

# Leucemia mieloide crónica. Actualización en Citogenética y Biología Molecular

**Dra. Valia Pavón Morán, Dr. Porfirio Hernández Ramírez, Dra. Gisela Martínez Antuña, Dra. Olga Agramonte Llanes, Dr. Juan Carlos Jaime Fagundo y Lic. Jeny Bravo Regueiro**

## Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, originada en la célula madre, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración. Fue la primera enfermedad maligna en que se demostró una anomalía genética adquirida y es en la actualidad el modelo molecular de leucemia mejor estudiado. En la LMC se expresa la translocación cromosómica  $t(9; 22)(q34; q11)$  que da lugar a la formación del cromosoma Filadelfia (Ph). A causa de esta translocación se producen 2 nuevos genes híbridos: el BCR-ABL en el cromosoma 22q- o cromosoma Ph y el gen recíproco ABL-BCR en el cromosoma derivado 9q+, el cual, aunque transcripcionalmente activo, no parece desempeñar ninguna actividad funcional en la enfermedad. En la actualidad, la identificación de enfermedad mínima residual mediante métodos moleculares es de vital importancia para la evaluación precisa del estado evolutivo de la enfermedad.

**Palabras clave:** leucemia mieloide crónica, BCR-ABL., cromosoma Filadelfia, FISH.

La leucemia mieloide crónica (LMC) fue la primera enfermedad maligna asociada con una lesión genética y constituye la primera forma de leucemia definida como una entidad distintiva.<sup>1-4</sup> Es un síndrome mieloproliferativo crónico (SMPC) de naturaleza clonal, con origen en una célula madre pluripotencial (CMP) común a las 3 series hematopoyéticas. Representa del 15 al 20 % del total de leucemias y su incidencia en los países occidentales se estima en 1,5 casos por 100 000 habitantes por año. La edad mediana de su aparición es de alrededor de 53 años y la incidencia máxima es entre los 30 y los 40.

Predomina ligeramente en varones, con una relación de 1,3:1. Alrededor de la mitad de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico. <sup>1,5-9</sup> Su tarjeta de presentación es la translocación recíproca  $t(9;22)(q34, q11)$ . El cromosoma Filadelfia (Ph), resultado de esta translocación, constituye un marcador citogenético de la enfermedad. <sup>1,3,9-11</sup>

En la década de los 80, se demostró que el cromosoma Ph tenía un gen de fusión único, denominado BCR-ABL, el cual se considera en la actualidad la principal causa de la fase crónica de la enfermedad.

1,2,10,12,13

Su causa es desconocida. Puede aparecer tras la exposición a radiaciones ionizantes o a ciertos agentes químicos, y la idea de que su origen pueda ser multifactorial, fue planteada hace más de 20 años. Se piensa que alguna anomalía molecular adquirida pueda preceder a la translocación t(9,22). También tiene importancia la hipótesis de que la generación del gen de fusión BCR-ABL en la célula pluripotencial bajo condiciones de supervivencia inmunológica reducida, es suficiente para iniciar la expansión del clon que modula el comportamiento de la enfermedad.

La enfermedad se caracteriza por un curso bifásico o trifásico y transita a través de diferentes fases. Una fase crónica (FC), caracterizada por una expansión de células mieloides con una maduración normal; el 90 % de los pacientes se diagnostican en esta etapa y de ellos, el 15 o 20 % son asintomáticos al diagnóstico. 8,14 De la fase crónica evoluciona a una etapa más agresiva que sigue 2 grandes patrones clínico-hematológicos: la fase acelerada (FA) y la crisis blástica (CB). En las fases tardías, las células leucémicas pierden la capacidad para una diferenciación terminal y el resultado es una leucemia aguda, la cual es muy resistente a la quimioterapia.

La crisis blástica consiste en el paso, frecuentemente sin solución de continuidad, de la fase crónica a un cuadro semejante al de la leucemia aguda, con la invasión más o menos rápida de la médula ósea, la sangre periférica y a veces otros órganos por blastos. 8 Este patrón evolutivo (sin fase de aceleración previa) es el más frecuente, ya que se observa en el 60 % de los pacientes.

