



Aspectos biológicos de la leucemia mieloide aguda en viejos como criterios de clasificación diagnóstica y de enfoque terapéutico

Octavio Martínez Betancur, Profesor Asociado, María Inés López de Goenaga. Profesora Asociada.

Unidad de Hematología.

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

SUMMARY

The purpose of this paper is to urge the adoption of the diagnostic classification criteria of the French American British (FAB) cooperative group for adult acute leukemia. This classification system includes patients age and cytogenetic studies as prognostic criteria. The classification now in use emphasizes the consensus on definition but gives little importance to information on prognosis. It seems to be the moment to overcome the restrictions of FAB classification system and to introduce the modifications suggested by the world health organization that represents the consensus of an international panel of experts. It is based in evidence that supports the need of identify new acute myeloid leukemia subgroups based on age and some biological treats.

RESUMEN

El objetivo de esta revisión es establecer la necesidad de incluir la edad de los pacientes y los estudios citogenéticos como criterios pronósticos en la clasificación diagnóstica de leucemias agudas en adultos. El sistema de clasificación del Grupo Cooperativo Francés-American-Británico (FAB) ha unificado criterios diagnósticos de leucemia aguda al aportar definiciones reproducibles, pero es parco en cuanto al rendimiento de información pronóstica y terapéutica. Parece ser el momento de poner en manifiesto las limitaciones de dicho sistema de clasificación y plantear la aceptación de posibles modificaciones sugeridas por la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO), consenso de un panel internacional de expertos, que establece la existencia de evidencia que soporta el cambio de la clasificación FAB para leucemia mieloide aguda que permite una mejor identificación de subgrupos biológicamente distintivos de pacientes, entre ellos los pacientes viejos.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda, entidad nosológica clínica y biológicamente heterogénea, afecta con diferentes frecuencias y tipos morfológicos a todos los grupos etarios de la población. Por qué ciertos tipos de leucemias predominan en diferentes edades, ha tenido explicaciones que incriminan exposiciones a leucemógenos específicos en relación con la edad y, alternativamente, hipótesis que sostienen que, independientemente del leucemógeno, es la edad (incluida la vida intrauterina) a la que se tiene lugar la leucemogénesis, la que

determina el tipo de presentación de la leucemia. Como en la generalidad de pacientes con cáncer, la leucemogénesis refleja la interrelación compleja de predisposición hereditaria, exposición exógena a agentes con potencial leucemogénico y la aleatoriedad de las exposiciones (1- 8).

La clasificación de los factores pronóstico tras quimioterapia combinada de leucemia linfocítica aguda (LLA), es clara en considerar la edad, en estrecha correlación con alteraciones cromosómicas, como factores relacionados con la tasa de remisión completa y sobrevida libre de enfermedad (9-13). La literatura médica foránea informa una mayor frecuencia de LLA en niños (2, 12, 14) y en nuestro medio, el estudio de Rocha y col. (15), en pacientes menores de 18 años de edad con leucemia aguda clasificada según criterios citomorfológicos sin inmunotipificación, informa 85.1% de LLA y 14.9% de LMA. Con miras a una mayor precisión diagnóstica de LLA para poder establecer pronóstico y tratamiento adecuados, el estudio de Rivera y col. (16) establece la necesidad de la inmunotipificación de todos las leucemias agudas de pacientes desde el nacimiento hasta los 12 años de edad, puesto que en sus resultados el 15.8% de pacientes clasificados inicialmente como LLA por criterios morfológicos, fueron ulteriormente considerados como LMA por hallazgos en las inmunopreparaciones.

Los diferentes estudios multicéntricos sobre los resultados terapéuticos en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), incluyen pacientes con mediana de edad entre 43 y 60 años (17) lo que hace insatisfactoria la información sobre la indica-

ción y resultados de la quimioterapia en pacientes mayores de 60 años, considerados viejos. No obstante, se conocen las diferencias biológicas y de comportamiento clínico de la LMA en pacientes viejos en comparación con los más jóvenes, característicamente su alta resistencia a la quimioterapia convencional "7 + 3", así como los pobres resultados respecto a tasa de remisión completa y sobrevida total (18-20).

