

# Leucemia y el papel del cromosoma Filadelfia

## ACERCA DE LA LEUCEMIA

En términos generales, se suele hablar de la leucemia como si se tratase de una sola enfermedad, pero, de hecho, hay diferentes tipos de leucemia. Los cuatro tipos principales son<sup>1</sup>:

- **Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**
- Leucemia mieloide aguda (LMA)
- Leucemia linfática crónica (LLC)
- **Leucemia mieloide crónica (LMC)**

Cada una de estas enfermedades tiene sus propias características<sup>1</sup>. Sin embargo, la LMC y un tipo específico de LLA, conocido como Filadelfia positivo (Ph+), comparten un marcador biológico similar, el cromosoma Filadelfia (Ph). Este marcador es en realidad una anomalía cromosómica y constituye una característica genética de la LMC y de la LLA Ph+<sup>2</sup>.

## El papel del cromosoma Ph en la LMC y la LLA

El cromosoma Filadelfia se forma cuando el cromosoma 9 (el gen ABL) y el cromosoma 22 (el gen BCR) intercambian por error parte de su material genético durante el proceso de división de la célula<sup>3</sup>. Este proceso, conocido como 'traslocación', crea un nuevo gen de fusión llamado BCR-ABL.



*Translocación de los cromosomas 9 y 22*

El gen BCR-ABL codifica una proteína anómala denominada tirosincinasa<sup>3</sup>, la cual desencadena la proliferación celular descontrolada. Este mecanismo desempeña un papel muy importante en la aparición de células leucémicas.

- Más del 95% de las personas con LMC dan positivo para el cromosoma Filadelfia (son Ph+)<sup>2</sup>
- Más de un 30% de los adultos con LLA son Ph+<sup>4</sup>

Se pueden realizar pruebas para detectar la presencia del cromosoma Ph+, lo que ayuda a seleccionar el tratamiento más apropiado. La realización de pruebas posteriores al tratamiento es

igualmente importante, porque si quedan algunas células con el cromosoma Filadelfia, existe la posibilidad de que la enfermedad reaparezca.

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

### ¿Qué es la LMC?

La leucemia mieloide crónica es un cáncer de la sangre y la médula ósea de lenta progresión<sup>1</sup>.

Los síntomas de esta enfermedad son:

- Falta de energía
- Pérdida de peso sin causa aparente
- Sudoración nocturna
- Fiebre
- Dolor y/o sensación de plenitud en el lado izquierdo del abdomen.

Aunque las causas exactas de la aparición de la LMC no se conocen, sí se sabe que la edad, el sexo (es ligeramente más común en hombres) y la exposición a radiaciones y a un componente químico llamado benceno son factores de riesgo<sup>5</sup>.

### Incidencia y prevalencia de la LMC

La LMC representa el 15% de todas las leucemias<sup>6</sup>.

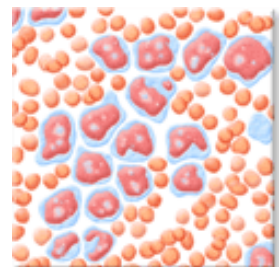
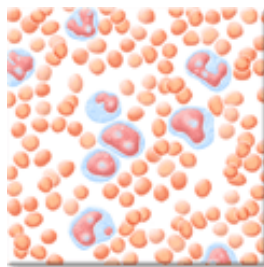
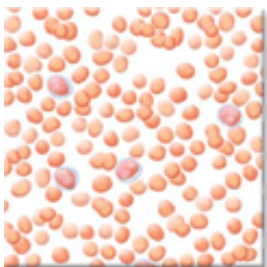
- Debido al envejecimiento de la población, la incidencia de este tipo de leucemia está creciendo
- Además, la introducción de nuevos tratamientos, específicamente los agentes dirigidos contra dianas terapéuticas conocidos como inhibidores de la tirosinasa, la dinámica de esta enfermedad ha cambiado, contribuyendo a un aumento de la prevalencia

### Las tres fases de la LMC

La leucemia mieloide crónica evoluciona a través de tres etapas definidas por el grado de extensión de la enfermedad<sup>1</sup>.

- La extensión de la enfermedad se determina mediante el número de glóbulos blancos inmaduros (blastos).

