

La genética como guía del manejo de la leucemia mieloide aguda.

Genetics to guide therapeutic decisions in acute myeloid leukemia.

Jordi Sierra

*Catedrático de Medicina. Director, Servicio de Hematología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona*

jsierra@santpau.es



Leucemias Agudas

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 81 - 86
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda, genética, tratamiento.

Keywords: Acute myeloid leukemia, genetics, therapy

1. Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una proliferación neoplásica de células inmaduras (blastos) de estirpe mieloide. El diagnóstico de las LMA se basa en los criterios de la clasificación de la OMS, revisada en el 2009, que tiene en cuenta datos citológicos, citoquímicos, inmunofenotípicos y genéticos. El estudio citogenético de los blastos completa la caracterización de la leucemia y tiene un valioso significado pronóstico. Las alteraciones moleculares reflejan la fisiopatología de la LMA, son posibles dianas terapéuticas y también tienen valor predictivo. En esta enfermedad, la citogenética y la biología molecular ayudan a decidir la terapia postremisión con trasplante hematopoyético en primera remisión completa (RC).

2. La citogenética en la LMA

El estudio citogenético de las células leucémicas de la sangre periférica y/o de la médula ósea de los enfermos con LMA detecta alteraciones en alrededor del 60% de los casos. Es imprescindible el análisis citogenético convencional, en el diagnóstico y es recomendable al valorar la remisión en los casos con cariotipo anómalo. Un número creciente de anomalías genéticas de la LMA se identifican mediante RT-PCR o por FISH. Esta última técnica permite estudiar las células en interfase, lo que supone una ventaja con respecto a la citogenética convencional. Las tablas 1 y 2 reflejan el significado pronóstico de los hallazgos citogenéticos en la LMA. Un 30% de los pacientes con LMA tiene alteraciones citogenéticas recurrentes de la clasificación OMS. En los

casos de LMA con t(15; 17), e inv(16) o t(16; 16) existe una relación tan estrecha entre los hallazgos genéticos y la morfología que la anomalía genética se puede anticipar cuando se observa con el microscopio la médula ósea y la sangre periférica. Estas leucemias se asocian a pronóstico favorable, por lo que constituyen entidades clínico-patológicas específicas. La LMA con alteraciones propias de mielodisplasia suele tener cariotipo complejo que incluye monosomía o delección de los brazos largos de los cromosomas 5 y 7 y lesiones de 3q. Las anomalías

que se observan más frecuentemente en pacientes tratados con agentes alquilantes o radioterapia afectan también a los cromosomas 5 o 7, mientras que en los enfermos que recibieron inhibidores de la topoisomerasa II los hallazgos habituales son reordenamientos del gen *MLL* (11q23) o 21q22. Aunque no es frecuente, también en pacientes con LMA secundaria pueden detectarse alteraciones citogenéticas consideradas favorables, como inv(16), t(16;16), t(8; 21) y t(15; 17).

Tabla 1: Clasificación citogenética con significado pronóstico, según el Medical Research Council (MRC) del Reino Unido

Favorable
t(15; 17)(q22; q21)
t(8; 21)(q22; q22)
inv(16)(p13q22)/t(16; 16) (p13; q22)
(con independencia de que existan alteraciones citogenéticas adicionales)
Intermedia
t(3; 5)(q21-25; q31-35)
t(9; 11)(p21-22; q23)
t(11; 19)(q23; p13)
Otras entidades no clasificadas como favorables o adversas
Adversa
alteraciones(3q)
inv(3)(q21q26)/t(3; 3)(q21; q26)
ad(5q), del(5q), 5
7, ad(7q)/del(7q), t(6; 11)(q27; q23)
t(10; 11)(p11-13; q23)
t(11q23)t(9; 22)(q34; q11)
-17 / alteraciones(17p)
Complejo (≥ 4 alteraciones)

Tomado de Grimwade D et al. *Blood* 2010; 116:354-65.

Tabla 2: Clasificación de la European LeukemiaNet de los pacientes con LMA en grupos pronóstico, según la citogenética y el perfil molecular.

Riesgo Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Cariotipo normal y mutación de <i>NPM1</i> sin <i>DIT-FLT3</i> Cariotipo normal y mutación de <i>CEBPA</i>
Riesgo Intermedio-I	Cariotipo normal y mutación de <i>NPM1</i> con <i>DIT-FLT3</i> Cariotipo normal sin mutación de <i>NPM1</i> con <i>DIT-FLT3</i> Cariotipo normal sin mutación de <i>NPM1</i> ni <i>DIT-FLT3</i>
Riesgo Intermedio-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> Otras alteraciones citogenéticas no catalogadas en el grupo de riesgo favorable o desfavorable
Riesgo Adverso	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPNI-EVII</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); reordenamiento <i>MLL</i> -5 o del(5q); -7; abnl(17p); cariotipo complejo

