

Acercamientos diagnósticos y terapéuticos en leucemias



Maribel Tirado Gómez, MD

Catedrática Asociada, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico
Facultad del Centro Comprensivo de Cáncer de la Universidad de Puerto Rico

Aspectos generales y clínicos

Las leucemias son un grupo heterogéneo de cánceres de la sangre cuya característica principal es la anormalidad en los contajes de las células que forman la sangre: las células blancas, las células rojas y las plaquetas.

Los signos y síntomas de los pacientes diagnosticados con leucemia son variados e incluyen debilidad generalizada, sangrado o formación espontánea de hematomas, fiebres y escalofríos, dolor en huesos y articulaciones, convulsiones, pérdida de peso, sudoraciones nocturnas, dificultad respiratoria, agrandamiento de nódulos linfáticos y de órganos abdominales como el bazo.

Clasificación

Las leucemias se clasifican de acuerdo a la presentación y evolución del cuadro clínico, así como de acuerdo a los tipos de células que la conforman. Las **leucemias agudas** tienen una progresión clínica rápida (semanas) y están caracterizadas morfológicamente por la presencia de células inmaduras o blastos. En contraste, las **leucemias crónicas** tienen una progresión clínica más indolente y las células que la componen poseen una morfología característica de células maduras. Desde la perspectiva morfológica, las **leucemias mieloides** están formadas por células que, en condiciones normales, dan origen a las células rojas, plaquetas y algunos tipos de células blancas como los monocitos, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos. A su vez, las leucemias **linfoides** están formadas por linfocitos, un tipo de células blancas cuya función principal es la de producir anticuerpos y mediar la respuesta inmunológica del cuerpo.

En los últimos años, la clasificación de las leucemias incluye el reconocimiento de mutaciones tales como anomalías cromosomales y mutaciones en genes y proteínas. Esto ha creado unos subtipos dentro de la clasificación de leucemias, lo cual permite definir mejor el pronóstico y el uso de terapias personalizadas, como veremos a continuación.

Diagnóstico

El diagnóstico de las leucemias se realiza a través de un aspirado y de la biopsia de médula ósea y por muestras de sangre periférica. En ocasiones, se realiza también una punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo y determinar la presencia de células de leucemia en el sistema nervioso central.

La evaluación inicial es **morfológica** y de **inmunohistoquímica**, que permite evaluar el estado de maduración o diferenciación, así como la célula de origen (mieloide o linfoide). Otras pruebas que se realizan son los **estudios citogenéticos** para identificar cambios o anomalías en los cromosomas; estudios de citometría de flujo para identificar las células que originan la leucemia (linfoides o mieloides, por ejemplo) y estudios moleculares tales como el PCR (*polymerase chain reaction*) para identificar otras mutaciones que pueden definir la evolución de la enfermedad (pronosis) e informar sobre tratamientos específicos.

Leucemia mielógena crónica (CML)

La leucemia mielógena crónica representa alrededor del 15% de todos los casos nuevos de leucemia. La edad promedio de los pacientes al momento de ser diagnosticados es de aproximadamente 64 años.

Esta leucemia se caracteriza por la presencia de la translocación entre los cromosomas 9 y 22. Una traslocación ocurre cuando un pedazo de un cromosoma se despega y se une a otro, creando un nuevo gen o gen de fusión. En el caso de la leucemia mielógena crónica, esta translocación entre cromosomas crea una proteína llamada tirosina quinasa BCR-ABL. Esta proteína les confiere a las células de leucemia la capacidad de replicarse sin control y de no sufrir muerte celular programada (apoptosis).

El descubrimiento de esta translocación y la tirosina quinasa anormal dio paso al desarrollo de una de las

primeras terapias dirigidas en cáncer (*targeted therapies*). El imatinib (*Gleevec*) es un medicamento oral que se incorpora al interior de la tirosina quinasa BCR-ABL ocasionando un cambio en su estructura e inactivando la proteína. Otras generaciones de inhibidores de la tirosina quinasa se desarrollaron posteriormente, tales como el dasatinib (*Sprycel*), el nilotinib (*Tasigna*) y el bosutinib (*Bosulif*). Para la selección de un medicamento sobre otro se debe tomar en cuenta la edad del paciente, sus comorbilidades y su capacidad para tolerar la terapia.

Se ha descrito que uno de los mecanismos de progresión de la enfermedad que ha resultado en el desarrollo de resistencia a los medicamentos de primera línea es la aparición de mutaciones de punto al interior de la tirosina quinasa BCR-ABL. Una de estas mutaciones es la T315I, la cual se asocia con resistencia a todos los medicamentos descritos anteriormente. Para este grupo de pacientes, cuya leucemia expresa la mutación T315I, se ha desarrollado el medicamento ponatinib (*Iclusig*), que inhibe no solo la tirosina quinasa sino también otros receptores de la célula, tales como el receptor del factor de crecimiento endotelial (*VEGF*).

Otro medicamento disponible para esta leucemia e indicado para pacientes que hayan fallado a varias líneas de tratamiento es el mepesuccinato de omacetaxina (*Synribo*), que es un inhibidor de la síntesis de proteínas.

Si bien en menor grado, el trasplante alogénico de médula ósea continúa siendo una opción de tratamiento para aquellos pacientes que no hayan tenido una respuesta clínica adecuada a los tratamientos antes descritos.

Leucemia linfocítica crónica (CLL)

La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más común en adultos. La edad promedio al momento del diagnóstico es de 72 años, y la enfermedad es más común en hombres que en mujeres. Esta leucemia puede presentarse con anormalidades en los contajes sanguíneos y con agrandamiento de los nódulos linfáticos, del hígado y del bazo.

Un elemento muy importante en la evaluación de una leucemia es obtener su perfil citogenético. Este perfil puede definir la prognosis y la respuesta al tratamiento en algunos casos. Por ejemplo, los pacientes con borramien-

to o deleción del cromosoma 17p tienen una tasa baja de respuesta a regímenes de quimio-inmunoterapia, como la combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

No todos los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica son tratados al momento de ser diagnosticados. Un paciente con linfocitosis, pero sin linfadenopatía, citopenias o visceromegalia, no se beneficia del tratamiento, pues los estudios no han demostrado un aumento de supervivencia al tratar a los pacientes con pocas manifestaciones de la leucemia.

