

## EL FUTURO DE LA ONCOHEMATOLOGIA

MIGUEL DE TEZANOS PINTO

*Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires*

**Resumen** Los últimos 40 años han visto cambios trascendentales tanto en la comprensión como en el tratamiento de las enfermedades oncohematológicas. En ese lapso, se pasó del tratamiento puramente paliativo a la incorporación de la quimioterapia (QT) con sus rápidos y sostenidos éxitos. En 1948, surgieron los primeros antifólicos, aminopterín y metotrexato, seguidos en 1950 de los corticoides y en 1953 de las antipurinas. Con una combinación de estas drogas se llegó en 1967 a una tasa de curación en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del 50% lo que fue aumentando paulatinamente en todos los centros de complejidad, incluyendo el GATLA (Grupo Argentino de la Leucemia Aguda). Los resultados de la QT en la leucemia mieloblástica aguda (LMA) no fueron tan espectaculares pero se alcanza hoy una tasa de curación del 25% que se extiende a 40-50% en adultos jóvenes. En cuanto al trasplante alogénico en leucemia aguda, su uso debe ser valorado para cada enfermo y cada circunstancia. Las leucemias son enfermedades genéticas para las cuales la terapia génica tiene un valor potencial indudable. Sin embargo, los problemas suscitados por la elección de los genes, de los marcadores génicos y especialmente de los diversos vectores todavía esperan solución. En la enfermedad de Hodgkin, los resultados obtenidos con la QT a partir de la década del 60 fueron espectaculares y hoy con distintas combinaciones de drogas se ha llegado a una tasa de curación de más del 80%. A la QT se ha sumado la inmunoterapia que ofrece hoy innumerables posibilidades. El camino desde la experimentación hacia la clínica ha sido largo y complejo pero ha dado indudables resultados en las leucemias y linfomas y seguramente seguirán abriéndose cada vez más posibilidades en un futuro cercano.

**Abstract** *The future of oncohematology.* The last 40 years have witnessed important changes in the understanding and treatment of oncohematological affections. Palliative therapy was gradually replaced by chemotherapy (CT) which rapidly proved unexpectedly effective. In 1948, the first antifolic drugs, aminopterin and methotrexate, were discovered, followed in 1950 by the corticoids and in 1953 by antipurine agents. By 1967, a combination of these drugs yielded a survival index of 50% in acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a progressive increase in all important cancer centers today, including in GATLA (Argentine Group for Acute Leukemia). As for acute myeloblastic leukemia (AML) the CT results were not as spectacular although now there is a 25% survival index which reaches 40-50% in young adults. As for allogeneic transplant in acute leukemia, its use must be evaluated for each patient and for each circumstance. Leukemias are genetic diseases for which gene therapy undoubtedly has potential value. However, the problems raised by the election of the right gene or gene marker and specially of the adequate vector have not yet been solved. In Hodgkin's disease, the results obtained with CT since the decade of the 60s have been spectacular and today different combinations of drugs have yielded a survival rate above 80%. Immunotherapy with or without CT has opened up a completely new and promising field. The route from basic research to clinical application has been long and arduous but the results obtained in leukemia and lymphomas have undoubtedly been life-saving and hopefully will open up even better possibilities in the near future.

**Key words:** oncohematology, lymphoblastic leukemia, Hodgkin disease

En los últimos 40 años se han producido significativos avances en oncohematología, tanto en los recursos terapéuticos, su mejor uso o combinación entre ellos, así como en la comprensión de las distintas entidades.

Un hecho, quizás no advertido, fue la primera curación en 1930 de una leucemia mieloblástica aguda (LMA) en un adulto. El paciente fue tratado con distintos agentes terapéuticos: ácido arsénico, mesothorium intravenoso, irradiación esplénica y transfusiones de san-

gre de un hermano<sup>1</sup>. Este pudo haber sido el primer ejemplo de una inmunoterapia a partir de células progenitoras alogénicas. Sin embargo, los conocimientos de la época no pudieron jerarquizar este hecho y no hubo, por lo tanto, intentos para aplicar metodologías diferentes al simple tratamiento paliativo.