Hasta la década de los 80, esta enfermedad era considerada incurable y fatal. 2,15 Existían dudas acerca de cómo un número sustancial de CMP normales estaban aún presentes en la médula ósea o en otro sitio en pacientes de reciente diagnóstico. 2 Sin embargo, varios hallazgos como la demostración de la presencia de progenitores Ph negativos en los cultivos de médula ósea (MO), la posibilidad de que el progenitor Ph negativo sea identificado en la sangre después de altas dosis de quimioterapia, y la habilidad del interferón alfa de inducir negatividad del Ph en la MO, constituyeron evidencias persuasivas de que el clon Ph positivo desplaza la hematopoyesis normal sin eliminar las CMP normales residuales. 2

## CITOGENÉTICA

Las anomalías moleculares relacionadas con el cromosoma Ph han sido asociadas con la fisiopatología y el desarrollo de la enfermedad. 9,16

En 1960, *Nowell y Hungerford* detectaron una anomalía cromosómica conocida como cromosoma de Filadelfia (Ph), en pacientes con esta enfermedad; la misma fue identificada como 22q-. Más adelante, en 1973, *Rowley* describió que el cromosoma Ph resultaba de la translocación recíproca que implica también al cromosoma 9, y la anomalía fue designada t(9,22)(q34;q11). 2,17

Hasta hace poco se consideraba que la adquisición del cromosoma Ph por las células progenitoras hematopoyéticas les confería a estas una ventaja proliferativa del clon leucémico sobre la hematopoyesis residual normal, 2 la cual era suprimida indefinidamente. Recientemente se han publicado evidencias

clínicas y de laboratorio que han demostrado la persistencia de la hematopoyesis Ph negativa en numerosos pacientes. Varios marcadores de clonalidad han sido utilizados para mostrar que al menos algunas células no pertenecen al clon leucémico y son aparentemente normales. 18

No se conoce exactamente cómo se forma el cromosoma Ph ni qué tiempo debe transcurrir para que ocurra progresión de la enfermedad. Se propone la influencia de las altas dosis de radioterapia y la proximidad de los genes BCR y ABL en las células hematopoyéticas en interfase y se especula sobre la posible importancia de la duplicación de 76kb identificada en el cromosoma 9 cerca del gen ABL y en el cromosoma 22 cerca del gen BCR. También se señala que las deleciones del material cromosómico en el q+ derivado, que ocurre en el 20 % de los pacientes con LMC, están relacionadas con una disminución de la supervivencia. Se considera que el clon Ph positivo tiene una susceptibilidad aumentada a los cambios moleculares adicionales en relación con la progresión de la enfermedad. 2

El cromosoma Ph está presente en el 95 % de los pacientes con LMC y cerca de un tercio de los pacientes que aparentan tener un cariotipo normal, lo tienen citogenéticamente oculto, pues expresan el BCR-ABL que representa la expresión molecular del Ph. La translocación t(9,22) existe como única anomalía cromosómica a través de la fase crónica de la enfermedad y se mantiene también durante las fases avanzadas, pero entre el 50 y 80 % de los pacientes adquieren anomalías cromosómicas adicionales con el avance de la enfermedad. 1,2,9,12,19

Mientras la translocación es observada en el 100 % de las metafases al diagnóstico, el porcentaje de las células Ph positivas disminuye con el tratamiento, por lo que la respuesta a un agente terapéutico determinado puede ser evaluada mediante el seguimiento de las metafases Ph positivas. 17 Se ha demostrado una estrecha relación entre la evolución citogenética y la progresión de la enfermedad. Este hecho está dado por la evidencia de que los cambios citogenéticos adicionales al cromosoma Ph, acompañan, y en ocasiones preceden a la transformación aguda. 20

El término de evolución clonal (EC) se acepta actualmente para definir la emergencia de anomalías citogenéticas diferentes a la del cromosoma Ph, en pacientes con LMC. Las anomalías complejas del cromosoma Ph o del cromosoma Y no se consideran como signos de EC.