Gran variedad de evidencia sugiere que la LMA en viejos es biológicamente diferente de la LMA en pacientes jóvenes. La frecuencia de LMA secundaria a progresión de un síndrome mielodisplásico aumenta con la edad lo que podría explicar lo frecuente de la resistencia a la terapia en estos casos. La presencia de anomalías citogenéticas consideradas de "pobre pronóstico", también se incrementan con la edad. Otro factor biológico potencialmente importante en la resistencia a la terapia en este grupo etáreo es un aumento en la incidencia de resistencia intrínseca de la célula leucémica a los medicamentos, mediada por la expresión de la llamada glicoproteína-p (MDR1), que condiciona las bajas concentraciones intracelulares de agentes citorreductores empleados en la terapia (21-23).

Dependiendo de la edad del paciente y de las alteraciones citogenéticas, se presentan diferentes subtipos de leucemia que condicionan pronóstico e influencian decisiones terapéuticas, al igual que despiertan sospecha sobre el influjo de potenciales leucemogénicos en su desarrollo. Este estudio presenta la frecuencia de presentación de leucemias agudas en viejos, comparativamente con pacientes más jóvenes, según el sistema de clasificación diagnóstica propuesto por el Grupo Cooperativo Francés-American-Británico (Grupo FAB), considera las limitaciones de dicho sistema y discute a favor de propone la adopción del alterno de clasificación de *World Health Organization (WHO)*, y aboga por la clasificación citogenética de la leucemia en viejos con fines pronósticos y terapéuticos.

BIOLOGÍA Y ENFOQUES DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

La clasificación nosológica y morfológica de las leucemias agudas fue inicialmente propuesta por el Grupo Cooperativo Francés-American-Británico (Grupo FAB) en 1976 y posteriormente, en 1985, al revisar y expandir los criterios, se le adicionaron subclases como FAB-M0 y FAB-M7 (24 -27). Aunque durante todo este tiempo el sistema ha rendido beneficios en cuanto a unificación de criterios diagnósticos entre los diferentes grupos de investigación en leucemia al aportar definiciones reproducibles, se ha visto que es un sistema parco en cuanto al rendimiento de información pronóstica y terapéutica.

The Society for Hematopathology and the European

Association of Hematopathologists proponen por consenso, en su clasificación de las neoplasias malignas dirigida a la *World Health Organization (WHO)*, que no se empleen más los términos FAB para las neoplasias linfoides puesto que ya no son relevantes, dado que las morfologías L1 y L2 no predicen el inmunofenotipo, las anomalías genéticas ni el comportamiento clínico de las leucemias linfoides y que la morfología L3 es generalmente equivalente al linfoma de Burkitt en fase leucémica y debe ser diagnosticada como tal (28). Propone además que en la clasificación de las LLA sea incluido el estudio citogenético como factor pronóstico dentro de cada grupo. Respecto a la LMA considera que la citogenética y la genética molecular, así como haber recibido quimioterapia previa y una historia de mielodisplasia, tienen impacto significativo en el comportamiento clínico de esta leucemia, hechos que no correlacionan con las categorías FAB. El debate lo proponen en términos de integrar hallazgos clínicos y genéticos con morfología, citoquímica e inmunotipificación, que haga una clasificación "real", integradora de toda la información disponible.

Algunas anomalías genéticas en LMA definen tipos distintivos de enfermedad, mientras otras son factores pronósticos de una enfermedad dada. Con excepción de la leucemia promielocítica aguda/M3, las anomalías genéticas no se correlacionan con precisión con las categorías FAB. Por tanto, la clasificación *WHO* propone incluir como categorías distintivas de enfermedad a aquellas leucemias con alteraciones cromosómicas específicas, que además implican buen pronóstico, así: (1) LMA con t (8;21); (2) LMA con t(15;17); (3) LMA con eosinofilia en médula ósea (inv (16) o t (16;16); y (4) LMA con anomalía 11q23. Como complemento de esta propuesta, los síndromes mielodisplásicos (SMD) con bajo recuento de blastos en médula ósea que cursen con estas anomalías genéticas deben cambiarse de categoría e incluirse en un grupo de LMA que podría denominarse "leucemias con bajo recuento de blastos, tipo LMA, con anomalías citogenéticas" (29).

