



## EDITORIAL

# Redefiniendo el plan: nuevas vías oncogénicas y nuevos paradigmas en leucemias agudas y crónicas



## Redefining the plan: new oncogenic ways and new paradigms in acute and chronic leukaemias

Las leucemias agudas son un grupo de enfermedades heterogéneas con características histológicas, fenotípicas, citogenéticas y moleculares particulares. El sistema de clasificación de las neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud, publicado en el 2008<sup>1</sup>, ha sido actualizado de manera reciente para incluir nuevos grupos de enfermedad con anomalías específicas y que solo pueden ser detectadas por técnicas moleculares<sup>2</sup>. Esta nueva clasificación refleja la importancia de adquirir cada vez mayor conocimiento de los mecanismos oncogénicos que dan origen a las leucemias agudas y crónicas para identificar los grupos de riesgo que se puedan beneficiar de determinadas intervenciones, como los inhibidores de tirosina cinasa, el trasplante alógeno de médula ósea o las combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales, con el fin último de mejorar la supervivencia global y libre de recaída<sup>3-5</sup>.

Recientemente la utilización de terapias con mecanismos de acción epigenético es una de las áreas de más interés clínico y terapéutico. El reconocimiento de que el estado de metilación del DNA es susceptible de modificación farmacológica y que las modificaciones epigenéticas incluyendo la metilación del DNA; la demetilación del DNA y los cambios de las histonas derivan en la activación o la represión de la expresión de genes y son eventos frecuentes en las leucemias<sup>6</sup>. En este número de la revista Medina *et al.* presentan los resultados del análisis de metilación en los promotores de los genes *CDKN2B* y *DBC1*, en un grupo de muestras de sangre periférica y médula ósea de 54 pacientes con diagnóstico de leucemia, de los cuales 24 (44%) tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA). De manera muy llamativa encuentran que el 87,5% de las muestras analizadas presentaba metilación en las regiones estudiadas siendo particularmente llamativo que la metilación del promotor de *DBC1* se presentó en casi la totalidad de

los pacientes con LLA. Otros autores han encontrado hallazgos similares en otras poblaciones de pacientes. Norlund *et al.* analizaron muestras de células mononucleares purificadas de la médula ósea de niños con LLA al diagnóstico y luego de tratamiento y realizaron comparaciones con controles no leucémicos, realizando análisis de la metilación de 1.536 sitios CpG en 416 genes. En este estudio, el gen *DBC1* fue encontrado dentro de los genes diferencialmente metilados y se encontró hipermetilación, de manera similar a los hallazgos presentados por los autores del nuevo estudio.

El gen *DBC1* se encuentra implicado en procesos de señalización celular y regulación de la apoptosis y es un supresor de la vía alternativa de NF- $\kappa$ B para atenuar la activación de células B, siendo su papel en la leucemogénesis, posiblemente complejo<sup>7</sup>. Los resultados presentados por los autores abren la posibilidad para plantear investigaciones que determinen el impacto pronóstico del estado de metilación del DNA en leucemias agudas. El establecimiento del pronóstico de los pacientes, en particular con LLA, es complejo y la mejor caracterización biológica puede permitir reconocer particularidades de la población de pacientes de Colombia.

Recientemente nuestro grupo publicó los resultados del análisis del perfil de expresión génica en una cohorte de pacientes adultos con LLA tratados de manera homogénea en nuestro centro y pudo determinar cómo una firma específica de expresión génica es un determinante independiente del pronóstico y estos datos, sumados a los presentados por los autores, sugieren que los resultados negativos del tratamiento en nuestras poblaciones tienen razones de orden biológico y no solamente social o de acceso<sup>8</sup>.

Específicamente, haciendo referencia al pronóstico de los pacientes con LLA en recaída, Ramos *et al.* presentan los resultados de un estudio observacional que incluyó 69 pacientes adultos con LLA en recaída. Todos los pacientes