La EC fue descrita originalmente en el 50 % de los pacientes en CB, posteriormente entre el 5 y 10 % de los pacientes en FC y en el 30 % de los pacientes en FA, y está asociada con peor pronóstico. El desarrollo de cariotipos complejos incluye trisomía 8, trisomía 19, isocromosoma 17q con pérdida o alteración del antígeno p53 y copias adicionales del cromosoma Ph. 6,21 Se considera como uno de los factores que definen la FA. Su desarrollo indica la progresión inminente a fases avanzadas de la enfermedad, aunque entre el 50 y 70 % de los pacientes que evolucionan a estas, no tiene signos citogenéticos de EC y en su patogenia desempeña un papel importante la inestabilidad cromosómica del clon maligno. 8,12,22,23

Su significado pronóstico está sujeto a controversia y está en dependencia de la anomalía citogenética en particular, la frecuencia del análisis de las metafases, la presencia de otras alteraciones que caracterizan a la FA, el momento de la enfermedad en que esta ocurre y los tratamientos empleados. 24 En relación con estos factores anteriormente descritos, se han identificado 3 grupos de riesgo: riesgo

bueno cuando no hay anomalías del cromosoma 17, menos del 16 % de metafases incluidas en la EC y cuando la EC ocurre en los primeros 24 meses de evolución. En pacientes con más del 36 % de metafases que afecten al cromosoma 17 y más de 16 % de metafases que envuelvan cualquier otra anomalía cromosómica, el pronóstico es peor. El resto constituye un grupo intermedio. 8

En un trabajo publicado por *Cortés* y colaboradores se concluye que aunque hayan elementos de evolución clonal, el pronóstico puede ser bueno si no existe otro criterio de FA, no así si la misma aparece unida con otros factores que indiquen progresión de la enfermedad. 8

La utilización de nuevos agentes terapéuticos han permitido profundizar en el conocimiento de la EC. Se ha observado el desarrollo de anomalías cromosómicas adicionales en pacientes en tratamiento, independientemente de la respuesta citogenética. Se plantea que algunas de estas pueden ser transitorias y desaparecer con la terapia mantenida. En estos casos, la EC no es un factor importante que influya en la respuesta citogenética, pero sí en la supervivencia en cualquier fase de la enfermedad. 8,24

La evolución citogenética constituye en estos momentos uno de los parámetros más importante para el correcto seguimiento de esta enfermedad, y la medición de la respuesta citogenética traza las pautas de manejo en cada paciente. Esta respuesta se clasifica en dependencia de la disminución que se logre de las metafases Ph positivas: se considera mayor cuando en el examen de cariotipo hay 35 % o menos de metafases Ph positivas, esta respuesta mayor puede ser parcial cuando se obtiene del 1 al 35 % de metafases Ph positivas, o completa cuando no se observan metafases Ph positivas; también la respuesta puede ser menor cuando se obtiene en el examen de cariotipo entre 35 y 65 % de metafases Ph positivas, y mínima cuando se obtiene entre 88 y 95 %. Se considera que no hay respuesta citogenética cuando hay 95 % o más de metafases Ph positivas en el examen de cariotipo.

Aunque la causa de la translocación aún no está identificada, el evento debe ocurrir en células hematopoyéticas progenitoras tempranas, capaces de originar granulocitos, monocitos, células eritroides, megacariocitos y linfocitos. 2 Todas estas células han mostrado estar en la progenie clonal de una célula única, ya que en caso de LMC en mujeres, la inactivación del cromosoma X es la misma en todas las células con la translocación

## **BASES MOLECULARES**

El gen de la LMC es el resultado de la fusión de partes de 2 genes normales: el ABL en el cromosoma 9 y el BCR en el cromosoma 22. 2,25 Ambos genes son expresados en los tejidos normales. En la translocación que da lugar al gen de fusión, la ruptura ocurre en alguna parte del ABL en sentido contrario al exon 2 y simultáneamente en el punto de ruptura mayor del BCR. Como resultado, la porción 5' del BCR y la porción 3' del ABL están yuxtapuestas en un cromosoma 22 acortado (el derivado 22q- o cromosoma Ph).1-3,11,21,26

El reciente desarrollo de las técnicas moleculares ha permitido reconocer que la translocación entre los cromosomas 22 y 9 es recíproca, ya que el cromosoma 9 transfiere a su vez una pequeña porción de sus brazos largos al cromosoma 22. Este material constituye el protooncogen ABL, que al unirse a la región BCR (breakpoint cluster region) del cromosoma 22, da origen al oncogen BCR-ABL.. 2,3