Hay una serie de criterios que pueden indicar la necesidad de iniciar un tratamiento, tales como fatiga o astenia severa, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso, fiebres no relacionadas con infecciones, aumento en el tamaño de la linfadenopatía, aumento en el tamaño del bazo, anemias y trombocitopenias progresivas. Otras consideraciones importantes al decidir el tratamiento de estos pacientes son la edad y las comorbilidades, que pueden afectar severamente su tolerancia al tratamiento.

Históricamente, se han utilizado varias quimioterapias en el manejo de la leucemia linfocítica crónica. Entre estas, debemos mencionar los antimetabolitos como la cladribina (*Leustatin*), la fludarabina (*Fludara*) y la pentostatina (*Nipent*). Se han utilizado agentes alquilantes tales como la bendamustina (*Treanda*) y el clorambucil (*Leukeran*). Otros agentes que se usan son la ciclofosfamida y los esteroides.

Con el paso de los años, se han identificado proteínas responsables del desarrollo de esta enfermedad, lo que facilitó el desarrollo de nuevas herramientas terapéuticas. Entre las terapias para esta enfermedad, se encuentran los anticuerpos monoclonales, que son moléculas desarrolladas en el laboratorio que se unen a antígenos o proteínas específicas de las células de leucemia. Entre los medicamentos aprobados bajo esta categoría, se encuentran los anticuerpos contra el CD52 como el alemtuzumab (*Campath*), así como varios anticuerpos contra el CD20 como el obinutuzumab (*Gazyva*), el ofatumumab (*Arzerra*), el rituximab (*Rituxan*) y el rituximab con hialuronidasa humana (*Rituxan Hycela*).

Otras terapias que se utilizan en esta leucemia son el ibrutinib (*Imbruvica*) y el acalabrutinib (*Calquence*),

que son inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton. La tirosina quinasa de Bruton es una quinasa que tiene un rol en los procesos de maduración de los linfocitos B, los que están afectados en esta leucemia.

El idelalisib (*Zydelig*) y el duvelisib (*Copiktra*) son medicamentos inhibidores de la fosfoinositida 3-quinasa que, a su vez, se encuentra presente en los linfocitos causantes de esta enfermedad.

Finalmente, el venetoclax (*Venclexta*), que es un inhibidor de BCL-2, ha sido aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. La proteína BCL-2 se ha relacionado con la prevención de la muerte celular programada o apoptosis.

Esta variedad de terapias es la responsable de que hoy en día, la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica crónica reciban como tratamiento inicial uno que no está basado en quimioterapias convencionales. El grueso de los pacientes que necesitan ser tratados reciben inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton, solamente o en combinación con anticuerpos monoclonales. Este acercamiento terapéutico es responsable de la disminución en toxicidades y en la mortalidad en el manejo de esta enfermedad.

Leucemia linfoblástica aguda (ALL)

La leucemia linfoblástica aguda es la forma más común de leucemia en niños. En adultos, su incidencia aumenta a medida que aumenta la edad y se asocia a mutaciones que le confieren una alta probabilidad de recaídas.

Esta leucemia en particular tiene afinidad por infiltrar el sistema nervioso central, lo que en ocasiones causa convulsiones y déficits de los nervios craneales.

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda consta de 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento. En la etapa de inducción se provee quimioterapia con la finalidad de alcanzar una remisión o la eliminación de las células de leucemia de la médula. Luego, en la consolidación, se utilizan algunas drogas en dosis mayores y se dan tratamientos intratecales a través de una punción lumbar para eliminar o evitar la infiltración leucémica del sistema nervioso central. En la tercera etapa –de mantenimiento– se utilizan drogas

en dosis menores con la finalidad de disminuir las posibilidades de recaída de la enfermedad.

Históricamente, en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda se ha utilizado una combinación de agentes quimioterapéuticos, tales como metotrexato, citarabina, vincristina, vincristina liposomal, clofarabine, nelarabine, ciclofosfamida, asparaginasa y 6-mercaptopurina. Sin embargo, en años recientes se han desarrollado nuevos medicamentos para el tratamiento de la enfermedad.

Cerca del 25% de los adultos con leucemia linfoblástica aguda poseen la translocación entre los cromosomas 9 y 22 o el cromosoma Filadelfia en las células leucémicas. En este grupo de pacientes, los inhibidores de la tirosina quinasa de BCR-ABL (imatinib, dasatinib) se han utilizado mostrando una disminución en la tasa de recaídas.

Otro medicamento aprobado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda es el blinatumomab (*Blinicyto*). Este es un tipo de medicamento llamado anticuerpo acoplador biespecífico de células T (BiTE). Actúa al dirigir las células T del organismo (parte del sistema inmunitario) para atacar y destruir las células que tienen la proteína CD19 en su superficie (la CD19 se encuentra en la superficie de leucemias de células B).

Otro medicamento para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda es el inotuzumab ozogamicin (*Besponsa*). Este está formado por un anticuerpo contra CD22 combinado con calicheamicina, la cual actúa afectando la unión de la doble hélice del DNA en la célula de leucemia y, por ende, la elimina.

En los últimos años, se ha aprobado el uso de “CAR-T” o “chimeric antigen receptor” en pacientes con leucemia linfocítica aguda que han recaído luego de al menos dos líneas de tratamiento. Este tratamiento consiste en remover los linfocitos T del paciente y modificarlos genéticamente a fin de que puedan reconocer los antígenos de las células de cáncer (en este caso de leucemia) e iniciar una respuesta inmunológica más fuerte y efectiva destruyendo las células malignas. En Puerto Rico, se espera poder ofrecer la terapia de CAR-T en el programa de trasplante del hospital Auxilio Mutuo en los próximos meses.

Leucemia mielógena aguda (AML)

La leucemia mielógena aguda es una de las leucemias más comunes en adultos. La edad promedio al momento de ser diagnosticada es de 68 años. Las leucemias mielógenas agudas son un grupo sumamente heterogéneo de leucemias. De entrada, se debe evaluar el estado funcional del paciente y sus otras condiciones de salud para determinar su tolerancia a la variedad de intensidad de los tratamientos disponibles. Por otro lado, es imperativo describir las anormalidades cromosomales, hallazgos de citometría de flujo y mutaciones (FLT3, IDH1/2, c-Kit, entre otras) a fin de poder diseñar una terapia personalizada para los pacientes, tomando en cuenta las cualidades específicas de sus leucemias.