Las fases de la LMC son:

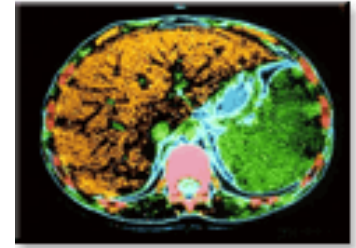


**Fase crónica:** aparece cuando hay menos de un 6% de blastos en la sangre y en la médula ósea<sup>1</sup>.

**Fase acelerada:** cuando hay entre un 6 y un 30 por ciento de células inmaduras en la sangre y en la médula ósea<sup>1</sup>.

**Crisis blástica:** se produce cuando hay un 30% o más de blastos en la sangre y en la médula ósea<sup>1</sup>.

En la mayoría de los casos, la enfermedad puede desembocar en la crisis blástica en un plazo de entre 4 y 6 años desde el momento del diagnóstico e inicio del tratamiento. En un pequeño porcentaje de los pacientes, la fase crónica puede durar más de 10 años antes de que progrese a la siguiente fase. Un paciente en crisis blástica tiene recuentos de leucocitos muy altos, lo que provoca inflamación en el bazo y el hígado, así como sensación de cansancio y fiebre<sup>1</sup>.



### Diagnóstico

El diagnóstico habitualmente se produce durante la fase crónica. Para detectar y diagnosticar la LMC se emplean diferentes métodos que permiten analizar la sangre y la médula ósea. Entre estos figuran:

- **Examen físico e historia clínica:** permite buscar síntomas de la enfermedad, como el agrandamiento del bazo.
- **Recuento completo de células sanguíneas** para conocer el número de glóbulos rojos, blancos y plaquetas.
- **Biopsia de la médula ósea:** en ella parte de la médula ósea es extraída y analizada para buscar células anormales.
- **Análisis citogenética:** en el que una muestra de sangre o de médula ósea es examinada en laboratorio para buscar alteraciones cromosómicas, como la presencia del cromosoma Filadelfia.

### Tratamiento

El tratamiento de la LMC está dirigido actualmente a reducir el número de células leucémicas presentes en la médula ósea, lo que puede conducir a la remisión (cuando no se pueden detectar células leucémicas) o un buen control de los síntomas de la enfermedad.

Hasta hace poco, las opciones de tratamiento eran principalmente la quimioterapia, el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), una forma sintética de una proteína producida de forma natural por el cuerpo, y el trasplante de médula ósea o de células madre en los casos adecuados.

Las terapias dirigidas contra dianas moleculares, específicamente los inhibidores de la tirosinasa, constituyen en la actualidad la principal opción para el tratamiento de la LMC y son una importante alternativa al trasplante.

En algunos pacientes, el tratamiento estándar actual (imatinib mesilato) no obtiene la eficacia deseada (resistencia primaria) o puede dejar de ser eficaz con el tiempo (resistencia secundaria). Además, algunos pacientes pueden verse obligados a dejar el tratamiento debido a los efectos secundarios de la medicación<sup>7-9</sup> (intolerancia al tratamiento).

- A pesar de que la supervivencia de los pacientes con LMC ha aumentado en los últimos cinco años, los últimos datos disponibles indican que entre un 25 y un 92 por ciento de los pacientes desarrollan resistencia a imatinib mesilato, dependiendo de la fase en que se encuentre su enfermedad<sup>7</sup>.
- El abandono del tratamiento por intolerancia es un problema grave para los pacientes cuando tienen muy pocas alternativas terapéuticas<sup>9</sup>.

Hasta ahora, los pacientes con LMC cuya enfermedad se había vuelto resistente a las terapias existentes, incluyendo imatinib mesilato, o tenían problemas de tolerancia a la medicación, disponían de muy pocas opciones terapéuticas.

SPRYCEL® (dasatinib) recibió la aprobación de las autoridades sanitarias de la Unión Europea en noviembre de 2006, tras un proceso rápido de revisión, para su uso en pacientes con LMC resistentes o intolerantes a los tratamientos previos. Tras su aprobación en 2006, Sprycel se convirtió en el primer avance significativo en el tratamiento de la LMC en los últimos cinco años, desde que imatinib fue aprobado en 2001. Actualmente Sprycel está autorizado en más de **62 países** de todo el mundo.