Dependiendo del sitio de ruptura en el gen BCR, se pueden formar 3 tipos de BCR-ABL; el gen híbrido predominante en la LMC clásica es derivado de la disrupción en el punto de ruptura mayor (M-BCR). El producto final de este gen es una proteína de fusión citoplasmática de 210 kd, la cual es responsable de la mayoría de las anormalidades fenotípicas de la fase crónica; puede ser b3a2, en el 55 % de los casos ó b2a2 en el 40 %. Esta proteína es la que se observa en más del 95 % de los pacientes con LMC y en el 20 % de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA). Mucho menos frecuente, la LMC puede resultar del gen híbrido derivado del punto de ruptura menor (m BCR) transcripciones (e1a2); el resultado es la proteína de 190kd que se observa en el 10 % de las LLA del adulto y en el 5 % de las LLA pediátricas. Cuando el punto de ruptura sea en la región mínima (m-BCR) con transcripciones e19a2, en estos casos la enfermedad tiene fallos fenotípicos particulares tales como monocitosis, neutrofilia o trombocitopenia. Se corresponde con la proteína de 230 kd. Este es el punto de ruptura menos frecuente y se ha descrito como forma neutrofílica de la LMC, semejante a la leucemia neutrofílica crónica, pero Ph-positiva y asociada con el transcrito c3a2 del gen BCR-ABL..

En la proteína híbrida BCR-ABL se mantienen los dominios que corresponden a los fragmentos de las proteínas BCR y ABL que los conforman. En la mitad ABL se encuentra la región con actividad tirosinasa que contiene un sitio de auto fosforilación y en la BCR existe una tirosina en la posición 177. 2

A diferencia de lo que ocurre en la proteína ABL normal, en la BCR ABL la función se ejerce de una forma constantemente descontrolada. La producción continua de esta enzima induce múltiples interacciones proteicas que intervienen en diferentes vías de transmisión de señales intracelulares, cuyas activaciones conducen a la transformación maligna celular, le confieren a las células de la LMC ventajas de crecimiento e interfieren con los procesos celulares básicos como el control de la proliferación, la adherencia y la apoptosis. La enzima BCR ABL estimula la transmisión de señales mediante la liberación de ATP de un grupo fosfato que se une con las diferentes proteínas que le sirven de sustrato. Debido al proceso de auto fosforilación, existe un gran aumento de fosfotirosina en la proteína BCR ABL, que crea sitios de unión para otras proteínas. 2,3

La llegada de un ligando a la membrana citoplasmática permite, al nivel de esta, la creación de un dímero que a su vez transmite señales hacia el interior del citoplasma, y como consecuencia hay una cascada de señales. La activación de ese sistema de señales permite llevar el mensaje a los factores de transcripción dentro del núcleo, los que a su vez lo llevan a la región promotora del gen y determinan la síntesis del RNA con la información de la proteína a sintetizar, según la señal recibida. 3

El gen híbrido codifica una proteína con actividad constitutiva, es decir, que tiene la característica de que siempre está activada y no necesita de la presencia del ligando para la formación de dímeros y la transmisión de señales. De modo que esto es lo que ocurre en el caso del BCR-ABL: la formación de dímeros y la fosforilación de sustratos ocurre constantemente y esto a su vez, activa los sistemas de señales que llegan al núcleo y activan los sistemas de transcripción. 3

Una de las más notables diferencias entre la proteína ABL normal y el BCR- ABL está dada por sus contrastantes localizaciones en la célula. 2 La proteína ABL aparece tanto en el núcleo como en el

citoplasma y puede ir de un lado a otro entre esos 2 compartimentos bajo la influencia de las señales de localización nuclear y los dominios de señales de salida del núcleo, mientras que el BCR-ABL es exclusivamente citoplasmático. El ABL nuclear es esencialmente una proteína proapoptótica, que tiene una función clave en la respuesta celular al estrés genotóxico. El BCR-ABL, en contraste, es intensamente antiapoptótico, a pesar de que retiene la zona de localización del ABL nuclear y las secuencias de salida del núcleo están incapacitadas para entrar al mismo. La principal razón por la cual el BCR-ABL es retenido en el citoplasma es su actividad tirosincinasa activada constitutivamente. 2

Se cree que la LMC se desarrolla cuando una única célula progenitora hematopoyética adquiere el cromosoma Ph que lleva consigo el gen de fusión BCR-ABL, el cual confiere una ventaja proliferativa sobre los elementos hematopoyéticos normales. 2 El fundamento de esta ventaja proliferativa no está bien definido, pero puede estar relacionada en parte con la expresión constitutiva de los progenitores leucémicos y de los factores estimulantes de crecimiento, fundamentalmente la interleucina 3 y el factor estimulante de colonias granulocíticas. 2