La presencia de la translocación entre los cromosomas 15 y 17 es diagnóstica de leucemia promielocítica aguda. En esta, la presentación clínica puede incluir el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, que puede ser fatal. Sin embargo, tiene una alta tasa de curación con medicamentos no quimioterapéuticos, tales como el ácido transretinoico, el trióxido de arsénico y el gemtuzumab ozogamicina. El ácido transretinoico y el trióxido de arsénico son agentes de diferenciación. Estos medicamentos ayudan a los blastos (células inmaduras) a madurar hasta convertirse en glóbulos blancos normales. Por ende, no son propiamente agentes citotóxicos como las quimioterapias.

El gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal que se adhiere a la proteína CD33 de las células de leucemia. Este anticuerpo está unido a una toxina llamada calicheamicina. Una vez que el medicamento se une al CD33, la célula internaliza la calicheamicina, (una toxina derivada de la bacteria *Micromonospora echinospora*) y se destruye.

Los pacientes con otros tipos de leucemia mielógena aguda y que poseen un buen estado funcional suelen recibir una combinación de quimioterapia coloquialmente llamada “3 + 7”. En ella se administran 3 días de una antraciclina y 7 días de citosina arabinosa. Sin embargo, en los últimos años, otros medicamentos se han unido al armamentario contra esta enfermedad.

Una de estas nuevas drogas es CPX-371 (Vyxeos), que es una formulación liposomal con una cantidad


fija de la combinación de citarabina y daunorubicina. Este medicamento está indicado para pacientes con un historial previo de malignidades hematológicas (síndromes mielodisplásicos) o para aquellos que han desarrollado su leucemia luego de exponerse a agentes quimioterapéuticos por diagnósticos previos de cáncer (por ejemplo, cáncer de mama).

Para pacientes cuya leucemia posee mutaciones en la proteína FLT3, se administran inhibidores de FLT3 tales como midostaurina (*Rydapt*) u otros inhibidores de FLT3 que se utilizan en escenarios de recaída, tales como el gilteritinib (*Xospata*). Otras mutaciones a evaluar y que están presentes en un 20% de estos pacientes son las de IDH1 y IDH2. Las moléculas de IDH son responsables de silenciar la expresión de genes a través de mecanismos epigenéticos. Existen dos medicamentos aprobados para pacientes con estas mutaciones: enasidenib (*Idhifa*), que es un inhibidor selectivo de IDH2, e ivosidenib (*Tibsoso*), un inhibidor selectivo de IDH1.

Otra aprobación importante es la de venetoclax (*Venclexta*), un inhibidor de BCL-2 en combinación con agentes demetilantes (decitabina, azacitidina) para pacientes con leucemia mielógena aguda que no estén aptos para recibir quimioterapias intensas.

Hay otros medicamentos que actúan sobre mutaciones en la vía de Hedgehog. El glasdegib (*Daurismo*) es un medicamento que actúa sobre una proteína en esta vía y que se puede utilizar con la quimioterapia en personas con leucemia mielógena aguda recién diagnosticada que tienen 75 años o más, o que no están lo suficientemente sanas como para tolerar la quimioterapia fuerte.

Comentario

En los últimos años, se ha descrito la variedad de mutaciones en las leucemias, de forma tal que no existe una terapia uniforme, sino que cada vez se personaliza más el tratamiento. Décadas de investigación científica en las leucemias han servido para identificar nuevas anormalidades genéticas que se han convertido en dianas terapéuticas ofreciendo alternativas variadas de tratamiento para los pacientes de leucemia. De cara al futuro, se debe fomentar la participación en estudios clínicos a fin de acelerar el desarrollo de mejores tratamientos para estas enfermedades. 

Avances en el tratamiento de la leucemia

Alexis M. Cruz Chacón, MD FACP

Hematólogo Oncólogo, especialista en Trasplante de Médula Ósea de pacientes adultos
 Director Médico, Programa de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Auxilio Mutuo
 Sección Hematología y Oncología - Hospital Municipal de San Juan
 Clínica Malignidades Hematológicas, Hospital Centro Comprensivo de Cáncer UPR



Aspectos generales

La leucemia es un tipo de cáncer que afecta las células de la sangre. La sangre está compuesta por distintos tipos de células que se producen en la parte interior de los huesos, conocida como la médula ósea. Cuando una persona es diagnosticada con leucemia, la médula ósea produce células sanguíneas anormales que se multiplican sin control, se introducen en el torrente sanguíneo y viajan por el cuerpo. Esto puede causar síntomas.

Leucemia en Puerto Rico

La leucemia es el segundo cáncer hematológico más común en Puerto Rico. Según las estadísticas más recientes publicadas por el Registro de Cáncer de la Universidad de Puerto Rico, se reportó un total de 2,095 casos de leucemia en la isla durante el periodo entre 2012 y 2016. En promedio, 225 hombres y 194 mujeres fueron diagnosticados anualmente con leucemia. Los municipios con la mayor incidencia de leucemias se encuentran en la región sur de la isla.

Clasificación de las leucemias

Existen dos clases de leucemia en general: crónica y aguda. En una leucemia crónica las células malignas se multiplican lentamente, mientras que en una leucemia aguda lo hacen mucho más rápido.

Una persona puede tener inicialmente una leucemia crónica y esta se puede transformar en leucemia aguda. El tipo de leucemia también depende de la etapa de diferenciación en que se encuentra la célula afectada en el momento de su transformación a una célula maligna. Cuando una leucemia afecta los glóbulos blancos o leucocitos, se conoce como mielóide (leucemia mie-

lógena aguda o leucemia crónica mielógena); y cuando afecta los linfocitos se conoce como linfóide (leucemia linfoblástica aguda o leucemia crónica linfocítica).