En este simposio y, básicamente, en el día de hoy, se han presentado distintas perspectivas futuras para el tratamiento del cáncer. Así, hemos oído excelentes relatos sobre la inmunoterapia, la posibilidad de obtener vacunas para la prevención de ciertos cánceres, los oligocuerpos como marcadores diagnósticos, la detección y el tratamiento de la enfermedad residual míni-

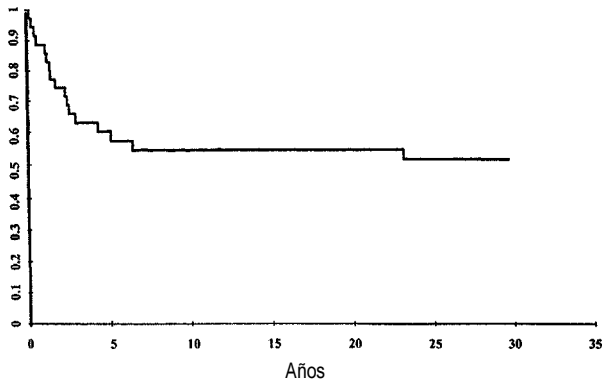


Fig. 1.— Probabilidad de supervivencia global en LLA en el estudio del St. Jude Children Research Hospital, Total Therapy Study V (dic. 67-junio 68)<sup>5</sup>.

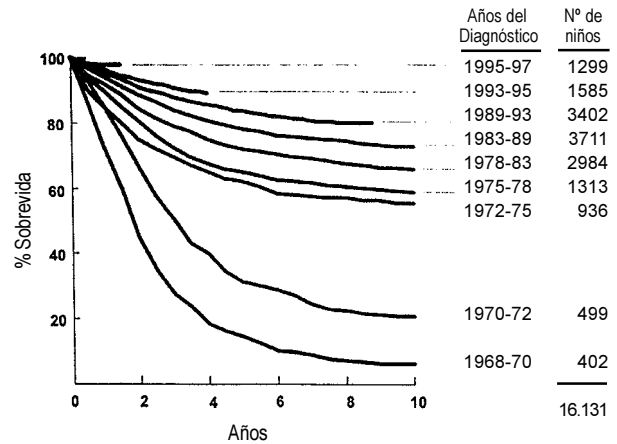


Fig. 2.— Estudios multicéntricos. Supervivencia de pacientes con LLA, 1968-1997. Children's Cancer Group<sup>5</sup>.

ma en leucemia mieloide crónica, el tratamiento específico de la leucemia a células vellosas y de los linfomas no Hodgkin, denominación esta última de uso universal pero desafortunada, según nuestro maestro Alfredo Pavlovsky<sup>2</sup>.

El tratamiento actual y del futuro próximo en la oncohematología continúa basándose en la quimioterapia (QT), para la cual sigue existiendo un inmenso campo en el desarrollo de nuevas drogas y en una, cada vez más hábil, combinación de diversos fármacos potenciando su eficacia y reduciendo su toxicidad.

Los primeros agentes efectivos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) fueron dos antifólicos: aminopterina y metotrexato en 1948<sup>3</sup>, a lo que se agregaron, en 1950, los corticoides y, en 1953, las antipurinas<sup>4</sup>. Todos ellos demostraron eficacia individual produciendo remisiones parciales o totales de escasa duración. A lo largo de los siguientes años, las combinaciones de las drogas mencionadas ofrecieron, en 1967, un 50% de tasa de curación en lo que se llamó terapia

total, porcentaje que fue aumentando en todos los centros de complejidad<sup>5</sup>. (Figs. 1, 2).

El Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) en su protocolo LLA-87 evaluó 182 pacientes. La tasa de remisión completa (RC) en pacientes menores de 30 años fue del 90% y del 66% en mayores de 30 años. La probabilidad de supervivencia libre de eventos a 60 meses en menores de 30 años fue del 59% cuando el recuento leucocitario era menor de 10 000/mm<sup>3</sup> al diagnóstico<sup>6,7</sup>. (Fig. 3).

Un nuevo estudio fue abierto en septiembre/96 y 490 pacientes fueron preliminarmente elegibles para una primera evaluación. La respuesta completa fue del 92%, con 98% de respuestas en pacientes de riesgo estándar y 95% para riesgo intermedio. La probabilidad de supervivencia libre de eventos fue de 88% a los 24 meses en el grupo de riesgo estándar y del 72% en el grupo de riesgo intermedio (Fig. 4).