En agosto de 2007 la Unión Europea aprobó una nueva dosis inicial de 100 mg una vez al día en pacientes con LMC en fase crónica resistentes o intolerantes a imatinib. La nueva dosis de inicio ofrece a esta población de pacientes una mejor tolerabilidad del fármaco sin comprometer la eficacia que el esquema de dos dosis de 70 mg al día aprobado originalmente<sup>10,11</sup>.

En junio de 2010 se presentaron los resultados del estudio DASISION en el XV Congreso de la Sociedad Europea de Hematología (EHA). En dicho estudio se comparó la eficacia y seguridad de dasatinib e imatinib en primera línea terapéutica. La administración de Sprycel (100 mg una vez al día) dio como resultado tasas de respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor más altas y rápidas que imatinib<sup>12</sup>.

### **Intolerancia cruzada**

En el tratamiento de la LMC, la intolerancia cruzada se refiere a una situación en la que un paciente que se ha convertido en intolerante a la terapia de primera línea (debido a los efectos adversos) experimenta los mismos efectos con el tratamiento de segunda línea.

La intolerancia cruzada es una preocupación muy importante para los hematólogos que tratan a pacientes con LMC, ya que podría suponer un grave obstáculo para el tratamiento eficaz de pacientes intolerantes a imatinib.

- SPRYCEL es un inhibidor de la tirosincinasa Bcr-Abl que es estructuralmente diferente de imatinib y nilotinib \* (los cuales poseen una estructura química similar). Un estudio que se presentó en el XIII Congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA) indica que no hay evidencias de intolerancia cruzada entre imatinib y SPRYCEL, lo que sugiere que los pacientes con intolerancia a imatinib pueden ser tratados con éxito con SPRYCEL sin el riesgo de experimentar efectos adversos similares<sup>13</sup>.

*\*Nilotinib fue aprobado en la UE en noviembre de 2007 para el tratamiento de adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes a los tratamientos previos.*

## LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

### ¿Qué es la LLA?

La LLA es una leucemia de rápida progresión que se inicia cuando un tipo de glóbulos blancos, los linfocitos, se transforman dentro de la médula ósea en células malignas. Estas células malignas se multiplican rápidamente y se acumulan en la médula ósea, lo que impide la formación de células sanguíneas normales y provocan una producción insuficiente de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. La LLA Ph+ es un tipo específico de esta leucemia.

Los principales síntomas de la LLA están causados por el número cada vez mayor de blastos en la sangre, lo que reduce el número de células sanguíneas sanas. Entre los síntomas figuran:

- Problemas de sangrado por falta de plaquetas.
  - Pueden aparecer cardenales sin causa aparente, así como periodo abundante en las mujeres y sangrado de las encías o la nariz.
- Sensación de cansancio e incluso falta de aliento ante el menor.
- Palidez.
  - Se puede deber a la anemia causada por la falta de glóbulos rojos.
- Dolor en las articulaciones y los huesos.
  - Los huesos se ven afectados por las células leucémicas.
- Sensación de malestar y debilidad, a veces acompañada de dolor en la garganta o en la boca.
- Padecer varias infecciones una tras otra, provocadas por la falta de glóbulos blancos sanos.

Los síntomas de la LLA pueden aparecer rápidamente, en pocas semanas, y el tratamiento debe administrarse lo antes posible. Puede darse el caso de que un paciente no padezca ninguno de estos síntomas y la enfermedad se diagnostique durante un análisis de sangre rutinario.

La causa de la LLA en la mayoría de los casos no se conoce, pero existen ciertos factores ambientales y genéticos que aumentan el riesgo de padecerla<sup>4</sup>.

- **Factores ambientales** – exposición a altas dosis de radiación, habitar cerca de centros industriales y tabaquismo.
- **Factores genéticos** – Síndrome de Down y enfermedades hereditarias caracterizadas por una excesiva fragilidad de los cromosomas (por ejemplo, la enfermedad de Fanconi).