Presentación clínica y diagnóstico

Los síntomas más frecuentes de una leucemia están asociados a la disminución en la población de células normales de la sangre e incluyen cansancio o fatiga (glóbulos rojos), sangrado (plaquetas), o infecciones frecuentes (glóbulos blancos). En ocasiones, un paciente puede también presentarse sin síntomas y con un resultado de laboratorio en el cual los conteos de las células de la sangre están anormales.

Para hacer un diagnóstico claro y definitivo de una leucemia es necesario realizar pruebas de sangre y una biopsia de médula ósea. El descubrimiento y caracterización de anomalías citogenéticas y moleculares específicas asociadas a los distintos tipos de leucemia ha ayudado a definir mejor el pronóstico y la supervivencia de estas condiciones. Esto ha permitido desarrollar distintos tipos de sistemas de clasificación y asignación de riesgo asociado a la enfermedad, que nos han ofrecido mejores herramientas para poder tomar decisiones clínicas y terapéuticas de una manera más segura y certera. De igual forma, el descubrimiento de mutaciones específicas asociadas a las distintas leucemias es lo que ha dado paso al desarrollo de nuevas terapias biológicas para el tratamiento de estas.

Tratamiento

Existen distintos tipos de tratamiento para la leucemia. La elección del tratamiento depende del tipo de leucemia, de la edad del paciente, de su condición física y de

otros problemas de salud. Una leucemia aguda requiere un tratamiento inmediato con terapias de mayor intensidad (también conocidas como tratamiento de inducción) que requieren de hospitalización en una unidad especializada. En el caso de una leucemia crónica, a veces el paciente puede ser observado hasta requerir un tratamiento, que es por lo general menos intenso y se ofrece de forma ambulatoria.

La quimioterapia ha sido por muchos años la base del tratamiento de las leucemias. A pesar de ser efectiva, está asociada a una mayor toxicidad y efectos secundarios serios que pueden causar la muerte y que no todos los pacientes pueden tolerar, sobre todo los de edad avanzada. Es por esta razón que existe una gran necesidad de tratamientos que sean efectivos, pero que vayan más dirigidos a la célula maligna, teniendo así un menor efecto adverso en las células normales del cuerpo.

En la última década, la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado varias terapias dirigidas que han resultado ser altamente efectivas para tratar los distintos tipos de leucemia. La gran relevancia e impacto clínico de estos nuevos tratamientos es que los mismos no funcionan como la quimioterapia tradicional. Estas nuevas drogas han ofrecido a los especialistas herramientas adicionales para poder controlar la leucemia y llevar a algunos pacientes a un estado de remisión o a la ausencia de enfermedad, sin causar la toxicidad que acompaña a una quimioterapia tradicional.

Los tratamientos conocidos como agentes biológicos o terapias dirigidas tienen la capacidad de atacar moléculas y mutaciones específicas de las que dependen las células cancerosas para sobrevivir. Este mecanismo de acción hace que sean más dirigidos a la célula maligna y causen menos daño a las células normales en el paciente, lo que resulta en menor toxicidad y mayor tolerancia.

El campo de la inmunoterapia y de la terapia celular es uno que también ha tenido un gran impacto en el tratamiento de la leucemia aguda en la última década. Actualmente se realizan múltiples estudios clínicos para definir el rol de la inmunoterapia en el tratamien-

to de leucemia, y los resultados son muy prometedores. Algunas de las drogas de inmunoterapia que ya están aprobadas son los inmunoconjugados y los anticuerpos bi-específicos (también conocidos como BiTE).

Leucemia mielógena aguda (AML)	Venetoclax (<i>Venclexta</i>)	Inhibidor de Bcl-2
	Midostaurin (<i>Rydapt</i>) Gilteritinib (<i>Xospata</i>)	Inhibidor de mutación FLT3
	Ivosidenib (<i>Tibsovo</i>)	Inhibidor de mutación IDH-1
	Enasidenib (<i>Idhifa</i>)	Inhibidor de mutación IDH-2
	Glasdegib (<i>Daurismo</i>)	Inhibidor de Hedgehog pathway
	Gentuzumab oxogamycin (<i>Mylotarg</i>)	Inmunoconjugado contra CD33
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	Blinatumomab (<i>Blincyto</i>)	Anticuerpo bi-específico contra CD19
	inotuzumab ozogamycin (<i>Besponsa</i>)	Inmunoconjugado contra CD22
Leucemia linfocítica crónica (CLL)	Ibrutinib (<i>Imbruvica</i>)	Inhibidor de Bruton Tirosine Kinase (BTK)
	Venetoclax (<i>Venclexta</i>)	Inhibidor de Bcl-2

El tratamiento conocido como CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T-Cells*) es un tipo de terapia celular en el que linfocitos o células T son extraídos del paciente y modificados en el laboratorio para que ataquen células cancerosas más efectivamente. Para esto, a través de la biotecnología se les añade a los linfocitos T el gen para expresar un receptor especial que se une a una proteína

específica de las células cancerosas del paciente. A este receptor especial se le conoce como receptor de antígeno quimérico o CAR (del inglés "*chimeric antigen receptor*"). Grandes cantidades de células T con CAR se producen en el laboratorio y luego se administran al paciente mediante infusión. Tisagenlecleucel (*Kymriah*) es una terapia CAR-T que ha demostrado resultados prometedores en pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL) y está actualmente aprobada por FDA.

el manejo especializado y multidisciplinario que requieren ante la severidad de las posibles complicaciones. A diferencia de estos casos agudos, la gran mayoría de los pacientes con leucemia crónica son evaluados por los oncólogos de la isla y reciben tratamiento de forma ambulatoria de ser necesario.

A pesar de los nuevos tratamientos, un gran número de pacientes con leucemia, en especial los de leucemia aguda catalogados como de alto riesgo, requieren de la realización de un trasplante de médula ósea alogénico para poder curar su enfermedad. En este tratamiento se eliminan las células de la médula ósea del paciente utilizando una quimioterapia de alta intensidad y se reemplazan utilizando células madre de un donante que debe ser compatible con el paciente. Este tipo de trasplante se realiza en nuestra isla, lo que ha maximizado las opciones de tratamiento para nuestros pacientes adultos con leucemia aguda. La mayoría de estos trasplantes se han realizado a pacientes de leucemia aguda.



