

Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto

Epidemiology of acute promyelocyte leukemia in adult patients

OCTAVIO MARTÍNEZ • BOGOTÁ, D.C.

Resumen

Objetivos. Estudios internacionales informan una frecuencia 40% mayor de leucemia promielocítica aguda (LPA) en pacientes de origen latino americano y un promedio de edad de los pacientes con LPA menor que el de aquéllos con otros subtipos de leucemia mieloide aguda (LMA). Con base en estas consideraciones son dos los objetivos: establecer en nuestro medio la distribución etárea de los diferentes subtipos de LMA y la frecuencia de presentación de LPA en relación con otros subtipos de LMA.

Diseño. Estudio descriptivo retrospectivo.

Lugar y tiempo del estudio. Unidad de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, durante el lapso comprendido entre enero 1970 hasta diciembre de 1999.

Material y métodos. Revisión del registro sistemático de los diagnósticos citomorfológicos según criterios del Grupo Cooperativo Francés- Americano- Británico (Grupo FAB) de todos los casos de LMA documentados en pacientes con edad igual o mayor a 14 años. Métodos estadísticos: descripción de la edad de los pacientes por sexo y subtipo de LMA mediante la media y su intervalo de confianza al 95%. Comparación de los promedios de edad de LPA y otros subtipos de LMA, por medio de un análisis *a priori* de ANOVA de un factor, ponderando los promedios de los seis subtipos de LMA en un modelo único.

Resultados. El total de pacientes con LMA fue 189, con edad promedio de 36 años (IC 95%, 33.2-38.7). La proporción de LPA en relación con otras LMA fue de 12.7%. El contraste *a priori* del análisis de la varianza mostró un valor del contraste de + 78.4, con una $t = +3.52$, $p = 0.001$, rechazando la hipótesis nula de igualdad de promedios de edad entre LPA y otros subtipos de LMA.

Discusión. Los resultados muestran que el patrón etéreo habitual de la LPA, se aparta característicamente de la epidemiología de las demás LMA, siendo el promedio de edad de los pacientes con LPA significativamente menor. La frecuencia de presentación de la LPA (12.7%) en relación con otras LMA en usuarios nacionales de un hospital general de tercer nivel de asistencia en Bogotá, no reproduce las elevadas frecuencias informadas en pacientes latinos de estudios de Norte y Sur América y se comporta con la misma baja frecuencia como se informa en ensayos clínicos de LMA en pacientes de Estados Unidos y Europa, estimada en 10.8%, con límites del rango de 5% y 13%. Estos resultados enjuician el concepto de distribución racial de las isoformas del gen *PML*, como explicativo de las diferencias de frecuencias poblacionales de LMA encontradas. (Acta Med Colomb 2004; 29: 108-111)

Palabras clave. Leucemia promielocítica aguda, patrón etéreo, frecuencia.

Abstract

International studies report about 40% higher incidence of acute promyelocytic leukemia (APL) in Latino patients than other forms of myeloid leukemia (AML) subtypes, and a lower age of onset. Based on these considerations, we have two main objectives: to establish the distribution of the different subtypes of AML according to age in our country as well as the frequency of APL cases with regards to other subtypes of AML.

Design: Descriptive and retrospective study.

Dr. Octavio Martínez Betancur: Profesor Asociado, Unidad de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

Correspondencia al Dr. Octavio Martínez Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C. Colombia

Recibido: 16/06/06. Aceptado: 04/09/04.

Place and time of the study. Hematology Unit of the School of Medicine, Universidad Nacional de Colombia, between January, 1970 and December, 1999.

Patients and methods: The data were taken from the registry of AML' morphologic diagnosis based on the criteria proposed by the French -American- British (FAB) Cooperative Group, in patients 14 years old or older.

Statistical methods: Description of patient's age by gender and AML subtype through the mean, and 95% confidence interval. Comparison of patients with APL's age average with other LMA subtypes, by means of an *a priori* analysis of one ANOVA factor, waging the six subtypes' averages in a single model.

Results: There were 189 patients with AML, with a mean age of 36 years (IC95%, 33.2 - 38.7). Proportion of APL with regards to other AML subtypes was 12.7%. The *a priori* contrast of one way ANOVA analysis was + 78.4 WITH $t=3.52$, $p=0.001$, rejecting the null hypothesis of equal mean ages between APL and other AML subtypes.

