

Recomendaciones del tratamiento de la leucemia mieloide crónica en México

Manuel Ayala^{a*} y Luis Meillón-García^b

^aHospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México D. F., México

^bHospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México D. F., México

RESUMEN

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es causada por Bcr-Abl, una cinasa de tirosina constitucionalmente activa, que es el resultado de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 y citogenéticamente evidente como el cromosoma Filadelfia.

El tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha tenido avances paulatinos, desde que en 1845 Bennett y poco después Virchow describieron los primeros casos de la enfermedad, hasta junio de 1998 en que inicia el desarrollo clínico de Imatinib y con esto la Era de los Inhibidores de la Cinasa de Tirosina (ICT) que ha modificado sustancialmente la evolución natural de la LMC, porque el hasta entonces estándar de oro del tratamiento (interferón) fue sustituido por imatinib (IMA), una pequeña molécula inhibidor específico de Bcr-Abl, que ha mejorado dramáticamente el pronóstico de LMC y que ahora es el fármaco de primera elección para la fase crónica y la terapia estándar en todas las fases de la enfermedad.

Palabras clave:

Leucemia mielocítica crónica, inhibidores de la cinasa de tirosina, cromosoma Filadelfia, imatinib, dasatinib, nilotinib

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia (CML) is caused by Bcr-Abl, a constitutionally active tyrosine kinase, which is the result of a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 and a cytogenetically evident Philadelphia chromosome. Treatment of CML has shown slow progress since Bennett in 1845 and, shortly thereafter, Virchow described the first cases of the disease. In June 1998, clinical development of imatinib began and, with this, the era of tyrosine kinase inhibitors that have substantially changed the natural evolution of CML. Since then, the gold standard treatment (interferon) was replaced by imatinib (IMA), a small molecule-specific inhibitor of Bcr-Abl, which has dramatically improved the prognosis of CML and is now the drug of choice for the chronic phase and the standard therapy in all stages of the disease.

Key words:

Chronic myelocytic leukemia, tyrosine kinase inhibitors, Philadelphia chromosome, imatinib, dasatinib, nilotinib

Introducción

El tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha tenido avances paulatinos, desde que en 1845 Bennett y poco después Virchow describieron los primeros casos de la enfermedad, hasta junio de 1998 en que inicia el desarrollo clínico de imatinib y con esto la era de los Inhibidores de la Cinasa de Tirosina (ICT) que ha modificado sustancialmente la evolución natural de la LMC, porque el hasta entonces estándar de oro del tratamiento (interferón) fue sustituido por imatinib (IMA), una pequeña molécula inhibidor específico de Bcr-Abl, que ha mejorado dramáticamente el pronóstico de LMC y que ahora es el fármaco de primera elección para la fase crónica y la terapia estándar en todas las fases de la enfermedad.^{1,2}

Los resultados del estudio fase 1 mostraron un alto nivel de respuestas hematológicas y citogenéticas, subsecuentemente 3 grandes estudios multicéntricos fase 2 fueron iniciados en fase crónica, acelerada y blástica con un enrolamiento total de 1027 pacientes y los resultados de estos estudios fueron la base para la posterior aprobación de la FDA en mayo 2001 y la EMEA en noviembre 2001.³

Experiencia en México

En México la era de los ICT da inicio en noviembre del 2000, cuando se incluyen los primeros pacientes con IMA en tres hospitales de la Ciudad de México, dos del IMSS (CMN "La Raza" y SXXI) y uno privado (Angeles del Pedregal) al

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Manuel Ayala. Hospital de Especialidades CM La Raza, IMSS, Hematología, Seris y Zaachila, Col. La Raza, México D. F., México. Tel: (55) 5724 5900, Ext. 23213/23162, Fax. (55) 5724 5920. Correo electrónico: joseluaya@prodigy.net.mx

protocolo internacional fase 2 de acceso expandido en las tres fases de la enfermedad. Se incluyeron 7380 pacientes de 34 países, México enroló 80 de estos pacientes y las conclusiones fueron que la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, así como el perfil de seguridad fueron similares a los observados en los estudios fase 2 publicados.⁴

Un estudio que ha sido un paradigma en la oncohematología, es sin duda el The International Randomized Interferon and STI571 (IRIS), un estudio comparativo de IMA a 400 mg diarios contra Interferón más citarabina en 1106 pacientes con LMC de reciente diagnóstico en primera fase crónica y que hasta ahora cuenta con un seguimiento mayor a 7 años, mostrando la continua y ascendente tasa de respuestas citogenética y molecular, así como un mejor perfil de seguridad al paso del tiempo.⁵ Sin embargo, de 20 a 30% de los pacientes desarrollará intolerancia o resistencia a imatinib.