Comentario

Pese al sólido avance que se ha dado en el tratamiento de la leucemia en la última década, es importante fomentar el desarrollo de estudios clínicos para nuestros pacientes en Puerto Rico, en especial para aquellos que no responden a los tratamientos disponibles. Todas las terapias emergentes surgieron gracias a este tipo de investigaciones.

Tratamiento en Puerto Rico

En Puerto Rico, la mayor parte de los pacientes adultos con leucemia aguda son referidos al Centro Médico de Puerto Rico para recibir tratamiento en el Hospital Municipal de San Juan o en el Hospital Universitario de Adultos. Estas son las dos instituciones hospitalarias en la isla que cuentan con el equipo de trabajo y las unidades especializadas para proveer a estos pacientes

Leucemia mieloide aguda: Nuevas alternativas de tratamiento y una mayor esperanza de vida

Edgardo L. Santiago Guzmán, MD

Hematólogo-Oncólogo
Catedrático Auxiliar, Escuela de Medicina,
Universidad de Puerto Rico
New Horizons Hematology & Oncology Group
Hospital del Maestro Suite 2002



La leucemia mieloide aguda (LMA) es una malignidad de la sangre que se origina en la médula ósea. En condiciones normales, la médula ósea produce unas células denominadas mieloblastos que, tras madurar, se convierten en granulocitos. Los granulocitos juegan un rol sumamente importante en la defensa del organismo contra las infecciones. En la LMA, los mieloblastos pierden la capacidad de maduración causando una proliferación anormal y desproporcionada de estas células en la médula ósea. Este incremento de mieloblastos interfiere con la producción de células normales de la sangre, tales como los glóbulos blancos, la hemoglobina y las plaquetas.

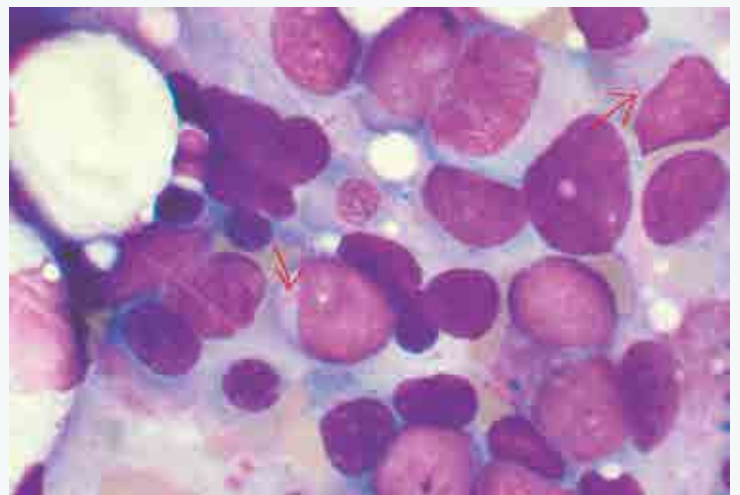
La LMA es la leucemia aguda más común en adultos, siendo los 67 años la edad promedio al diagnóstico. La LMA es un poco más común en los hombres, pero el riesgo promedio de por vida para ambos sexos es del 0.5 al 1%. En general, con los tratamientos convencionales, la probabilidad de estar vivo a 5 años del diagnóstico es del 35%. Si la LMA no es tratada con prontitud, la mortalidad ocurre en el 100% de los casos.

El intervalo entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico es habitualmente inferior a 3 meses debido al carácter agudo de la enfermedad. Los síntomas de los pacientes con LMA son consecuencia del *déficit de glóbulos rojos* (sensación de cansancio, debilidad, mareos, palidez); del *déficit de plaquetas* (hematomas, hemorragias de encías, nasales o de cualquier

otro foco); y del *déficit de granulocitos* (fiebre e infecciones). En ocasiones, puede observarse el crecimiento de los ganglios linfáticos, del hígado o del bazo.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la LMA, se requieren estudios básicos en sangre periférica y de la médula ósea (más del 20% de mieloblastos, excepto en alteraciones citogenéticas de buen pronóstico). Además, se deben realizar estudios citogenéticos (para detectar anomalías cromosómicas) y moleculares (para detectar alteraciones génicas), fundamentales para tipificar y clasificar la enfermedad.



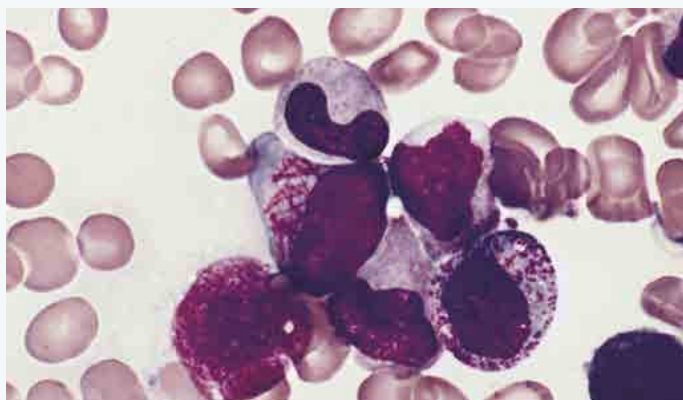
Aspirado de médula ósea en leucemia mieloide aguda. Algunos blastos muestran cuerpos o bastones de Auer (CC2.0VashiDonsk).

La mayoría de las alteraciones en los cromosomas o genes relacionados con la LMA se adquieren durante la vida de la persona en lugar de heredarse antes del nacimiento. Algunas de estas alteraciones pueden obedecer a causas externas, como la exposición a radiaciones o a productos químicos, pero en la mayoría de los casos no están claras las razones por las que suceden. Muchas de estas anomalías génicas probablemente son eventos al azar que ocurren en el interior de una célula, sin que haya una causa externa. Estos parecen ocurrir con mayor frecuencia a medida en que envejecemos, lo que podría ayudar a explicar por qué la LMA usualmente se presenta en personas de edad avanzada.

Clasificación

La LMA se clasifica según las alteraciones cromosómicas o génicas encontradas al realizar el diagnóstico. Esta clasificación es de suma importancia ya que permite determinar el pronóstico y, de esta manera, elegir el tratamiento más efectivo para cada caso.