Adaptado de Döhner H, et al. *Blood*. 2010; 115:453-74

3. Las alteraciones moleculares en la LMA

Los estudios de biología molecular complementan a los citogenéticos, particularmente en el 40% de casos con cariotipo normal. En ese sentido, la red europea de leucemias (European LeukemiaNet) ha propuesto una clasificación que se basa en ambas técnicas de diagnóstico (**tabla 3**). En alrededor de un tercio de los casos de LMA se detectan mutaciones del gen *FLT3* (habitualmente duplicación interna en tándem [*DIT/FLT3*]), que confieren pronóstico desfavorable. Esta alteración puede observarse también junto a otras alteraciones citogenéticas o moleculares, entre ellas la mutación del gen de la nucleofosmina (*NPM1*). Esta última mutación es la más frecuente en la LMA con cariotipo normal, ya que se detecta en el 48%-64% de casos. En ausencia de *DIT/FLT3* concomitante, la mutación de *NPM1* se asocia a pronóstico favorable, con supervivencia similar al que se observa en los pacientes con alteraciones citogenéticas de buen pronóstico. Otra anomalía molecular con significado favorable es la mutación en los dos alelos del gen *CEBPA*; por el contrario, confieren pronóstico adverso la sobreexpresión de los genes *BAALC*, *EVII* y *ERG*, así como las mutaciones de *WT1*, *RUNX1* y *ASX1*. Otro tipo

de mutaciones con significado pronóstico todavía no bien definido afecta a los genes *IDH*, *TET2* y *DMT3A*, con función relevante en la metilación y silenciamiento genético. El descubrimiento de estas nuevas mutaciones ha sido posible gracias a la secuenciación completa del genoma o el exoma de células de pacientes con LMA.

El estudio del perfil de expresión génica múltiple mediante micromatrices (*microarrays*) separa grupos que se asocian a subtipos morfológicos, citogenéticos y moleculares conocidos, además de identificar nuevos con significado pronóstico. Otras técnicas de reciente introducción que ayudan a conocer mejor la fisiopatología y el pronóstico de las LMA son el análisis de la expresión de micro-RNA y el de los perfiles de metilación mediante micromatrices así como el análisis del epigenoma por secuenciación masiva. Todos estos estudios son todavía de investigación, aunque el uso de paneles específicos para detectar mutaciones recurrentes en la LMA, mediante técnicas de secuenciación masiva, se introduce con fuerza en los laboratorios de diagnóstico y es probable que en pocos años reemplace las técnicas moleculares convencionales.

Tabla 3: Indicación de trasplante alogénico en la primera RC de una LMA según los factores de riesgo de la enfermedad y del procedimiento. Recomendaciones de la European LeukemiaNet.

Grupo riesgo	LMA	Riesgo de recaída según el tratamiento de consolidación		Mortalidad por complicaciones del trasplante asumible, según los índices de riesgo, como para favorecer la opción de alotrasplante		
		QT o auto-TPH (%)	Alo-TPH (%)	Índice EBMT	Índice HCT-CI	Mortalidad no relacionada con recaída (%)
Favorable	Valoración del riesgo t(8,21) y leucocitos ≤ 20 inv(16)/t(16,16) Mutación bialélica CEBPA NPM1 mutado (no DIT-FLT3) 1ª RC rápida y ERM negativa	35-40	15-20	NI (≤ 1)	NI (≤ 1)	10-15
Intermedio	t(8,21) y leucocitos > 20 Citogenética normal (o con pérdida de cromosomas X e Y), leucocitos < 100 y RC rápida (post 1er ciclo QT)	50-55	20-25	≤ 2	≤ 2	$< 20-25$
Adverso	Favorable o intermedio, sin RC post 1er ciclo de QT Citogenética normal y leucocitos > 100 Anomalías citogenéticas	70-80	30-40	$\leq 3-4$	$\leq 3-4$	< 30
Muy adverso	Cariotipo monosómico Anomalías 3q26 Expresión Evi-1 aumentada	> 90	40-50	≤ 5	≤ 5	< 40

Adaptado de Cornelissen JJ, Nat Rev Clin Oncol 2012; 10:579-90; ELN: European leukemia Net; ERM: enfermedad residual mínima; NI (≤ 1): no indicado o índice de riesgo inferior 0 ó 1.