### **Incidencia y prevalencia**

La LLA representa hasta el 20% de todas las leucemias<sup>4</sup>. LLA Ph+ supone entre el 20 y el 40 por ciento de todos los casos de LLA en adultos<sup>10</sup>.

- Al igual que sucede en la LMC, la incidencia de la LLA Ph+ está aumentando debido al envejecimiento de la población.
- También en esta enfermedad, la aparición de nuevos tratamientos ha alterado su dinámica, provocando un incremento de la prevalencia.

### **Diagnóstico**

Dado que los síntomas de la LLA son a menudo difusos, el diagnóstico se basa en el examen físico, la historia del paciente y el análisis en laboratorio de la sangre periférica y de muestras de la médula ósea. La detección de la LLA también se centra en el diagnóstico del tipo y subtipo de la enfermedad, puesto que son factores de predicción de respuesta al tratamiento y pronóstico del paciente. En general, las personas con LLA Ph+ tienen un pronóstico muy pobre<sup>14</sup>. Del subtipo de LLA también depende la elección del tratamiento.

### **Opciones de tratamiento**

El objetivo del tratamiento de la LLA es destruir las células leucémicas y permitir a la médula ósea trabajar con normalidad.

La quimioterapia es la primera opción de tratamiento para las personas con LLA; el trasplante de médula ósea es, a menudo, el último recurso.

- La quimioterapia puede ser altamente invasiva y tiene efectos secundarios citotóxicos.
- La esperanza de vida de los pacientes con LLA puede ser muy corta debido a la falta de opciones de tratamiento.

En octubre de 2006, imatinib fue aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph+ refractaria y en pacientes adultos de nuevo diagnóstico en combinación con quimioterapia.

SPRYCEL es una opción terapéutica para personas adultas con LLA Ph+ que son resistentes o no toleran bien las terapias previas. SPRYCEL recibió aprobación de la UE por procedimiento rápido en noviembre de 2006.

### **Referencias**

1. MacMillan/Cancer Backup. "What is CML?" Available at: <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/Cancertypes/Leukaemiachronicmyeloid/AboutCML/Whatisleukemia.aspx>. Accessed: June 2010.

2. "The Philadelphia Chromosome." Available at: [http://en.wikipedia.org/wiki/Philadelphia\\_chromosome](http://en.wikipedia.org/wiki/Philadelphia_chromosome). Accessed: June 2010.
3. MacMillan/Cancer Backup. "What does Philadelphia positive mean?" Available at: <http://www.macmillan.org.uk/Cancerinformation/QAs/1072.aspx>. Accessed: June 2010.
4. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003;**98**:1337-1354.
5. Cancer Research UK. "Chronic myeloid leukaemia (CML) risks and causes." Available at: <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=4836>. Accessed: June 2010.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Chronic Myelogenous Leukemia – Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2007.
7. Lahaye T, Riehm B, Berger U *et al*. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL – positive leukemias treated with imatinib in a single center. *Cancer* 2005;**103**:1659-69.
8. Burgess MR, Skaggs BJ, Shah NP *et al*. Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance. *PNAS* 2005;**102**:3395-400.
9. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM *et al*. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003;1637-47.
10. Revised SPRYCEL™ Summary of Product Characteristics. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sprycel/sprycel.htm>. Accessed: June 2010.
11. Shah N *et al*. Dasatinib dose-optimization in chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP): Two-year data from CA180-034 show equivalent long-term efficacy and improved safety with 100mg once daily dose. Abstract no. 3225. 08 December 2008, 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Francisco, USA.
12. Baccarani M *et al*. Dasatinib compared to imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase CML (CML-CP) : results from the randomized phase 3 DASISION trial. Abstract no. 0560. 12 June 2010, 15th Congress of the European Hematology Association (EHA), Barcelona, Spain.
13. Guilhot F *et al*. Dasatinib lack of cross intolerance in patients with chronic myelogenous leukaemia in chronic phase (CML-CP) who are intolerant to imatinib – a retrospective safety analysis. Abstract no. 128/1504. 13th June 2008, 13th Congress of European Hematology, organised by the European Hematology Association (EHA), Copenhagen, Denmark.
14. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL *et al*. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome–positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002;100(6):1965-71.