Las LMA con translocación entre los cromosomas 8 y 21, la inversión en el cromosoma 16 y la translocación entre los cromosomas 15 y 17 son categorizadas como leucemias con buen pronóstico. La LMA t(15;17) por lo general cuenta con una alta probabilidad de cura y su tratamiento suele ser diferente al de los otros tipos de LMA. Por el contrario, las leucemias que posean mayor o igual a 3 anomalías cromosómicas, deleción en alguno de los brazos del cromosoma 5 o 7 son denominadas leucemias de pobre pronóstico por su gran probabilidad de resistencia al tratamiento y su alta tasa de recaídas.



Células de Faggot en LMA-M3 (muestra de médula ósea en paciente con leucemia promielocítica hipergranular). Una célula de Faggot con otras de Auer (tinción Wright-Giemsa).

Uno de cada tres pacientes con diagnóstico de LMA tendrá una citogenética normal (sin alteraciones a nivel de los cromosomas).

En estos casos, la condición es causada por alteraciones a nivel de algunos genes como:

- NPM1 (buen pronóstico);
- FLT3 (pobre pronóstico, incidencia del 30%);
- DNMT3A (pobre pronóstico);
- CEBPA (buen pronóstico);
- IDH1 (pobre pronóstico, incidencia del 6-10%); y
- IDH2 (pobre pronóstico, incidencia del 12%).

Las proteínas codificadas a partir de estos genes tienen diferentes funciones en la célula, pero la mayoría de ellas están involucradas en la regulación de procesos como el crecimiento, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia celular.

En ocasiones, la LMA es la etapa final de alguna enfermedad hematológica, como los síndromes mielodisplásicos o los síndromes mieloproliferativos crónicos. También puede ser causada por tratamientos previos con quimioterapia y/o radioterapia que fueron implementados para tratar otra malignidad previa. Ambas etiologías están asociadas a pobre pronóstico.

Opciones terapéuticas

Inducción

La inducción con quimioterapia intravenosa es la primera fase del tratamiento y está dirigida a deshacerse de tantas células leucémicas como sea posible. La intensidad del tratamiento puede depender de la edad de la persona, de las comorbilidades y del estado funcional. Los especialistas suelen administrar la quimioterapia más intensa a personas menores de 60 años, pero algunos pacientes de edad avanzada con buena salud pueden beneficiarse de un tratamiento similar.

El régimen comúnmente utilizado para la inducción se conoce como 7 + 3. Este consiste en administrar citarabina continuamente por 7 días junto a infusiones cortas de antraciclina (daunorubicina o idarubicina)

cada uno de los primeros 3 días. En agosto de 2017, se aprobó para la inducción un medicamento que contiene una dosis fija y liposomal de daunorubicina con citarabina (*Vyxeos*) al demostrar una supervivencia global estadísticamente significativa en pacientes con leucemias secundarias a tratamientos previos con quimioterapia o cuando la leucemia fue causada por la progresión de un síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo crónico.

A consecuencia de la inducción, los pacientes desarrollan contajes de células sanguíneas peligrosamente bajos necesitando por eso antibióticos y transfusiones de productos sanguíneos por cerca de un mes. Se estima que la probabilidad de muerte debido a complicaciones durante la inducción es entre un 3 a un 5%.

Se considera que una inducción ha sido exitosa cuando se logra una remisión completa (< 5% de mieloblastos en la médula ósea y contajes normales en el hemograma). Las tasas de remisiones completas luego de una inducción rondan entre un 60 y un 80%.

Consolidación

Luego de alcanzar una remisión completa, se administra un tratamiento adicional llamado consolidación, para ayudar a prevenir una recaída (recurrencia). La citarabina en altas dosis es el agente de quimioterapia comúnmente utilizado para la consolidación. El trasplante de médula ósea alogénico debe implementarse como consolidación en las leucemias categorizadas como de pobre pronóstico al momento del diagnóstico. El trasplante de médula ósea también debe ser el tratamiento de elección en pacientes con LMA en recaída, luego de haber alcanzado una segunda remisión completa.

En septiembre de 2020 se aprobó el mantenimiento con azacitidina oral en pacientes que recibieron terapia de inducción y lograron una primera remisión completa pero por alguna razón ya no son candidatos a seguir recibiendo tratamientos agresivos con intento curativo tales como una consolidación con terapia citotóxica o trasplante de médula ósea.

En los últimos años, el tratamiento convencional de LMA ha evolucionado y gracias a nuevos estudios se

han aprobado medicamentos que actúan directamente en alteraciones génicas específicas. Entre estos medicamentos están los siguientes:

Inhibidores de FLT3

La midostaurina (*Rydapt*) se aprobó en abril de 2017 para administrarse en combinación con quimioterapia en pacientes de LMA con la mutación FLT3 que no habían recibido tratamientos previos. En un estudio clínico, mejoraron significativamente la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos, disminuyendo así la probabilidad de muerte en un 22%. Otros inhibidores de FLT3 que han demostrado eficacia luego de recaída o en LMA refractarias (inhabilidad para alcanzar remisión) son quizartinib, crenolanib y gilteritinib.

Inhibidores de IDH

Los inhibidores de IDH pueden ayudar a las células de leucemia a madurar a células sanguíneas normales. Algunos de estos medicamentos son el enasidenib (*Idhifa*) y el ivosidenib (*Tibsoso*). El enasidenib es un inhibidor selectivo de IDH 2 y fue aprobado en agosto de 2017 al demostrar una tasa de respuesta objetiva de un 40.3% y una supervivencia global media de 9.3 meses en pacientes en recaída y/o refractarios a tratamientos previos. El ivosidenib es un inhibidor selectivo de IDH 1 y fue aprobado en julio de 2018, ya que demostró una tasa de respuesta objetiva de 41.6% y una tasa de respuestas completas del 21% en pacientes en recaída y/o refractarios a tratamientos previos. Ambos medicamentos también se encuentran aprobados como primera línea en pacientes con mutaciones específicas en IDH que no son candidatos a tratamiento intenso.