recibieron un esquema de quimioterapia inicial y fueron incluidos únicamente pacientes con verificación de más de 5% de blastos cuyo linaje fue confirmado por citometría de flujo. Los esquemas de rescate utilizados fueron diversos, pero la gran mayoría recibió tratamiento con el esquema Hyper-CVAD<sup>9</sup>. Los pacientes incluidos en este análisis retrospectivo son similares a los de otras cohortes de pacientes en cuanto a su edad y el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico. La tasa de una segunda respuesta completa fue de 27,5%, baja comparada con otras series. Nuestro grupo publicó los resultados de un estudio retrospectivo de tratamiento de pacientes adultos con LLA o LMA en recaída con el esquema IDA-FLAG<sup>10</sup>. La tasa de respuesta completa en este estudio para pacientes con LLA en recaída fue de 67% (31/52) y de 58% para el grupo total de pacientes incluidos (37/64). Aún con estos resultados de remisión, la mediana de supervivencia de los pacientes en nuestro estudio fue muy pobre (175 días), similar a los 120 días que informan los autores del nuevo estudio. En nuestra cohorte el logro de remisión completa fue un determinante del pronóstico y la misma fue de 270 días en la población que logró remisión contra 98 días en la que no la logró. Los autores encuentran que la duración de la primera remisión inferior a un año es una variable que modifica la probabilidad de lograr una segunda respuesta completa. Uno de los datos más importantes de este estudio es que no encontraron diferencias entre los pacientes que recibieron tratamiento paliativo o intensivo en términos de supervivencia. Sin embargo, no hay información respecto a la posibilidad de consolidación de la respuesta con trasplante alogénico y esto, sumado al pequeño tamaño de la muestra, limita la interpretación de los datos.

Considerado que el trasplante alogénico es una opción ampliamente utilizada en el mundo como estrategia de consolidación de una segunda respuesta en pacientes con LLA y que el pronóstico de los pacientes es superior cuando son llevados a trasplante en remisión completa, un esquema de rescate efectivo es fundamental para mejorar el pronóstico de esta población de pacientes. El advenimiento de los anticuerpos monoclonales y en particular del blinatumomab<sup>3,11,11-17</sup> y el inotuzumab<sup>18</sup>, que se han utilizado en algunos casos en Colombia con buenos resultados, parecen empezar a cambiar el paradigma de tratamiento y redefiniendo nuestra aproximación terapéutica al tratamiento de esta compleja enfermedad.

## Bibliografía

1. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. En: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Borowitz MJ, Beau M.M. Le, Bloomfield CD, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-406.
3. Thomas X. Blinatumomab: a new era of treatment for adult ALL? *Lancet Oncol* [Internet]. 2015;16:6-7. Elsevier Ltd, Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204514711830>
4. Litzow MR. Monoclonal antibody-based therapies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Clin*

5. Oncol Educ Book [Internet]. 2013:294-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23714527>
6. Hoelzer D, Gökbuget N. Chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev* [Internet]. 2012;26:25-32. Elsevier B.V., [consultado el 4 de abril de 2014], Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958552>
7. Chen J, Odenike O, Rowley JD. Leukaemogenesis: more than mutant genes. *Nat. Rev Cancer* [Internet]. 2010;10:23-36 [consultado el 14 de enero de 2014], Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2972637&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Kong S, Dong H, Song J, Prabhakar BS, Qiu Q, Lin Z, et al. Deleted in Breast Cancer 1 Suppresses B Cell Activation through RelB and Is Regulated by IKK  $\alpha$  Phosphorylation. 2016.
9. Cruz Rodríguez N, Combita AL, Enciso LJ, Quijano SM, Pinzon PL, Lozano OC, et al. High expression of ID family and IGJ genes signature as predictor of low induction treatment response and worst survival in adult Hispanic patients with B-acute lymphoblastic leukemia. 2016:1-14.
10. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* [Internet]. 2004;101:2788-801 [consultado el 14 de enero de 2014], Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15481055>
11. Enciso LJ, Carreño JA, Leticia M, Bermúdez CD, Barrientos MA, Samudio I, et al. Tratamiento de rescate de leucemia aguda refractaria o en recaída con el régimen IDA-FLAG : experiencia en la rutina de los servicios. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(2.).
12. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014;57-66 [consultado el 22 de diciembre de 2014]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524800>.
13. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011;29:2493-8 [consultado el 26 de marzo de 2014], Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576633>
14. Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol* [Internet]. 2013;5 Suppl 1:5-11. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3650887&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
15. Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res* [Internet]. 2011;317:1255-60. Elsevier Inc., Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.03.010>
16. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler M-E, Klinger M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* [Internet]. 2012;120:5185-7 [consultado el 20 de enero de 2014], Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23024237>
17. Stein A, Topp MS, Gökbuget N, Bargou RC, Dombret H, Fielding AK, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Following Anti-CD19 BiTE® Blinatumomab in Adult Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood* [Internet]. 2014;124:965. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/965.Abstract>

17. Litzow MR. Antigen-based immunotherapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia : the emerging role of blinatumomab. 2014:79–90.
18. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med [Internet]. 2016. NEJMoa1509277. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509277>

Leonardo José Enciso Olivera<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Grupo Hematología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia*

<sup>b</sup> *Programa de Investigación en Leucemia Aguda y Crónica PILAC, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia*

*Correo electrónico: leonardo.joenol@gmail.com*