4. La indicación de alotrasplante en función de la genética de la LMA

En base a la caracterización genética de la LMA y al riesgo del trasplante pueden orientarse las indicaciones del trasplante hematopoyético alogénico. Las recomendaciones de la European LeukemiaNet aparecen en la tabla 3 y la estrategia del autor se describe a continuación:

4.1. Grupo no candidato a trasplante en primera remisión completa:

- a) Leucemia promielocítica aguda: Nunca en primera RC salvo los casos excepcionales de resistencia molecular con persistencia de transcritos de PML-RARalfa.
- b) Pacientes con LMA y reordenamientos de *CBF*. Estos pacientes se consolidarán con dosis altas de ara-C (3 ó 4 ciclos) y se hará seguimiento de la enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) y/o estudio de las copias del transcrito específico. Sólo si persiste ERM elevada (más de 0.1% por CFM y/o >10 copias de *CBF-MYH11*, y/o >100 copias de *AML1-ETO*) se indicará el alotrasplante. La indicación en base a la presencia de mutaciones de C-KIT es investigacional.
- c) Pacientes con citogenética de riesgo intermedio según el MRC: No son candidatos a alotrasplante en primera RC los que tengan mutaciones de *NPM1* y ausencia de duplicación interna de *FLT3* (o que esté presente con una ratio inferior a 0,5 respecto al alelo mutado) o la LMA con mutación bialélica de *CEBPA*. En ambas situaciones la ERM por CFM o el estudio de copias de *NPM1* deberá ser negativo o con niveles muy bajos (<0,1% para la CFM). El estudio de copias de *WT1* también es útil para la evaluación de la respuesta y el seguimiento de la enfermedad.

4.2. Pacientes candidatos a trasplante alogénico en primera remisión completa

- a) Pacientes con LMA y reordenamientos de *CBF* con ERM elevada al finalizar las consolidaciones.
- b) Pacientes con citogenética de riesgo inter-

medio y genotipo favorable indicado en el apartado anterior y ERM positiva tras las consolidaciones.

- c) Pacientes con citogenética de RI sin genotipo favorable.
- d) Pacientes con citogenética de riesgo adverso.

Aunque tienen pronóstico adverso e indicación de trasplante alogénico, hay subgrupos en los que incluso tras este procedimiento la incidencia de recaída es muy elevada y la supervivencia a largo plazo que no supera el 20%. Estos casos son: LMA con cariotipo complejo y monosómico, pacientes con reordenamiento y/o sobre-expresión de *EVII* y pacientes con delección de 17p. Por otra parte otros grupos adversos se benefician claramente del alotrasplante en primera RC como son la LMA con *DIT-FLT3* o la LMA con mutaciones de *RUNX1*. Los pacientes con citogenética de RI sin genotipo favorable o desfavorable también se benefician de trasplante alogénico.

5. Los límites al trasplante alogénico en la LMA

Edad

Con las técnicas de acondicionamiento de intensidad reducida el límite superior de edad para alotrasplante se encuentra en la mayor parte de casos en los 70 años (60 en los trasplantes con progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical – SCU).

Índices de riesgo

Son útiles para predecir la mortalidad por complicaciones y la probabilidad de éxito. Los más utilizados son en HCT-I, el EBMT score y más recientemente el Disease Risk Index (DRI). Deben aplicarse para estimar la probabilidad de éxito del trasplante, al considerar la indicación e informar al paciente.

Disponibilidad de donante

Esta limitación prácticamente ha desaparecido debido a existir más de 25,8 millones de donantes voluntarios en los registros internacionales, más de 667.000 unidades de SCU y la introducción de técnicas de trasplante haploidéntico con dosis alta de ciclofosfamida como profilaxis de la enfermedad del injerto contra el receptor después del procedimiento.

6. Resumen

El progreso en la caracterización citogenética y molecular de la LMA permite definir con mayor precisión que en el pasado el pronóstico de los pacientes.

Este hecho, junto a la introducción de índices de riesgo, facilita identificar el tratamiento más apropiado, incluido el trasplante hematopoyético alogénico. Existen pacientes en los que incluso después de alotrasplante la incidencia de recidiva es elevada, por lo que nuevas modalidades de tratamiento son necesarias. En ese sentido, la nueva inmunoterapia celular ofrece perspectivas que merecen investigación.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 487-494.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-951.
3. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115:453-74.
4. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M; Juliusson G et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nature Reviews. Clinical Oncology* 2012; 10: 579-90.
5. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* 2013; 381:484-95.
6. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2014; 89:1064-1081.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368:2059-74.
8. Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366:1079-89.
9. Walker A, Marcucci G. Molecular prognostic factors in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2012; 5:547-58.
10. Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE, Krug U. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults--biological significance and clinical use. *Br J Haematol* 2014; 165:17-38.
11. Roug AS, Hansen MC, Nelderby L, Hokland P. Diagnosing and following adult patients with acute myeloid leukaemia in the genomic age. *Br J Haematol*. 2014; 167:162-76.
12. Armand P, Gibson CJ, Cutley C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120: 905-913.
13. Armand P, Kim HT, Logan BR, Wang Z, Alyea EP, Kalaycio ME, et al. Validation and refinement of the disease risk index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2014; 123: 3664-3671.