Numerosos sustratos han sido encontrados unidos al BCR-ABL y que son fosforilados por él. Sin embargo, la mayoría de los procesos de interacciones y activaciones han sido estudiados solo en líneas celulares in vitro y bajo condiciones de un aumento forzado de expresión. En la mayoría de los casos, por consiguiente, su existencia en las células leucémicas primarias y su relevancia en el fenotipo LMC in vivo aún permanece incierto.

## **MONITOREO MOLECULAR**

La estimación y supresión de la leucemia residual por debajo del nivel de la detección citogenética se ha convertido en un tema de interés en el tratamiento de la enfermedad. 3,27-32

Durante la remisión hematológica hay una cantidad de células leucémicas que no son detectables por microscopia óptica. Su interpretación define el término de enfermedad mínima residual. 33,34

En el momento del diagnóstico, los pacientes con LMC en fase crónica tienen un estimado mínimo de  $1 \times 10^{12}$  células leucémicas. En remisión citogenética completa este número desciende a  $1 \times 10^{10}$  células leucémicas o menos. Si una PCR extraordinariamente sensitiva puede detectar una simple célula leucémica en 20 mL de una muestra de sangre de un paciente con un conteo de leucocitos normal, el muestreo sería aún el límite de la detección de la carga residual aproximadamente de  $1 \times 10^4$  a  $1 \times 10^5$  células leucémicas. 33-34

La transcripción del BCR-ABL es la clave de la monitorización molecular, porque el crecimiento de las células leucémicas es usualmente dependiente de la expresión del BCR-ABL.. 5,35

La sensibilidad de cualquier método de PCR está limitado por el número de células analizadas. Normalmente solo es evaluada una porción del DNA complementario, pero el análisis de múltiples porciones de DNA en reacciones replicadas incrementan la sensibilidad. Actualmente el método de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) es el más sensible para la detección de bajos números de transcritos del BCR ABL. En la práctica, estos resultados pueden ser

difíciles de interpretar porque aún si la prueba es negativa, puede haber todavía un millón o más de células residuales Ph positivas en el organismo. En otros casos, la prueba puede ser persistentemente positiva a un bajo nivel por muchos años. 1,35 El método cualitativo es útil para determinar el punto de ruptura del BCR-ABL y para el monitoreo de la enfermedad mínima residual, sobre todo cuando los otros métodos indican la ausencia del BCR-ABL. Este método tiene el inconveniente de que aunque detecta niveles muy bajos de transcritos de BCR ABL, no detecta otras translocaciones que pueden aparecer en fases avanzadas de la enfermedad y además, no puede cuantificar los niveles de transcritos, lo que constituye una limitación para la evaluación de la respuesta una vez lograda la respuesta citogenética completa. Tiene una sensibilidad de 1:10<sup>5</sup> - 1:10<sup>6</sup> y es muy útil después de lograda la remisión molecular. Es el método más sensible para detectar un pequeño número de transcritos BCR-ABL en un paciente después de un trasplante aparentemente exitoso. 35

El método cuantitativo en tiempo real tiene una sensibilidad de una célula BCR-ABL positiva en 10<sup>4</sup> - 10<sup>5</sup> células, y es muy importante para el seguimiento evolutivo, ya que permite trazar estrategias de tratamiento por la posibilidad de realizar un monitoreo cuantitativo. Este método de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativo en tiempo real, se ha convertido en el método estándar del monitoreo molecular de la enfermedad mínima residual en las hemopatías malignas, y específicamente en la LMC. Los estudios recientes realizados después de la introducción del imatinib han demostrado que es necesaria la monitorización molecular por estudios cuantitativos una vez alcanzada la remisión citogenética completa, para poder estratificar la respuesta al tratamiento y detectar una pérdida temprana de la respuesta lograda 35,36. Los métodos cuantitativos han traído discusiones sobre cómo establecer la relación entre la clínica y el monitoreo molecular. 36