Discussion. The mean age of Colombian patients with APL is significantly lower than the mean age in patients with other AML subtypes, following the same age pattern reported in international series. The frequency of APL in Colombian patients compared to other AMLs is 12.7%; it is different from the higher incidence rates reported in Latino patients studies carried out in North and South America, and follows the same low frequency reported in clinical trials of AML, 18% (range, 5% to 13%), performed in the United States and Europe. These reports consider the concept of racial distribution of molecular isoforms of the PML gene as the explanation for the differences in AML frequencies among regions. (Acta Med Colomb 2004; 29: 108-111)

Key words: Acute promyelocytic leukemia, age pattern, frequency.

Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) fue descrita por Leif Hillestad en 1957, y desde esa fecha los estudios biológicos, citogenéticos y terapéuticos la han confirmado como una entidad patológica distintiva por la presencia de la alteración citogenética específica, la translocación recíproca balanceada entre los cromosomas 15 y 17, $t(15; 17)$, que genera el gen de fusión *PML-RARA* involucrado en la patogénesis de la leucemia y en la respuesta terapéutica al ácido retinoico (1-5).

La bibliografía hematológica internacional informa que el promedio de edad de los pacientes con LPA es usualmente menor que el de aquéllos con otros subtipos de leucemia mieloide aguda (LMA) y en estudios de poblaciones norteamericanas con diversidad étnico-racial, se ha llamado la atención sobre una frecuencia 40% mayor de LPA en pacientes de origen latino, considerando como paciente latino aquel primariamente originario de Centro y Sur América (6). De manera similar, informes provenientes de México (7), Perú (8), Cuba (9) y España (10), hablan de una mayor frecuencia de LPA en relación con otras LMA, que la informada para otras poblaciones étnico-raciales (11).

El hecho que la LPA no esté precedida de síndrome mielodisplásico y que se presente en pacientes con edad promedio menor que otras LMA, no obstante afectar todos los grupos étnicos, hace suponer que pueda ser causada por una única mutación, invalidando la teoría del *doble hit* leucemogénico (12,13). La distribución desigual de la LPA en relación con la diversidad étnico-racial de las poblaciones podría explicarse por diferencias de exposición a factores

medioambientales potencialmente involucrados en su desarrollo, diferentes patrones dietéticos o metabólicos relacionados con la vitamina A o sus derivados, o bien, un trasfondo genético diferente (6, 14).

El presente estudio tiene como objetivos, establecer la frecuencia de presentación de LPA en relación con otras LMA en pacientes usuarios nacionales de un hospital general de tercer nivel de asistencia, y determinar si existe diferencia en la edad de los pacientes con LPA respecto a los demás subtipos de LMA al momento del diagnóstico.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, mediante la revisión del registro sistemático de los diagnósticos citomorfológicos según criterios del Grupo Cooperativo Francés- Americano- Británico (Grupo FAB) de todos los casos de LMA documentados en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, en pacientes con edad igual o mayor a 14 años, durante el lapso comprendido entre enero de 1970 y diciembre de 1999. No se consideraron en la clasificación las subclases de LMA mínimamente diferenciada (FAB-M0) ni la leucemia aguda de linaje megacariocítico (FAB-M7) (15 - 18).

Métodos estadísticos

Las distribuciones de la edad de los pacientes por sexo y subtipo de LMA se describen mediante la media y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Asegurando el cumplimiento de homogeneidad de las varianzas para la edad en los dife-

rentes subtipos de LMA mediante la prueba de Levene y bajo la hipótesis nula que el promedio de edad de los pacientes con LPA no es diferente al de la suma ponderada de los promedios de los otros subtipos de LMA, se realiza un contraste *a priori* del análisis de la varianza de un factor, ponderando los promedios de edad de los seis subtipos de LMA en un único modelo que contrasta dicha hipótesis. Para el contraste, se asigna al promedio de edad del subtipo LPA un peso quintuple de signo negativo y a cada uno de los promedios de edad de los otros subtipos de LMA un valor positivo de uno, de tal manera que se cumpla el principio de ortogonalidad (19,20). La hipótesis alternativa establece que el promedio de edad del subtipo LPA es menor que el de otros subtipos de LMA. Para todas las pruebas estadísticas se considera un valor significativo de $r < 0.05$. Se emplea el programa estadístico SPSS versión 10.