Desde que los primeros reportes de resistencia aparecieron en el 2000, se han descrito hasta la actualidad tres mecanismos de resistencia, los más comunes afectan al mismo gen BCR-ABL y son en primer término, mutaciones puntuales en su dominio cinasa de tirosina, así como la sobreexpresión de la proteína Bcr-Abl secundaria a la amplificación del gen BCR-ABL; el tercer mecanismo y menos caracterizado está representado por fenómenos que llevan a una resistencia independiente de Bcr-Abl, incluyendo la disregulación de las bombas de flujo y eflujo de la sustancia, así como la sobreexpresión de Lyn, una proteína cinasa de la familia Src (SKF).⁶⁻⁸

Paralelamente el desarrollo de nuevas moléculas con similar mecanismo de acción aunque distinta especificidad y potencia, han aportado una nueva expectativa en el futuro de los pacientes con LMC, además de otros fármacos con distintos mecanismos de acción, que seguirán mejorando la supervivencia a largo plazo y calidad de vida en pacientes con esta entidad.

Los inhibidores de segunda generación han confirmado el salvamento de la mayoría de pacientes con falla a imatinib, excepto los que presentan la mutación T315I; nilotinib (NIL) y dasatinib (DAS) son potentes inhibidores de Bcr-Abl de segunda generación, DAS es un inhibidor multicinasas de Bcr-Abl, SKF, receptor cinasa de efrina, PDGFR y Kit.

Los estudios clínicos fase 2 de DAS han confirmado su eficacia y la tasa de respuesta hematológica completa (RHC) y respuesta citogenética completa (RCC) en fase crónica (186 pacientes) son de 90% y 39% respectivamente, 39 y 24% para la fase acelerada (107 pacientes) y para la crisis blástica mieloide (74 pacientes) 26 y 27% y crisis blástica linfóide (42 pacientes) 26 y 43% respectivamente.⁹⁻¹¹

El estudio CA180-034 de optimización de dosis de DAS en LMC en fase crónica resistente o intolerante a IMA, confirmó que la dosis de 100 mg diarios (670 pacientes en 4 brazos de tratamiento), mantenía la eficacia de 70 mg 2 veces al día, con menor toxicidad y eventos adversos, disminuyendo significativamente la tasa de derrame pleural (todos los grados, 7 vs 16%; $P=0.024$), trombocitopenia grado 3-4 (22 vs 37%; $P=0.004$) y menor número de pacientes que requirieron interrupción de dosis (30 vs 55%) o discontinuación (16 vs 23%).¹² En México (Hospital de Especialidades de CMN "La Raza"), se incluyeron 11 pacientes y con seguimiento a 3 años y supervivencia global de 100%, con supervivencia libre de progresión 91%, RCC 63% y RMC (a 2 años de 45%), con sólo 9% de derrame pleural leve (grado 1).

Nilotinib es un inhibidor de la cinasa de tirosina, oral, con una especificidad mayor por BCR-ABL y una potencia de 10 a 50 veces mayor que IMA en inhibir la proliferación y autofosforilación de líneas celulares de Bcr-Abl wild-type y la mayoría de las mutaciones de BCr-Abl, excepto T315I. Inhibe además 32 de 33 líneas mutantes de bcr-abl, pero ineficaz contra la mutación T315I, también inhibe la actividad de Arg, Kit y al PDGFR pero no cinasas de la familia Src.^{13,14}

El estudio fase 1 mostró un buen perfil de eficacia con baja toxicidad, esto a pesar de documentarse mutaciones en pacientes resistentes a IMA. Los estudios fase 2 de fase crónica (321 pacientes) mostraron RHC en 77% y RCC 41%, en fase acelerada (136 pacientes) 26 y 19% y crisis blástica (136) 11 y 29% respectivamente.¹⁵⁻¹⁷

En México en octubre del 2006, inicia el acceso al Programa de Uso Compasivo (PUC)¹⁸ lo que permitió generar una experiencia nacional (y contribuido a la aprobación temprana por la Secretaría de Salud) en pacientes con LMC Ph+ (en todas las fases) resistente o intolerante a IMA. Un total de 57 pacientes fueron enrolados y 51 iniciaron tratamiento a dosis de 400 mg dos veces al día. En los primeros 47 pacientes, la mayoría 44.7% estaba en fase acelerada, 40% de los pacientes tenía fase crónica y 14.9% estuvo en fase blástica, por lo que 59.6% tenía enfermedad avanzada. La tasa de respuesta hematológica global fue de 79%, 11 pacientes (23.4%) obtuvieron RCC con RM en 4 (8%) incluyendo 2 (4%) con respuesta molecular mayor y 2 (4%) con respuesta molecular completa. Las mutaciones basales detectadas incluyeron: E355G, T315I, M351T, F359V/F, F317L, F486S/F, G250E, M315T/M, E453K y F486S/F en 13 (32%) de los pacientes.^{19,20}