Anticuerpos monoclonales

Estos están diseñados para atacar objetivos específicos que se encuentran en la superficie de las células malignas. La ozogamicina gemtuzumab (*Mylotarg*) es un anticuerpo monoclonal dirigido a atacar las células de leucemia positivas para CD33. Este medicamento fue aprobado en septiembre de 2017 en combinación con quimioterapia para pacientes que no habían sido previamente tratados y como monoterapia en aquellos en recaída o enfermedad refractaria.

Inhibidores de BCL-2


El venetoclax (*Venclexta*) ha sido uno de los medicamentos más comentados durante los últimos años para diversos tipos de malignidades hematológicas. Obtuvo una aprobación acelerada en noviembre de 2018 para utilizarlo en combinación con azacitidina, decitabine o bajas dosis de citarabina en pacientes con LMA que no habían sido previamente tratados, mayores de 75 años o en aquellos que, por sus comorbilidades, se excluyeron de recibir una inducción agresiva con quimioterapia. La combinación de venetoclax con decitabina alcanzó una tasa de respuestas completas de un 54% y una tasa de respuesta objetiva de un 75%. Sin duda alguna, la aprobación de este régimen ha revolucionado el tratamiento de LMA, ya que gran parte de los pacientes diagnosticados con esta condición no están aptos para tolerar una inducción con quimioterapia.

Otros tratamientos

Otras terapias muy prometedoras que aún se encuentran bajo investigación están destinadas a que el sistema inmunológico del paciente sea el responsable de combatir la leucemia. Entre estas, se encuentran los inhibidores de los puntos de cotejo del sistema inmunológico y las terapias de células T (juegan un rol crucial en el sistema inmunológico) con CAR (receptores quiméricos de antígenos). Los inhibidores de los puntos de cotejo se encargan de impedir que el sistema inmunológico sea inactivado por el tumor para que, de esta manera, este sea atacado constantemente.

Por otro lado, en la terapia de células T con CAR se extraen las células T de la sangre del paciente y luego se alteran en el laboratorio para que tengan sustancias específicas que les permitirán identificar y adherirse a las células de la leucemia para su destrucción. Como último paso, estas células T manipuladas se infunden de regreso en la sangre del paciente para que puedan ejecutar su misión.

Comentario

En los últimos años, el tratamiento para la LMA ha dado un paso gigante y se vislumbra que los agentes que están bajo investigación tengan resultados alentadores, para así aportar significativamente en el control y la posible cura de esta temible y mortal condición. 

Referencias

1. Masarova L, Kantarjian H, Garcia-Mannero G, Ravandi F, Sharma P, Daver N. Harnessing the Immune System Against Leukemia: Monoclonal Antibodies and Checkpoint Strategies for AML. *Adv Exp Med Biol.* 2017;995:73-95. doi: 10.1007/978-3-319-53156-4_4. PMID: 28321813 Review.
2. Tiong IS, Wei AH. New drugs creating new challenges in acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 2019 Dec;58(12):903-914. doi: 10.1002/gcc.22750. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30861214 Review.
3. Bazinet A, Assouline S. A review of FDA-approved acute myeloid leukemia therapies beyond '7 + 3'. *Expert Rev Hematol.* 2021 Feb;14(2):185-197. doi: 10.1080/17474086.2021.1875814. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33430671
4. Venugopal S, Daver N, Ravandi F. An Update on the Clinical Evaluation of Antibody-Based Therapeutics in Acute Myeloid Leukemia. *Venugopal S, Daver N, Ravandi F. Curr Hematol Malig Rep.* 2021 Feb;16(1):89-96. doi: 10.1007/s11899-021-00612-w. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33630233 Review.
5. Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017 Mar;18(3):17. doi: 10.1007/s11864-017-0456-2. PMID: 28286924 Review.

Entrevista al Dr. Fernando Cabanillas:

“Los importantes avances en el tratamiento de leucemias han llevado a un aumento significativo en la sobrevida de los pacientes.”

El Dr. Fernando Cabanillas, destacado hematólogo-oncólogo puertorriqueño, reconocido internacionalmente y que cuenta con una gran experiencia clínica y en investigación en oncología, nos ofrece en esta oportunidad sus valiosas opiniones sobre algunos problemas relacionados con las leucemias, en particular vinculadas a las leucemias linfocíticas crónicas.

¿Qué tipo de leucemias ve usted con mayor frecuencia en su práctica profesional?

El término *leucemia* es muy amplio. Hay varios tipos y, en base a su velocidad de desarrollo, estas se dividen en leucemias agudas y en leucemias crónicas; las crónicas son básicamente de tres tipos y los pacientes que yo manejo con mayor frecuencia son los que tienen leucemia linfocítica crónica (CLL).

Habiendo tenido la oportunidad de ver a pacientes con leucemia linfocítica crónica desde hace muchos años, ¿ha habido una evolución en el tratamiento?

Efectivamente, en este tipo de leucemia ha habido un avance inmenso en los últimos años. Puedo decir básicamente que antes no disponíamos de un tratamiento que fuera realmente efectivo; el tratamiento que más se usaba era clorambucil (*Leukeran*) con prednisona y con esa opción solo se podían lograr remisiones que –por lo general– eran relativamente cortas.



¿Cuándo se hace recomendable iniciar el tratamiento para la CLL?

Desde hace unos años se han descubierto una serie de medicamentos que se están utilizando para poder tratar a este grupo de pacientes, ya sea de entrada, cuando recién se diagnóstica la enfermedad o, más adelante, cuando durante la evolución se hace necesaria la opción de dar un tratamiento.

Esto último ocurre porque los pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) no necesariamente se tratan desde el inicio; en muchos casos, al comienzo de la enfermedad solamente se observa a estos pacientes sin dar un tratamiento hasta que, eventualmente, se llegue a ver en los análisis de sangre que bajan las plaquetas o la hemoglobina. Cuando esto ocurre, sí se hace necesario iniciar un tratamiento. También hay casos en los que aparecen adenopatías muy prominentes y en esos pacientes también se requiere empezar un tratamiento.

¿Cuáles son las nuevas alternativas terapéuticas que se dispone en la actualidad?