Comparativamente las ventajas de la QT en la leucemia mieloblástica aguda (LMA) no son tan espec-

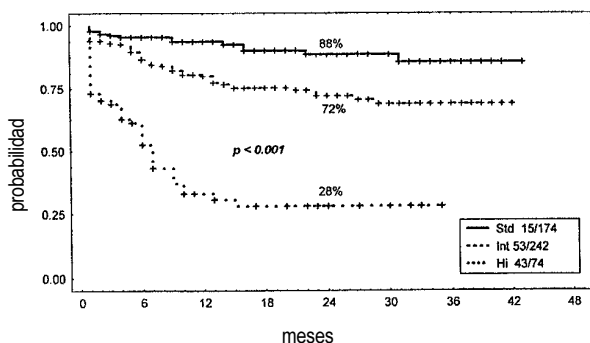


Fig. 4.— Probabilidad de supervivencia libre de eventos según el Protocolo pediátrico LLA-96, GATLA julio 2000, de acuerdo a los grupos de riesgo. Std: estándar, Int: intermedio, Hi: alto riesgo<sup>6,7</sup>.

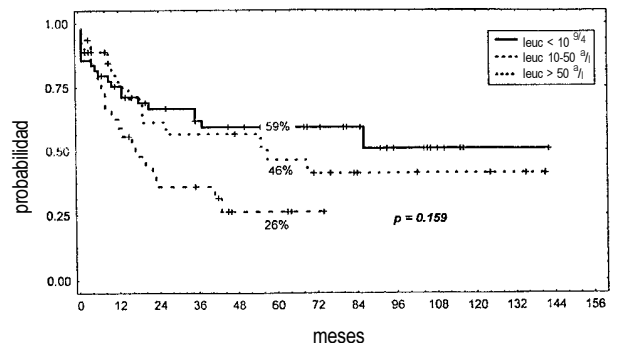


Fig. 3.— Probabilidad de supervivencia libre de eventos según el Protocolo LLA-87 (<= 30 años) GATLA julio 2000, de acuerdo al recuento de leucocitos<sup>6,7</sup>.

taculares pero, a partir del uso combinado de un atracíclico y un antimetabolito pirimidin sintético como es la cytarabine, se obtiene un porcentaje de remisión en por lo menos 2 de cada 3 enfermos con una tasa de curación cercana al 25%, que se extiende a 40-50% en adultos jóvenes.

A pesar de las ventajas teóricas y potenciales del trasplante alogénico en leucemia aguda, su uso debe ser valorado para cada enfermo y cada circunstancia. Sus posibilidades deben enfrentarse con la morbilidad y mortalidad del procedimiento, sobre todo en circunstancias de bajo riesgo con el uso de quimioterapia.

**Terapia génica:** Las leucemias son enfermedades genéticas. En principio, por lo tanto, la terapia génica debería ser un medio altamente específico por el cual las anormalidades en la célula maligna podrían corregirse y el paciente resultar curado con efectos adversos mínimos. En realidad, la ineficiencia de los vectores actuales, su incapacidad para dar con el objetivo específico que es la célula maligna y la naturaleza propia de la leucemia, que es una enfermedad diseminada, determinan que el concepto de "corrección del gen" sea indefendible. ¿Son tan seguros los vectores: los retrovirus, los adenovirus y los virus adeno asociados? Una experiencia en Arizona, el pasado mes de septiembre de 1999, alertó a los investigadores cuando un joven de 18 años, portador de una enfermedad metabólica como es el déficit de ornithine transcarbonylase (OTC), fue tratado con un vector adenoviral que llevaba el gen de OTC. En sólo 24 horas, el enfermo tuvo graves trastornos respiratorios, insuficiencia renal y coagulopatía, falleciendo en pocos días. El cuadro fue compatible con una reacción de tipo inmune relacionada con el vector viral.

Otras aplicaciones de transferencia de genes para el tratamiento antileucémico están disponibles y son más practicables.

La introducción de nuevos marcadores génicos en las *stem* cells antes del trasplante ha mostrado que una de las razones por la cual los autotrasplantes fallan, es porque contienen células tumorigénicas, aun cuando las preparaciones de *stem* cells estén ostensiblemente libres de leucemia.