Resultados

El total de pacientes con LMA consignado fue 189, con una edad promedio de 36 años (IC 95%, 33.2 - 38.7). Del total de pacientes con LMA, 79 fueron hombres y 110 mujeres, para una relación hombre: mujer de 1: 1.4. La edad promedio en los hombres con LMA fue 37 años (IC 95%, 32.3 - 41.4) y en mujeres 35 años (IC 95%, 31.8 - 38.7). La distribución de frecuencias y el promedio de edad en relación con el subtipo de LMA con sus respectivos IC 95% se presentan en la Tabla 1. La proporción de LPA en relación con LMA en mujeres fue 11.8% (13/110) y en hombres de 13.9% (11/79).

La prueba de Levene mostró un estadístico de 2.13, $p=0.06$, satisfaciendo el requerimiento de homogeneidad de las varianzas de la edad en los diferentes subtipos de LMA. El contraste *a priori* del análisis de la varianza mostró un valor del contraste de + 78.4, con una $t=+3.52$, $p=0.001$, rechazándose la hipótesis nula de igualdad de promedios de edad entre LPA y otros subtipos de LMA.

Discusión

Los registros internacionales informan una frecuencia de LMA mayor en hombres que en mujeres y relaciones hombre: mujer para LPA equiparables. No obstante, en algunos

estudios se ha observado mayor frecuencia de LPA en mujeres, e hipotéticamente se incriminan a los estrógenos, por su participación en la formación de heterodímeros con los receptores retinoides involucrados en la patogénesis de la LPA (11). La epidemiología de la LMA en nuestro medio a partir de este estudio, invierte la relación hombre: mujer observada internacionalmente, pero corrobora la igualdad de frecuencias entre los sexos en lo tocante a la LPA.

El incremento exponencial en la incidencia del cáncer con la edad ha sido fundamental para el desarrollo de la teoría de los múltiples estadios de la carcinogénesis dada la probabilidad de acumular el espectro completo de mutaciones requeridas para que se suceda en el tiempo la transformación maligna. Con respecto a las leucemias agudas en particular, el riesgo de desarrollar una LMA se incrementa con la edad, especialmente en aquellos casos que involucran deleciones cromosómicas (21). El patrón etéreo habitual de la LPA, como lo muestran los resultados del estudio, se aparta característicamente de la epidemiología de las demás LMA, siendo el promedio de edad de la población afectada significativamente menor. Esto implica que posiblemente la mutación leucemogénica es única y final, sin mutaciones intermediarias acumuladas antes de inducir cambios en el fenotipo molecular (13, 22, 23), o bien, que el perfil de eventos mutagénicos se sucede en los genes críticamente involucrados con la leucemogénesis, dando lugar a la aparición de genes de fusión por translocación *PML-RARA* suficientes por sí mismos para causar LPA (24, 25).

La integridad de la vía de señalización dependiente de retinoides es crítica para la granulopoyesis normal, ya que su disrupción causada por receptores quiméricos aberrantes tiene implicaciones importantes en el bloqueo de diferenciación característico de la LPA. La expresión de moléculas mutantes *RARA* (receptor alfa para el ácido retinoico), producto del gen de fusión *PML-RARA*, se detecta en la mayoría de casos de LPA asociada con la translocación cromosómica t(15; 17). La translocación disrumpe el gen *PML* sobre el cromosoma 15 y el gen del receptor alfa para el ácido retinoico (*RARA*) sobre el cromosoma 17. La ruptura del gen *RARA* siempre se sucede en el intrón 2, pero sobre el gen *PML* se han identificado dos regiones mayores de ruptura, 5' y 3'. La ruptura sobre la región 5' ocurre sobre el intrón 3 (*bcr3*) y codifica una cadena de transcripción *PML-RARA* llamada "corta"; las rupturas sobre la región 3' ocurren más frecuentemente en el intrón 6 (*bcr1*) y transcriben una cadena llamada "larga"; y se suceden otras rupturas sobre el exón 6 (*bcr2*), que codifican cadenas de tamaño "variable". Los estudios moleculares orientados a correlacionar dichos puntos de ruptura con evolución y respuesta al tratamiento de la LPA, así como con características morfológicas y de laboratorio, no han sido conclusivos para determinar asociaciones válidas. No obstante, pareciera existir diferentes distribuciones de tales isoformas moleculares dependiendo de condiciones raciales poblacionales, más que de factores ambientales (25-31).