Propone la clasificación *WHO* bajar el criterio diagnóstico de infiltración por blastos en la médula ósea a 20% para el diagnóstico de LMA, eliminando así el SMD denominado anemia refractaria con blastos entre 20% y 30% (o en transformación leucémica - SMDT), al considerar que el pronóstico no cambia cuando se compara con proporción de blastos mayor de 30%. La discusión sobre este tópico se centra no tanto en considerar un porcentaje determinado de blastos como criterio arbitrario de decisión diagnóstica, sino en resultados terapéuticos y características biológicas de la LMA y el SMDT. Quienes arguyen a favor de reducir el SMDT a la categoría de LMA lo hacen como consecuencia de evaluar tasa de remisión, sobrevida libre de eventos y sobrevida total en ambos grupos de pacientes, sin observar diferencias significativas (30).

Pero es claro que existen diferencias biológicas significativas entre ambas entidades que pueden condicionar comportamientos clínicos diferentes y que hacen más cercano el SMDT a los SMD que a las LMA (31).

Por último, supone la clasificación *WHO* un mecanismo patogénico común entre las LMA que se presentan al diagnóstico con displasia de dos o más líneas medulares y las LMA que se desarrollan tras un síndrome mielodisplásico (SMD). Ambas condiciones cursan con alteraciones citogenéticas que acarrean pobre pronóstico, expresión de glicoproteína-p y pobre respuesta a la quimioterapia. Recomiendan en la clasificación de LMA un ítem con el nombre de "LMA con displasia multilinaje con o sin SMD precedente".

La biología y el comportamiento clínico diferentes de la LMA en viejos, hacen que se considere aparte su clasificación diagnóstica, con miras a adecuar la mejor aproximación terapéutica. No hay una definición clara en la literatura hematológica de quien es un paciente viejo, pero la mayoría de los estudios considera como criterio un paciente por encima de 55 o 60 años. Escoger la terapia de estos pacientes debe regirse por la biología subyacente de la enfermedad, reflejada en la alta expresión de MDR1 y la presencia de anormalidades cromosómicas asociadas con mal pronóstico, y por contraindicaciones para quimioterapia intensiva. Así, la clasificación de la LMA en viejos debe cotejar, además de su condición clínica general, la valoración de la fun-

ción orgánica, y la presentación de novo o secundaria de la leucemia, la evaluación citogenética que clasificaría los pacientes en dos grupos extremos con diferentes respuestas a la quimioterapia, así: (1) pacientes con LMA postrados en cama o con edad mayor a 80 años independientemente de su estado general, citogenética desfavorable (cariotipo -5/del(5q) y/o -7/del(7q), inv(3), t(9;22), +13, alteraciones complejas con más de tres alteraciones cariotípicas) más expresión de MDR1, son de mal pronóstico y ameritan terapia paliativa o de investigación; y (2) pacientes con buen estado general, sin disfunción orgánica, anormalidades cariotípicas favorables (t(8;21), inv (16), t (16;16), +14) sin expresión de MDR1, candidatos para terapia convencional (17, 19, 21).

