m <sup>2</sup> )	< Dosis	R.HEM (%)	RCITOM (%)	RCITOC (%)	SL%/años
Abdulkadyorv <sup>19</sup>	13	>20		9					75/4
				2					73/4
Lamvik <sup>22</sup>	141			5					33/5
		< 55							56/5
		> 55							16/5
Gpo Español <sup>23</sup>	27	< 15							5/5
Gpo Francés <sup>24</sup>	150	9-70		5		80	43	32	68/5
Ohnishi <sup>10</sup>	159			5					68/6
Zhang <sup>25</sup>	89								34/7
Gpo italiano <sup>26</sup>	284		Bajo	5			19	16	47/8
			Alto						16/6
Gpo Aleman <sup>27</sup>	1303		Bajo	5					40/8
			INT	5					44/5
			Alto	5					14/3
20 Nov ISSSTE	47	15-65		5	si				30/11
Kantarjian <sup>21</sup>	140	>20		5 + Ara	si	92	50	31	70/4
Lindauer <sup>20</sup>	65	>45		5 + Ara	si	60	10		56/5
Arthur <sup>28</sup>	30			5 + Ara		93	53	33	76/6
MDACC <sup>28</sup>	45			5 + Ara		84	38	20	78/5
CALGB <sup>28</sup>	88			5 + Ara		72	52	15	72/4
Thaler <sup>28</sup>	84			3.5 + Ara		54	25	18	74/3

**Cuadro II. Sobrevida con TMO**

Autor	NOPAC	Tipo	SLE %/Años
Hehlmann <sup>31</sup>	152	REL	58/5
Lamvik <sup>22</sup>	40	REL	72/5
Gpo Español <sup>23</sup>	14	REL	70/5
Gpo A Reiter <sup>30</sup>	88	REL	55/6
Gpo Aleman <sup>34</sup>	548	REL	58/7
Zhang <sup>25</sup>	433	REL	57/7
Boiron <sup>32</sup>	16	REL	65/8
Gpo Europeo <sup>33</sup>	373	REL	54/8
Hos 20 Nov	12	REL	67/8
Gpo Europeo <sup>35</sup>	3000	REL	49/10

antileucémicos por la modulación inmunológica dada por el injerto. El primer determinante para la sobrevida de los pacientes es la fase de la enfermedad al tiempo del diagnóstico, siendo los mejores resultados cuando se realiza tempranamente. Las recaídas se incrementan cuando se manipula el injerto con depleción de células T y la sobrevida depende de la toxicidad del TMO y de la enfermedad injerto contra hospedero (EICH)<sup>29</sup>. En el cuadro II se reportan los resultados de TMO a largo plazo.

Con los avances obtenidos con el TMO, es necesario identificar pacientes con LMC que son candidatos para esta potencial intervención curati-

va<sup>36</sup>. El beneficio del TMO se opaca por las muertes tempranas y los efectos tóxicos, los mejores resultados se obtienen con pacientes con menos de 2 años en tratamiento. El papel del autotrasplante (TAMO), particularmente ahora que es posible obtener células madre hematopoyéticas tiende a hacerlo efectivo, pero aún no es un método alternativo de tratamiento. La cantidad de células cromosoma Phi negativas colectadas durante la fase temprana de la regeneración de la médula ósea después de la movilización, seguido de inmunoterapia con Alfa Interferón o interleucina 2, puede suprimir considerablemente la clona patológica y prolongar significativamente la sobrevida de pacientes con LMC no elegibles para TMO. Para pacientes con donadores HLA relacionados o no, la decisión de si procede el trasplante es controversial, juegan un papel importante los factores pronósticos que afectan la sobrevida del trasplante. Porque existen diferentes opiniones del tratamiento en pacientes con LMC en fase crónica, se han generado documentos basados en evidencias para definir el beneficio de las diferentes armas de manejo: BUS, HU, IFN, TMO. Uno de ellos concluye que la sobrevida es mayor con HU que BU. El IFN es superior en 20 meses a HU y BUS. Adicionado a ARA C incrementa