Tabla 1. Distribución de frecuencias y promedios de edad según subtipo de leucemia mieloide aguda.

Subtipo de LMA	Frecuencia n (%)	Edad		
		Media	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
M3	48 (25.4)	37.1	31.4	42.7
M2	39 (20.6)	38.3	32.3	44.3
M3	24 (12.7)	28.4	23.3	33.5
M4	65 (34.4)	32.7	28.0	37.3
M5	9 (4.8)	52.5	37.4	67.6
M6	4 (2.1)	60.0	20.7	99.3
Total	189 (100)	36.0	33.2	38.7

La distribución de los sitios de ruptura en el gen *PML* en poblaciones estadounidense y europea, es de aproximadamente 50-55% para bcr1, 8-20% para bcr2 y 27-49% para bcr3, marcadamente diferente a la distribución observada en población latino americana de series internacionales que muestra una frecuencia de rupturas tipo bcr1, bcr2 y bcr3 de 78%, 11% y 11%, respectivamente. Se ha querido explicar la mayor frecuencia de presentación de LPA en relación con otras LMA en latinos, con base en la mayor tasa de rupturas tipo bcr1, como dependiendo de factores genéticos relacionados con la gran mezcla étnica y la alta variabilidad genética nativa (32).

La frecuencia de presentación de la LPA (12.7%) en relación con otras LMA en usuarios nacionales de un hospital general de tercer nivel de asistencia en Bogotá, no reproduce las elevadas frecuencias informadas en pacientes latinos de estudios de Norte y Sur América (6-10) y se comporta con la misma baja frecuencia como se informa en ensayos clínicos de LMA en pacientes de Estados Unidos y Europa, estimada en 10.8%, con límites del rango de 5% y 13% (33-38). Estos resultados enjuician el concepto de distribución racial de las isoformas del gen *PML*, como explicativo de las diferencias de frecuencias poblacionales de LMA encontradas.