Los marcadores génicos fueron también evaluados para rastrear los linfocitos T citotóxicos infundidos y dirigidos directamente contra virus y células tumorales y han provisto una información directa sobre persistencia, expansión y actividad de células genéticamente modificadas *in vivo*. La introducción del gen de la timidina kinasa en linfocitos T del donante ha permitido a estas células ser administradas como inmunoterapia para recaídas o para linfomas relacionadas con EBV y luego ser destruidas con la administración de ganciclovir, si estos esfuerzos en el tratamiento llevan a una severa enfermedad injerto *versus* huésped.

Genes que confieren resistencia a drogas citotóxicas fueron introducidos dentro de *stem* cells hematopoyéticas para permitir a las drogas ser administradas en dosis más altas por períodos mayores, quizás curando una mayor proporción de pacientes. Hasta hoy, los niveles de transferencia de genes de resistencia y su expresión han sido demasiado bajos para conferir una mejor tolerancia. Al conseguir mejores vectores disponibles, la estrategia probará ser más productiva, aunque se mantendrá la preocupación sobre los efectos de intensificar quimioterapia sobre tejidos no protegidos por los genes de resistencia.

Hasta el presente, la orientación hacia una terapia génica más ampliamente usada es la introducción de genes inmuno-estimulantes en una pequeña proporción de células leucémicas. La esperanza es que, en humanos así como en modelos murinos, unas pocas células leucémicas altamente inmunogénicas estimulen una respuesta inmune antitumoral dirigida a los mismos antígenos específicos del tumor, expresados por las muchas células leucémicas no transducidas en cualquier parte del organismo. Este enfoque está tratando de concretarse con una serie de genes tales como aquéllos que codifican citoquinas y linfoquinas. Los datos en humanos no están todavía disponibles.

En la enfermedad de Hodgkin, en los primeros años de la década del 60, un número de agentes anticancerosos efectivos se hizo disponible. El primer estudio piloto, el programa MOMP (mostaza nitrogenada, vincristina, metotrexato y prednisona) fue iniciado por De Vita<sup>8</sup> en 1963. Después de que fuera probado que el MOMP podía administrarse exitosamente, fue sucedido por el programa MOPP, cuando la cuarta droga, encontrada activa en enfermedad de Hodgkin, la procarbazona, demostrara eficiencia.

Los resultados iniciales con el MOPP fueron impresionantes. Las tasas de remisión completa (RC) saltaron de < del 20% hasta más del 80% y, en 4 años del estudio, se hizo aparente que por primera vez en la era de la QT para un cáncer común, las RC demostraron ser durables. De hecho, un número sustancial de pacientes tratados con MOPP en 1964/65 está vivo y libre de enfermedad.

Una serie de nuevas observaciones, que influenciaron la oncología en general, emanaron del estudio original del MOPP. Pacientes asintomáticos respondieron mejor que aquéllos con síntomas constitucionales (síntomas B), el estado inmune del paciente no se afectaba y, de hecho, la remisión de la enfermedad causaba mejoría de la típica comprometida hipersensibilidad tardía, aun cuando las drogas del MOPP son inmunosupresoras; una QT previa afectaba la tasa de RC y lo más importante fue que la duración de la primera RC tenía un marcado impacto en la capacidad de obtener una segunda remisión sostenida.

A los éxitos del esquema MOPP comenzó a ponerle sombras el estudio a largo término de los *follow-up* del esquema original MOPP y comenzaron a describirse los riesgos de segundas neoplasias en pacientes exitosamente tratados, el riesgo de la esterilidad y otras complicaciones de la QT.

El GATLA se ha puesto un objetivo: obtener 85-95% de sobrevida libre de enfermedad en los llamados grupos de riesgo favorable e intermedio o estadios I, II y IIIA con 3 ciclos de quimioterapia más radioterapia sobre áreas inicialmente comprometidas mayores de 2 cm. El propósito es evaluar si 6 ciclos del esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, docarbazina) asociados con radioterapia, para tumores *bulky* al momento del diagnóstico (masas de > 10 cm) y para los ganglios residuales después del 3° ciclo, pueden mantener porcentajes de sobrevida libre de eventos  $\geq 70\%$  en grupos de riesgo alto o estadios IIIB y IV en la enfermedad de Hodgkin. Este esquema de ABVD reduce significativamente los riesgos de infertilidad, síndromes mielodisplásicos y, aparentemente, segundas neoplasias.