beneficio pero aumenta toxicidad y se encontraron limitaciones para evaluar los beneficios a largo plazo del TMO<sup>37</sup>. Otro estudio concluye que el autotrasplante es incierto. El TMO relacionado es preferible al no relacionado o al autólogo. La respuesta completa al Interferón hace variar la decisión de otro tratamiento<sup>38</sup>. Otro variable que incide en el manejo de los pacientes es el costo del TMO, un estudio en 157 pacientes encontró que en los primeros 6 meses fue de 178 500 (85 000 a 462 000) dólares. Después de los 6 meses fue de 189 700, disminuyendo a partir de los 18 meses. El costo de manejo sin TMO con INF fue por año de 51 800. Entre 50 000 a 100 000<sup>39</sup>. Otro estudio con 236 pacientes evaluados de 1994 a 1997, el costo fue de 55 500 dólares (de 28 200 a 148 200) por TMO y de 105 300 (32 500 a 338 000) por TMO<sup>40</sup>. En 100 pacientes: el incremento del costo fue de 93 000 a 226 000 dólares por año de vida ganado<sup>41</sup>. Curvas de pacientes vivos a 5 y 10 años pos TMO, son similares a curvas con Interferon a 5 y 8 años. La estimación de supervivencia a largo plazo puede confundirse por la selección de pacientes y los métodos de análisis. A los pacientes se les debe informar las ventajas y desventajas del TMO y del IFN, antes de la elección del tratamiento.

## Referencias

1. **Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM.** Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med*, 1999;131(3):207-19.
2. **Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M.** Chronic myelogenous leukemia: update on biology and treatment. *Oncology (Huntingt)*, 1999 Feb;13(2):169-80; discussion 181-184.
3. **Osarogiagbon UR, McGlave PB.** Chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Hematol* 1999 Jul;6(4):241-6.
4. **Lissauer H.** Zwei falle von leucaemie. *Klin Wochenschr*, 1865;2:403.
5. **Ordway T.** Remission in leukemia produced by radium in cases completely resistant to x-ray and benzol treatment. *Boston Medical and Surgical Journal*, 1917;176:490.
6. **Galton DAG:** Busulphan (1,4 dimethanesulphonyloxybutane): Summary of clinical results. *Ann NY Acad Sci*, 1958;68:967.
7. **Kennedy B, Yarbro K.** Metabolic and therapeutic effects of hydroxyurea in chronic myeloid leukemia. *JAMA*, 1966;195:1038.
8. **Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al.** Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: Prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood*, 1993;82:398.
9. **López M, de Diego J, Trueba E, et al.** Busulfán versus busulfán – interferon como terapia de mantenimiento en leucemia mieloide crónica. *Rev Invest Clin*, 1996;48:281-7.
10. **Ohnishi K, Tomonaga M, Kamada N, et al.** A long term follow-up of a randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for chronic myelogenous leukemia. *The Kouseisho Leukemia Study Group Leuk Res*, 1998 Sep;22(9):779-86.
11. **Talpaz M, Mavlight G, Keatin M, et al.** Human leukocyte interferon to control thrombocytosis in chronic myelogenous leukemia. *Ann Med Intern*, 1983;99:789.
12. **Gordon MY, Marley SB, Lewis JL, et al.** Treatment with interferon-alpha preferentially reduces the capacity for amplification of granulocyte-macrophage progenitors (CFU-GM) from patients with chronic myeloid leukemia but spares normal CFU-GM. *J Clin Invest*, 1998 Aug 15;102(4):710-5.
13. **Luchetti F, Gregorini A, Papa S, et al.** The K562 chronic myeloid leukemia cell line undergoes apoptosis in response to interferon-alpha. *Haematologica*, 1998 Nov;83(11):974-80.
14. **Pawelec G, Schlotz E, Rehbein A.** IFN-alpha regulates IL 10 production by CML cells in vitro. *Cancer Immunol Immunother* 1999 Nov;48(8):430-4.
15. **Pane F, Mostarda I, Sella C et al.** BCR/ABL mRNA and the P210(BCR/ABL) protein are downmodulated by interferon-alpha in chronic myeloid leukemia patients. *Blood*, 1999 Oct 1;94(7):2200-7.
16. **Talpaz M, Kantarjian H, McCredie K et al.** Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*, 1986;314:1065.
17. **Duba HC, Peter S, Hilbe W, et al.** Monitoring of remission status by fluorescence in situ hybridisation in chronic myeloid leukaemia patients treated with interferon-alpha. *Int J Oncol*, 1999 Jan;14(1):145-50.
18. **Talpaz M., Kantarjian h, Kurzrock R, et al.** Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med*, 1991;114:532.
19. **Abdulkadyrov KM, Udal'eva Vlu, Rukavitsyn OA et al.** S Alpha-interferons in the treatment of patients with chronic myeloid leukemia. *S. Vopr Onkol* 1999; 45(4): 387-92.
20. **Lindauer M, Domkin D, Dohner H, et al.** Efficacy and toxicity of IFN-alpha2b combined with cytarabine in chronic myelogenous leukaemia .
21. **Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al.** Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):284-92.
22. **Lamvik J, Brinch L, Dahl et al.** Chronic myeloid leukemia in health regions 1, 3, 4 and 5 during the period 1990-96. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1999 May 10;119(12):1733-6.
23. **Munoz A, Bureo E, Ortega et al.** Treatment of Ph1-positive chronic myelogenous leukemia in children: comparison between allogeneic bone marrow transplantation and conventional chemotherapy. *Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON). Haematologica* 1998 Nov; 83(11):981-4.