CONCLUSIÓN

Parece ser el momento de poner de presente las limitaciones de la clasificación FAB y plantear la aceptación de sus posibles modificaciones sugeridas por la clasificación *WHO*, que representa el consenso de un panel internacional de 100 patólogos, clínicos e investigadores reunidos en 1997 para debatir sobre la clasificación "REAL" de las malignidades hematológicas. Aunque no se logró unanimidad sobre cada tópico discutido, el punto de vista mayoritario fue que existían en la literatura suficientes datos para indicar el cambio de la clasificación FAB para SMD y LMA que permita una mejor identificación de subgrupos biológicamente distintivos de pacientes, entre ellos los pacientes viejos (29).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Heath, CW. Epidemiology and Hereditary Aspects of Acute Leukemia. In: Wiernick PH, Canellos GO, Dutcher JO, Kyle RA. Neoplastic Disease of the Blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996: 177 - 190.
2. Sandler D, Ross JA. Epidemiology of Acute Leukemia in Children and Adults. Sem Oncol 1997; 24: 3 - 16.
3. Kersey JH. Fifty Years of Studies of the biology and Therapy of Childhood Leukemia. Blood 1997; 90: 4243 - 4251.
4. Diller L, Li FP. Epidemiology of Cancer in Childhood. In: Nathan and Oskis's Hematology of Infancy and Childhood. Fifth edition. Philadelphia: Saunders; 1998: 1071 - 1091.
5. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. Blood 2000: 96: 24 - 33.
6. Noshchenko AG, Moysich KB, Bondar A, et al. Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region. Int J Epidemiol 2001; 30: 125 - 129.
7. Richardson S, Zittoun R, Bastuji-Garin S, et al. Occupational risk factors for acute Leukaemia: a case-control study. Int J Epidemiol 1992; 21: 1063 - 1073.
8. Butturini A, Gale RP. Age of onset and type of leukaemia. Lancet 1989; 2: 789 - 791.
9. Pui CH, Evans WE. Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 1998; 339: 605 - 615.
10. Thandla S, Aplan PD. Molecular Biology of Acute Lymphocytic Leukemia. Sem Oncol 1997; 24: 45 - 56.
11. Guevara G, Medina V, Flórez AL, Martín N, Freyle H. Valor diagnóstico y pronóstico de las alteraciones cromosómicas en leucemias agudas: Análisis de 479 casos. Rev Col Cancerología 1998; 1: 22 - 38.
12. McKenna SM, Baehner RL. Diagnosis and Treatment of Childhood Acute Lymphocytic Leukemia. In: Wiernick PH, Canellos GO, Dutcher JO, Kyle RA. Neoplastic Disease of the Blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996: 271 - 294.
13. Hoelzer DF. Diagnosis and Treatment of Adult Acute Lymphocytic Leukemia. En: Wiernick PH, Canellos GO, Dutcher JO, Kyle RA. Neoplastic Disease of the Blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996: 295 - 319.
14. Gresik MV, Fernbach DJ. Leukemia in Childhood. In: Finegold M. Pathology of heoplasia in Children and Adolescents. Volume 18 in the Series Mayor Problems

- in Pathology. W.B. Saunders. Philadelphia 1986: 46 - 86.
15. **Rocha H, Martínez O, Guevara E, de Garrido T.** Epidemiología de las leucemias en la infancia y la adolescencia. *Acta Med Col* 1999; 24: 19 - 24.
16. **Rivera LM, Echavarria E, Martínez M, Martínez OL, Toro MM.** Fenotipificación y clasificación francesa-americana-británica de leucemia linfoide aguda infantil. *Acta Med Col* 2000; 25: 12 - 17.
17. **Hiddemann W, Kern W, Schoch C, et al.** Management of Acute Myeloid Leukemia in Elderly Patients. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3569 - 3576.
18. **Johnson PRE, Liu Yin JA.** Acute Myeloid Leukaemia in the Elderly: Biology and Treatment. *Br J Haematol* 1993; 83: 1 - 6.
19. **Esley EH.** How I treat older patients with AML. *Blood* 2000; 96: 1670 - 1673.
20. **Löwenberg B, Downing JR, Burnet A.** Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051 - 1062.
21. **Leith C, Kopecky KJ, Godwin J, et al.** Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Assessment of Multidrug Resistance (MDR1) and Cytogenetics Distinguishes Biologic Subgroups With Remarkably Distinct Responses to Standard Chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study. *Blood*; 1997: 89: 3323 - 3329.
22. **Stasi R, Del Poeta G, Venditti A, et al.** Prognostic Value of Cytogenetics and Multidrug Resistance (MDR1) in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Blood*; 1998; 92: 695 - 696.
23. **Venditti A, Del Poeta G, Buccisano F, et al.** Biological Features of Acute Myeloid Leukemia in the Elderly. *Blood*; 1998; 92: 697 - 698.
24. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** Proposal for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451 - 458.
25. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** Proposal revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 626 - 629.
26. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 460 - 462.
27. **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** Proposal for the recognition of minimally Differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991; 78: 325 - 329.
28. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al.** World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting - Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835 - 3849.
29. **Members of the International MDS Study Group.** Problematic WHO Reclassification of Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3447 - 3452.
30. **Estey E, Thall P, Beran M, et al.** Effect of Diagnosis (Refractory Anemia With Excess Blasts in Transformation, or Acute Myeloid Leukemia [AML]) on Outcome of AML-Type Chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 2969 - 2977.
31. **Albitar M, Beran M, O'Brian, et al.** Differences between refractory anemia with excess blasts in transformation and acute myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 372 - 373.