En el tratamiento moderno se están usando combinaciones de dos y hasta de tres medicamentos. La primera droga biológica que empezó a funcionar bien para la CLL fue el ibrutinib. Esta sustancia lo que hace es inhibir las señales que entran por la superficie de la célula a través del receptor de células B (*B cell receptor*) y, de allí, empieza a disparar por un sendero de señales logrando así que la célula se divida. Ahora bien, se trata de una medicina que es un inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton (*BTKI* o *Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor*) que sabemos que, cuando hay actividad en el sendero de señales, es capaz de interrumpir esas señales y causar que la célula muera.

Posteriormente, se han descubierto otras sustancias que son bastante parecidas entre ellas, como acalabrutinib, que tiene la misma actividad que ibrutinib con la ventaja de que produce fibrilación atrial con bastante menor frecuencia que el ibrutinib. La fibrilación atrial se produce en un 15% de los casos que son tratados con ibrutinib y este porcentaje es mucho menor cuando utilizamos el análogo acalabrutinib.

Con las investigaciones y el desarrollo se añadió a estos fármacos la opción de utilizar venetoclax en los pacientes con CLL, lo que es un avance bastante importante. Este producto es un inhibidor de BCL-2 (proteína 2 de linfoma/leucemia de células B), que es un antiapoptótico que evita que las células mueran. Por lo tanto, las células no proliferen más rápido que las células normales, pero las células que tienen expresión de BCL-2 mueren y se acumulan en el cuerpo; esto es lo que pasa mayormente en los casos con leucemia linfocítica crónica. Esta medicina nueva –venetoclax– inhibe el BCL-2 y, en muchos casos, la muerte celular puede ser tan rápida que en cuestión de pocas horas se ve su efecto. Por otro lado, este efecto es tan dramático que puede llegar a producir lo que llamamos el síndrome de lisis tumoral, que puede llevar a un fallo renal por un exceso de ácido úrico que hace que se tapen los riñones, produciéndose también hiperkalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia. Por eso, hay que ser muy cauteloso con este tratamiento y hacerlo con precauciones y con mucho cuidado.

Sin embargo, por lo general ya sabemos quiénes son los pacientes que pueden desarrollar este síndrome de lisis tumoral: suele tratarse de pacientes con conteo muy alto de leucocitos –sobre 50 mil– o que tienen alguna adenopatía muy prominente.

En estos casos, podemos adelantarnos y empezar la terapia con algún otro fármaco como ibrutinib entre otros, incluyendo rituxán, los que ayudan a bajar los conteos, pero no en forma tan drástica como con venetoclax, y una vez que tengamos los conteos por debajo de 50 mil, pues entonces podemos añadir venetoclax.

En algunos casos se puede considerar dar hasta tres medicinas, que no es el *standard of care* ahora mismo, pero es una opción.

¿Estos avances pueden llevar a una curación de los pacientes?

Todos estos avances han cambiado tanto el panorama que ahora tratamos de usar tratamientos buscando lograr la ausencia de enfermedad mínima residual. Para confirmar esto, utilizando una citometría de flujo bien

sofisticada que es capaz de detectar hasta 10^{-5} , se busca detectar una célula maligna en 10^{-5} células normales, o sea detectar una célula de 100 mil básicamente. Y cuando se hace un estudio de médula ósea, se espera que en ese momento no exista enfermedad mínima residual. Cuando se alcanza esa meta, el resultado es excelente y la sobrevida es mucho más larga que lo que se podía lograr antes, e inclusive ya se está empezando a considerar la posibilidad de que quizás se puedan curar a muchos de estos pacientes, sin que lleguen a morir. En este campo hemos podido aprender muchísimo y lo seguimos haciendo continuamente.

¿Hay factores predictivos que se puedan destacar o considerar en estos pacientes al hacer el diagnóstico o antes de iniciar el tratamiento?

Los factores predictivos más importantes son mayormente la ausencia de hipermutaciones de las inmunoglobulinas pesadas. En ese sentido, es favorable cuando ellas están mutadas. En esos pacientes hay que estar pendientes de esto, ya que si no tienen las hipermutaciones de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, pueden evolucionar en forma menos favorable. Eso indica que a estos pacientes hay que seguirlos más de cerca. Además, si no tienen hipermutaciones en las cadenas de inmunoglobulinas y también tienen mutación del gen p53, pueden tener inclusive un curso clínico menos favorable. Esto es importantísimo. De hecho, estos pacientes no deben recibir tratamiento con quimioterapia citotóxica porque son resistentes a ella por la presencia del gen p53.

La terapia citotóxica que se usaba antes –que era una combinación de fludarabina con cituxán y con rituxán– hoy no se utiliza tanto porque usualmente los pacientes no toleran tan bien la fludarabina cuando son mayores de 65 años, pero los menores de 60 años a veces sí siguen usando esa combinación, siempre y cuando no tengan la mutación de gen p53. Además, también se continúa usando porque en MD Anderson, que es donde se originó y desarrolló este tratamiento hace ya más de 20 años, hay un grupo importante de pacientes que se tratan con esa combinación y, de aquellos con menos de 60 años, más de la mitad

se han podido curar y se han mantenido en remisión por más de 20 años.

El tema genético de la mutación p53 se viene manejando desde hace aproximadamente una década. Y como se ha mencionado, es bien importante para definir el pronóstico en pacientes con CLL, que es la forma de leucemia más común en adultos de edad mediana, o sea de 50 años para arriba.

Luego de haber tenido la oportunidad de cuidar y tratar a muchos pacientes con leucemia por varias décadas, ¿cómo vislumbra el futuro?

Ciertamente, empecé a ver en forma más intensa a estos pacientes durante mi especialización y también cuando estaba en Houston desde mediados de la década de 1970. En aquellos tiempos no disponíamos de todos estos avances y es poco lo que se les podía ofrecer a los pacientes. Todos estos grandes avances surgieron en los últimos años en que se ha iniciado el gran cambio en el tratamiento de la leucemia. Los avances en el tratamiento con terapias biológicas son muy importantes. Esto ha permitido que la sobrevida de estos pacientes haya aumentado en forma muy significativa.

No hay duda de que el futuro es muy promisorio y de que se va a continuar progresando en este campo. Muy probablemente se van a seguir integrando nuevos fármacos –algunos de ellos ya en estudio– para continuar ayudando cada vez mejor a nuestros pacientes. 