24. **Mahon FX, Faberes C, Pucyo S**, Response at three months is a good predictive factor for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated by recombinant interferon-alpha. *Blood* 1998 Dec 1;92(11):4059-65.
25. **Zhang MJ, Bacarani M, Gale RP, et al**. Survival of patients with chronic myelogenous leukaemia relapsing after bone marrow transplantation: comparison with patients receiving conventional chemotherapy. *Br J Haematol* 1997 Oct;99(1):23-9.
26. The Italian The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia Long-term follow-Up of the italian trial of interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia.. *Blood* 1998 Sep 1;92(5):1541-8.
27. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa.. *J Natl Cancer Inst* 1998 Jun 3; 90(11):850-8.
28. **Kantarjian H, Giles J, O'Brien S, et al**. Clinical course and Therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and chemotherapy. *Hematology/Oncology clinics of North America* 1998 Feb;12:31-80.
29. **JR, Rowlings PA, Horowitz MM**. Related donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Passweg. Hematol Oncol Clin North Am* 1998 Feb;12(1):81-92.
30. **Reiter E, Greinix HT, Keil F**. Long-term follow-up of patients after related- and unrelated-donor bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Ann Hematol* 1999 Nov;78(11):507-13.
31. **Hehlmann R, Hochhaus A, Kolb**. Interferon-alpha before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. *Blood* 1999 Dec 1; 94(11):3668-77.
32. **Boiron JM, Cahn JY, Meloni**. Chronic myeloid leukemia in first chronic phase not responding to alpha-interferon: outcome and prognostic factors after autologous transplantation. *EBMT Working Party on Chronic Leukemias. Bone Marrow Transplant* 1999 Aug; 24(3):259-64.
33. **Van Rhee F, Szydlo RM, Hermans**. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 Oct;20(7):553-60.
34. **Gale RP, Hehlmann R, Zhang**. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1998 Mar 1;91(5):1810-9.
35. **Gratwohl A, Hermans J**. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996 May; 17 Suppl 3:S7-9.
36. **Hill JM, Meehan KR**. Chronic myelogenous leukemia. Curable with early diagnosis and treatment. *Postgrad Med* 1999 Sep; 106(3):149-52,157-9.
37. **Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R et al**. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999 Sep 1;94(5):1517-36.
38. **Gale RP, Park RE, Dubois RW, et al**. Delphi-panel analysis of appropriateness of high-dose therapy and bone marrow transplants in chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Leuk Res* 1999 Sep; 23(9):817-26.
39. **Lee SJ, Anasetti C, Kuntz KM, et al**. The costs and cost-effectiveness of unrelated donor bone marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1998 Dec 1;92(11):4047-52.
40. **Lee SJ, Klar N, Weeks JC, et al**. Predicting Costs of Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2000 Jan;18(1):64.
41. **Messori A**. Cost-effectiveness of interferon in chronic myeloid leukaemia: analysis of four clinical studies. *Ann Oncol* 1998 Apr;9(4):389-96.