Para muchos autores, la definición de remisión molecular completa es imprecisa y generalmente utilizada con precaución y sustituida por el término de niveles de transcritos de BCR-ABL no detectables. Este planteamiento está fundamentado por el hecho de que algunas células residuales Ph positivas pueden ser transcripcionalmente silentes, y de esa manera, no detectables por técnicas RT-PCR convencionales. 3,35,37

A pesar de la utilidad de las técnicas citogenéticas convencionales, estas tiene limitaciones, por lo que en la actualidad se utilizan métodos más complejos como el de hibridación in situ por fluorescencia (FISH), método capaz de detectar las alteraciones cromosómicas al nivel del DNA, aún cuando las células estén en interfase, y que es parte de lo que hoy se conoce como citogenética molecular. El método del FISH ha adquirido gran importancia en el monitoreo molecular por las ventajas que ofrece. 17

Tiene la ventaja de detectar el BCR-ABL en el 95 % de los casos de LMC y aproximadamente en la mitad de los casos que se concluyen como Ph negativos mediante la citogenética convencional. Puede detectar una célula leucémica entre 200 a 500 células normales, lo cual lo hace una herramienta más sensible que los métodos citogenéticos convencionales para evaluar la enfermedad mínima residual. Tiene la desventaja de no identificar otras translocaciones que pueden aparecer en fases avanzadas de la enfermedad.

Los avances en el campo de la biología molecular y la citogenética de la LMC, así como el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos para su correcta evaluación, permiten un conocimiento más profundo de la enfermedad y la posibilidad de proporcionar un manejo más adecuado al paciente en cualquier momento

de su evolución. Asimismo, constituyen un modelo para profundizar en el conocimiento de estas alteraciones y para el desarrollo de métodos de diagnóstico de estas en otros tipos de leucemia y enfermedades malignas no hematológicas.

## Summary

### Chronic myeloid leukemia. Updating in cytogenetics and molecular biology

Chronic myeloid leukemia (CML) is a chronic myeloproliferative syndrome of clonal nature, originated in the stem cell, that results in an excessive number of myeloid cells in all the maturation stages. It was the first malignant disease in which an acquired genetic abnormality was proved, and it is at present the best studied molecular model of leukemia. In the chronic myeloid leukemia, it is expressed the chromosomal translocation  $t(9;22)(q34;q11)$ , giving rise to the formation of the Philadelphia (Ph) chromosome. Due to this translocation, 2 new hybrid genes are produced: BCR-ABL in chromosome 22q- or Ph chromosome, and the reciprocal gene ABL-BCR in the derivative chromosome 9q+, which, although transcriptionally active, does not seem to play any functional activity in the disease. Nowadays, the identification of the minimal residual disease by molecular methods is very important for the exact evaluation of the evolutive state of the disease.

*Key words:* Chronic myeloid leukemia, BCR-ABL, Philadelphia chromosome, FISH.

## Referencias bibliográficas

1. Melo J, Hughes TP, Apperly JF. Chronic myeloid leukemia. *Am Soc Hematol* 2004;132-52.
2. Goldman J, Melo J. Chronic myeloid leukemia. Advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
3. Hernández P. Nueva opción terapéutica en la leucemia mieloide crónica. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001;40:205-10.
4. Goldman J. Chronic myeloid leukemia. Past, present and future. *Sem Hematol* 2003;40:1-3.
5. Hughes TP, Kaeda J, Brandford S, Rudzki P, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to Imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;9:1423-32.
6. Stone R. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: A rational approach. *Oncologist* 2004;9:259-70.
7. Barnes DJ, Melo J. Management of chronic myeloid leukemia. Target for molecular therapy. *Sem Hematol* 2003;40:34-49.
8. Cortés J, Kantarjian H. Advanced phase chronic myeloid leukemia. *Sem Hematol* 2004;40:79-86.
9. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosée P, Muller MC, Lahaye T, et al. Molecular and chromosomal resistance to Imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002;16:2190-6.
10. Schwartz J, Pinilla J, Yuan RR, Scheinberg DA. Novel targeted and immunotherapeutic strategies in chronic myeloid leukemia. *Sem Hematol* 2003;40:87-95.
11. García A, Román J, Brunet S, Andres P, Bagt M, Torr A. Enfermedad mínima residual en leucemia mieloide crónica en pacientes con larga supervivencia después de un trasplante