Referencias

1. Degos L. The history of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; **122**: 539-553.
2. Rambaldi A, Biondi A. Acute Promyelocytic Leukemia. In: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF. Leukemia. Seventh edition. Philadelphia: Saunders; 2002: 529-543.
3. Grimwade D. The Pathogenesis of Acute Promyelocytic Leukaemia: Evaluation of the Role of Molecular Diagnosis and Monitoring in the Management of the Disease. *Blood* 1999; **106**: 591-613.
4. Fenaux P, Chomienne C, Degos L. Acute Promyelocytic Leukemia: Biology and Treatment. *Semin Oncol* 1997; **24**: 92-102.
5. Wiernik PH, Gallagher RE, Tallman MS. Diagnosis and Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. In: Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA. Neoplastic Diseases of the Blood. Third edition. N.Y.: Churchill Livingstone Inc.; 1996: 353-380.
6. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, et al. High Frequency of Acute Promyelocytic Leukemia Among Latinos With Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 1996; **87**: 308-313.
7. Ruiz-Argüelles G. Promyelocytic Leukemia in Mexican Mestizos. *Blood* 1997; **89**: 348-349.
8. Otero JC. High Frequency of Acute Promyelocytic Leukemia Among Latinos With Acute Myeloid Leukemia (Letter). *Blood*. **88**: 377.
9. Milánés MT, Hernández P, Svarech E, Martínez G, Ballester JM. Frecuencia de la leucemia promielocítica en Cuba. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* 2001; **17**: 49-54.
10. Tomas JF, Fernández-Rañada JM. About the Increased Frequency of Acute Promyelocytic Leukemia Among Latinos: The Experience From a Center in Spain (Letter). *Blood* 1996; **88**: 2357.
11. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. *Best Practice & Research Clin Haematol* 2003; **16**: 357-367.
12. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997; **24**: 3-16.
13. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia* 2000; **14**: 722-726.
14. Petridou E, Trichopoulos D. Leukemias. In: Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D. Textbook of Cancer Epidemiology. N.Y. Oxford University Press. 2002: 556-572.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Martínez MA, Yanguas N. Comparación de más de dos medias: análisis de la varianza (ANOVA). En: Martínez MA, de Irala J, Faulin FJ. Bioestadística amigable. Madrid. Díaz de Santos. 2001: 289-341.
20. Norman GR, Streiner DL. More than Two Groups. One-Way ANOVA. In: Norman GR, Streiner DL. Biostatistics: the bare Essentials. St. Louis. Mosby. 1994: 64-72.
21. Martínez O, de Goenaga I. Frecuencia de las leucemias agudas en relación con la edad del diagnóstico. *Rev Fac Med UN Col* 2003; **51**: 66-71.
22. Sawyers CL, Witte ON. Mechanisms of Leukemogenesis. In: Stamatoyannopoulos G, Majerus PW, Perimutter RM, Varmus H. The Molecular Basis of Blood Diseases. Philadelphia. Saunders. 3rd ed. 2001: 832-860.
23. Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD. The Balanced and the Unbalanced Chromosome Aberrations of Acute Myeloid Leukemia May Develop in Different Ways and May Contribute Differently to Malignant Transformation. *Blood* 1994; **83**: 2780-2786.
24. Chim CS, Wong SY, Kwong YL. Aberrant gene promoter methylation in acute promyelocytic leukaemia: profile and prognostic significance. *Blood* 2003; **122**: 571-578.
25. Grimwade D. The Pathogenesis of Acute Promyelocytic Leukaemia: Evaluation of the Role of Molecular Diagnosis and Monitoring in the Management of the Disease. *Br J Haematol* 1999; **106**: 591-613.
26. LoCoco F, Diverio D, Falini B, et al. Genetic Diagnosis and Molecular Monitoring in the Management of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1999; **94**: 12-22.
27. González M, Barragán E, Bolufer P, et al. Pretreatment characteristics and clinical outcome of acute promyelocytic leukaemia patients according to the *PML-RARa* isoforms: a study of the PETHEMA group. *Br J Haematol* 2001; **114**: 99-103.
28. Slack JL, Willman CL, Andersen JW, et al. Molecular analysis and clinical outcome of adult APL patients with the type V *PML-RARa* isoform: results from Intergron protocol 0129. *Blood* 2000; **95**: 398-403.
29. Guglielmi C, Martelli MP, Diverio D, et al. Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of *PML* gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. *Br J Haematol* 1998; **102**: 1035-1041.
30. Huang W, Sun GL, Li XS, et al. Acute Promyelocytic Leukemia: Clinical Relevance of Two Major *PML-RARa* Isoforms and Detection of Minimal Residual Disease by Retrotranscriptase/Polymerase Chain Reaction to Predict Relapse. *Blood* 1993; **82**: 1264-1269.
31. Gallagher RE, Li YP, Rao S, et al. Characterization of Acute Promyelocytic Leukemia Cases With *PML-RARa* Break/Fusion Sites in *PML* Exon 6: Identification of a Subgroup With Decreased In Vitro Responsiveness to *All-Trans* Retinoic Acid. *Blood* 1995; **86**: 1540-1547.
32. Douer D, Santillana S, Ramezani L, et al. Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the *PML/RARa* fusion gene. *Br J Haematol* 2003; **122**: 563-570.
33. Casileth PA, Lynch E, Hines JD, et al. Varying intensity of post-remission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; **79**: 1924-1930.
34. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; **331**: 896-903.
35. Head D, Kopecky KJ, Weick J, et al. Effect of aggressive daunomycin therapy on survival in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; **86**: 1717-1728.
36. Schiffer CA, Lee EJ, Tomiyasu T, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute non-lymphocytic leukaemia. *Blood* 1998; **73**: 263-270.
37. Buchner T, Urbanitz D, Hiddemann W, et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1995; **3**: 1583-1589.
38. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; **103**: 4036-4042.