Si se toma en cuenta que esta población era predominantemente de pacientes con LMC en fase avanzada de varios años de duración y múltiples tratamientos previos (hidroxiurea, interferón, citarabina, imatinib y trasplante), la tasa de respuesta citogenética es alta, incluidas algunas respuesta moleculares. Lo que demuestra que nilotinib es un inhibidor de la cinasa de tirosina con una alta eficacia clínica y un aceptable perfil tóxico lo que confirma los estudios fase 2 publicados y lo reportado por el protocolo ENACT,²¹ en más de 1600 pacientes enrolados y donde se concluyó que NIL generalmente es bien tolerado y que el perfil de seguridad es similar a los estudios fase 2 de registro, en México tres centros (INCan, ICMNSZ y HGO) pudieron ingresar 17 pacientes a este protocolo.

Dentro de estas diversas alternativas de tratamiento, se ha intentado por distintos grupos de liderazgo internacional, proponer guías o recomendaciones de monitoreo y tratamiento con la finalidad de homogeneizar las mejores opciones de tratamiento, tomando en cuenta la información de las respuestas a los ICT, principalmente la ELN²² y la NCCN²³ han mantenido vigencia por su congruencia y particular sistematización de la información basada en evidencia, sin embargo por la propia idiosincrasia de los pacientes, la economía, la tecnología de monitoreo particular de cada país, se hace imprescindible una guía adaptada para un determinado grupo de pacientes.

Conclusiones

En México la AMEH A.C., con apoyo de un grupo de hematólogos, ha iniciado los trabajos para realizar las

recomendaciones de LMC, con base en una serie de cuestionamientos expresados por diversos hematólogos del país y que incluyen como tópicos principales: la historia natural (definiciones, cuadro clínico, etc), diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de respuesta.

Referencia

1. Richard T, Maziarz. Who with chronic myelogenous leukemia to transplant in the era of tyrosine kinase inhibitors? *Current Opinion in Hematology* 2008;15:127-133.
2. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005;105:2640-2653.
3. Talpaz M, Silver RT, Druker B, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-1937.
4. Capdeville R, Krahnke T, Hatfield A, et al. Report of an international expanded access program of imatinib in adults with Philadelphia chromosome positive leukemias. *Annals of Oncology* 2008;15:1-7.
5. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-2417.
6. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Cancer Res* 2006;12:247374-247379.
7. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20:1767-1773.
8. Jordanides NE, Jorgensen HG, Holyoake TL, et al. Functional ABCG2 is over-expressed on primary CML CD34+ cells and is inhibited by imatinib mesylate. *Blood* 2006;108:1370-1373.
9. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109:2303-2309.
10. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109:4143-4150.
11. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood* 2007;109:3207-3213.
12. Shah N, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily reserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204-3212.
13. Golemovic M, Verstovsek S, Giles F, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2005;11:4941-4947.
14. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7:129-141.
15. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354:2542-2551.
16. Kantarjian H, Giles F, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome positive imatinib chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110(10):3540-3546.
17. Le Coutre P, Ottmann O, Giles F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008;111(4):1834-39.
18. Ayala M, Hurtado R, Nacho K, et al. Compassionate Use of Nilotinib (AMN107) in Mexican Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Resistant or Intolerant to Imatinib. *Blood* 2007;110:4578.
19. Ayala M, Hurtado R, Delgado N, et al. Analysis of BCR-ABL mutations en mexican patients with imatinib-resistant or -intolerant Philadelphia-chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML) treated with Nilotinib. *Haematologica* 2008;93(s1):220 Abs.0544.
20. Ayala M, Giuliani A, Lopez L, et al. The baseline history of resistance and intolerance en Ph+ CML patients failing TKI therapy. *Haematologica* 2008; 93(s1):220 Abs.1423.
21. Nicolini F, Alimena G, Shen Z, et al. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT) Study in Adult Patients (Pts.) with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic Myeloid Leukemia (CML): Update Safety Analysis. *Haematologica* 2008;93(s1):220 Abs.0134.
22. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006;108:1809-1820.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical practice guidelines in oncology. Chronic Myelogenous Leukemia V.2.2009. www.nccn.org