En el protocolo 12-HD 96/98 del GATLA<sup>9</sup>, al que entraron 150 pacientes, 109 son elegibles. Las tasas de RC son del 100% en 59 pacientes con estadio I a IIA y 78% en 50 pacientes con IIIB o IV. La sobrevida libre de eventos a 24 meses es de 98% para estadios I-III A y 73% para estadios IIIB-IV. La sobrevida total a 24 meses no muestra diferencias siendo 100% para estadios I-III A y 96% para estadios IIIB-IV.

Las enfermedades malignas continúan trayendo problemas desconcertantes para pacientes y médicos tratantes. Aunque las lesiones malignas localizadas pueden, a menudo, ser extirpadas con cirugía o terapia radiante, la mayoría de las neoplasias con metástasis son difíciles de curar a pesar de una QT sistémica.

Además, la alopecia, los trastornos gastrointestinales, la mielosupresión, la neuro y nefrotoxicidad que, a menudo, acompañan la QT convencional, son situaciones que disuaden a muchos pacientes. Consecuentemente, los investigadores y los pacientes con cáncer han demandado terapias alternativas que pueden ser efectivas mientras evitan el pavor de los efectos secundarios de la QT. La introducción de la inmunoterapia ha sido particularmente atrayente debido al uso de componentes naturales del sistema inmune para erradicar células malignas dejando las células normales intactas. Los intentos de la inmunoterapia han incluido enfoques activos tales como el desarrollo de vacunas tumorales e

inmunoterapia pasiva o adoptiva en la cual componentes del sistema inmune (anticuerpos, IFN, interleukinas, linfocitos T activados) son producidos exógenamente antes de ser administrados a pacientes con cáncer. De estas estrategias, los anticuerpos monoclonales han tenido el mayor de los éxitos recientes.

Aunque la terapia con anticuerpos ha cosechado la mayor atención en los años recientes, otras estrategias inmunoterápicas están emergiendo. Estudios preliminares preclínicos y protocolos clínicos usando vacunas idiotípicas de linfoma, linfocitos T citotóxicos creados por ingeniería genética usando como *target* el antígeno CD20 y oligonucleótidos *antisense* dirigidos contra translocaciones linfoma-específicas han generado expectativas por los alentadores primeros resultados.

El camino que lleva desde la experimentación a la clínica ha sido más largo y más complejo que lo inicialmente previsto, pero ahora parece que la inmunoterapia jugará un rol importante en el manejo de los linfomas y de otros procesos malignos<sup>10</sup> prometiendo cada vez mejores posibilidades para un futuro cercano.

## Bibliografía

1. Gloor W. Ein fall von geheilter myeloblastenleukämie. *Munch Med Wochenschr* 1930; 77: 1096-8.
2. Pavlovsky A. Comunicación personal.
3. Spies TD. Treatment of macrocytic anemia with folic acid. *Lancet* 1946; 1 225-8.
4. Burchenal JH, Murphy ML, Ellison RR et al. Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercapto-purine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood* 1953; 8: 965-99.
5. Pinkel D. Five-year follow-up of "total therapy" of childhood lymphocytic leukemia. *JAMA* 1971; 216: 648-55.
6. Sackmann Muriel F, Pavlovsky S, Lastiri F, et al. Latin American trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. Gatla/Glatem report of results 1967 through 1991. *Intern J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 5: 177-85.
7. Lluesma-Ganalons M, Pavlovsky S, Santarelli MT. Improved results of an intensified therapy in adult lymphoblastic leukemia. *Annals Oncol* 1991; 2: 33-9.
8. De Vita VT, Simon RM, Hubbard SM, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy: Long-term follow-up of MOPP treated patients at NCI. *Ann Intern Med* 1980; 92: 587-95.
9. Pavlovsky S, Magnasco JH, Lastiri F, et al. Progreso en el pronóstico de la enfermedad de Hodgkin del adulto en las últimas tres décadas a través de ensayos clínicos. *Nuevas tendencias en Oncología* 1998; 7: 347-65.
10. Press OW. Emerging immunotherapies for non-Hodgkin lymphomas. The tortoise approaches the finish line. *Ann Intern Med* 2000; 132: 916-8.