- alogénico de médula ósea. *Med Clin* 1995;10:401-6.
12. Vargas VP. Evolución citogenética y molecular de pacientes tratados con imatinib. *Gac Med Mex* 2003;139:124-6.
  13. Goldman JM, Martin D. Management decisions in chronic myeloid leukemia. *Sem Hematol* 2003;40:97-103.
  14. Cortés J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, García-Manero G, Ríos MB, et al. Result of high dose Imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon alfa. *Clinical observations interventions and therapeutical trials. Blood* 2003;102:83-6.
  15. Thomas D, Clift R. Indications for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1989;73:861-4.
  16. Kantarjian HM, Cortés J, O'Brien S, Luthra R, Giles F, Verstovsek S. Long term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with Imatinib mesylate in Philadelphia chromosome positive, chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alfa. *Blood* 2004;15:02-07.
  17. Le Gouill S, Talmant P, Milpied N, Daviet A, Ancelot M, Moreau P. Fluorescence in situ hybridization on peripheral blood specimens in a reliable method to evaluate cytogenetic response in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:1533-8.
  18. Carrella A, Beltrami G, Corsetti MT. Autografting in chronic myeloid leukemia. *Sem Hematol* 2003;40:72-8.
  19. Druker BJ. Imatinib alone and in combination for chronic myeloid leukemia. *Sem Hematol* 2003;40:50-8.
  20. O'Dwyer ME. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood* 2002;100:1628-33.
  21. Markt S, Marin D, Foot N, Szydlo R, Bua M, Karadimitris A, et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: The occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica* 2003;88:260-7.
  22. Cervera E. Desarrollo de resistencia molecular a Imatinib. *Gac Med Mex* 2003;139:119-21.
  23. Cortés J, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Ríos MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on Imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003;101:3794-9.
  24. Druker BJ, Sawyers CL, Capdeville R, Ford JM, Baccarani M, Goldman J. Chronic myelogenous leukemia. *The American Society of Hematology, 2001. Education program Book. (Abstract).*
  25. Diekmann L, Beelen DW, Quabeck K, Becher R, Schultze H, Butzler R, et al. Presence or reappearance of BCR-ABL positive cells year after allogeneic bone marrow transplantation for chronic phase chronic myelogenous leukemia in patients in hematological remission. *Acta Haematol* 1994;92:169-75.
  26. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K. Resistance to STI-571: Gene mutation or amplification in BCR-ABL. *Science* 2001;293:876-80.
  27. Kantarjian H, O'Brien S, Cortés J, Giles F, Ríos MB, Shan J. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2003;98:2636-46.
  28. Cervera C. Resultados con Imatinib en leucemia mieloide crónica (LMC) en fase acelerada y

- blástica. *Gac Med Mex* 2003;139:122-3.
29. Marin D, Marktel S, Bua M, Szydlo RM, Franceschino A, Nathan I, et al. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with Imatinib mesylate after failure of Interferón alfa. *Leukemia* 2004;18:650.
  30. Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Ríos MB, Bekele BN, et al. The significance of myelosuppression during therapy with Imatinib mesylate in patients with chronic leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004;100:116-21.
  31. Wassmann B, Klein SA. Hematologic and cytogenetic remission by STI-571 in relapsed accelerated CML. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:721-4.
  32. Aschan J, Ringden O, Sundberg B, Klaesson S, Ljungman P, Lonnqvist B, et al. Increased risk of relapse in patients with chronic myelogenous leukemia given T cell depleted marrow compared to methotrexate combined with cyclosporine or monotherapy for the prevention of graft versus host disease. *Eur J Haematol* 1993;50:269-74.
  33. Lowenberg B. Minimal residual disease in chronic myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2003;349:1399-1401.
  34. Lange T. Residual disease in chronic myeloid leukemia after induction of molecular remission. *N Eng J Med* 2003;349:1483-4.
  35. Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, et al. Imatinib produces significantly superior responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2003. Nature Publishing Group 0887.6924-03. <http://www.nature.com>.
  36. Druker BJ. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:963-71.
  37. Weisberg E, Griffin JD. Mechanisms of resistance to Imatinib(STI-571). *Drug Resist Update* 2001;4:22-8.

Recibido: 12 de septiembre de 2005. Aprobado: 20 de septiembre de 2005

*Dra. Valia Pavón Morán*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070, Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 578268, 578695, 544214. Fax (537) 442334. e-mail: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)