

Inhibidores de la tirosina cinasa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, un cambio en el paradigma

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa con incidencia de 1 a 2 casos por cada 100,000 adultos y representa aproximadamente 15% de los nuevos casos diagnosticados de leucemia en adultos. La leucemia mieloide crónica se distingue por una translocación genética equilibrada, t(9;22)(q34;q11.2), que implica una fusión del oncogén Abelson (ABL) del cromosoma 9q34 con la región del punto de quiebre del gen (BCR) en el cromosoma 22q11.0.2. Este reordenamiento es conocido como el cromosoma Filadelfia. La consecuencia molecular de esta translocación es la generación de un oncogén de fusión BCR-ABL, que a su vez se traduce en una oncoproteína Bcr-Abl. El tratamiento de primera línea consiste en tres inhibidores de la tirosina cinasa: imatinib, nilotinib y dasatinib, que han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento de primera línea de pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide en fase crónica. Los ensayos clínicos con la segunda generación de inhibidores de la tirosina cinasa informaron respuestas significativamente más profundas y rápidas; su efecto en la supervivencia a largo plazo aún no se ha determinado. El tratamiento de rescate es para los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea, las opciones de segunda línea incluyen a los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda y tercera generación, aunque éstos son potentes y específicos, exhiben propiedades farmacológicas únicas y patrones de respuesta en relación con las diferentes características de los pacientes, comorbilidades, estadio de la enfermedad y estado mutacional BCR-ABL. Los pacientes con resistencia a la mutación T315I disponen, por el momento, de ponatinib. El trasplante alogénico sigue siendo una opción terapéutica importante en pacientes con leucemia mieloide en fase crónica que han fallado por lo menos a dos inhibidores de la tirosina cinasa y para todos los pacientes con la enfermedad en fase avanzada.

Palabras clave: leucemia mieloide crónica, inhibidores de la tirosina cinasa.

Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia, a Change in the Paradigm

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm with an incidence of 1-2 cases per 100,000 adults and accounts for ~ 15 % of newly diagnosed cases of leukemia in adults. Chronic myeloid leukemia is characterized by a genetic balanced translocation, t(9;22)(q34;q11.2), which involves a fusion of the Abelson oncogene (ABL)

José Ernesto Novoa-Gregorio^{1,2}
Ricardo Teixeira-Fernández^{2,3}

¹ Hospital Policial, Servicio de Hematología Clínica, Montevideo, Uruguay.

² Preceptoría de la Fundación Internacional de la Leucemia Mieloide Crónica (iCMLf). Northumberland Place, London W25AS-UK. Hospital MD Anderson, División Leucemia. Houston, Texas, Estados Unidos.

³ Oncohemato Clínica. Río de Janeiro, Brasil.

Recibido: 10 de enero 2014

Aceptado: 22 de abril 2014

Correspondencia: Dr. José Ernesto Novoa Gregorio
Hospital Policial
Servicio de Hematología Clínica
Montevideo, Uruguay

Este artículo debe citarse como

Novoa-Gregorio JE, Teixeira-Fernández R. Inhibidores de la tirosina cinasa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, un cambio en el paradigma. Rev Hematol Mex 2014;15:69-75.

on chromosome 9q34 with the breakpoint cluster region gene (BCR) on chromosome 22q11. This rearrangement is known as the Philadelphia chromosome. The molecular consequence of the translocation is the generation of a fusion oncogene BCR-ABL, which in turn results in a Bcr-Abl oncoprotein. The first-line therapy: three tyrosine kinase inhibitors (TKI), imatinib, dasatinib and nilotinib have been approved by the Food and Drug Administration (United States of America) for first-line treatment of patients with newly diagnosed CML in chronic phase (CML-CP). Clinical trials with the second generation TKI reported significantly deeper and faster responses; its impact on long-term survival has not yet been determined. Salvage therapy: for patients who do not respond to first-line treatment, second-line options include second and third generation TKI. Although TKI second and third generation are potent and specific, exhibit unique pharmacological properties and response patterns in relation to different patient characteristics, comorbidities, disease stage and BCR-ABL mutation status. For patients who develop the resistance mutation T315I have at this time ponatinib is available. Allogeneic transplantation remains an important therapeutic option for CML-CP who have failed at least 2 TKI, and for all patients of advanced disease.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors.

ANTECEDENTES

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica se ha convertido en un modelo ejemplar de terapia dirigida, que sólo en pocas enfermedades malignas es posible igualar. A principios del decenio de 1980, la base del tratamiento fueron fármacos como busulfán, hidroxiurea, interferón y bajas dosis de citarabina, con el que la supervivencia global no fue mejor que 30 a 40%. La introducción del imatinib cambió el panorama para los pacientes con leucemia mieloide crónica Filadelfia positivos.¹ Los excelentes resultados del estudio IRIS mostraron eficacia y seguridad en comparación con interferón-citarabina a bajas dosis *versus* imatinib como fármaco de elección indiscutible para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica recién diagnosticados. Aunque los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda y tercera generación son potentes y específicos, exhiben propiedades farmacológicas únicas y patrones de respuesta en relación con

las diferentes características de los pacientes, comorbididades, estadio de la enfermedad, y estado mutacional BCR-ABL.^{2,3}

Siempre hay una búsqueda incesante de la cura perfecta y en el caso de la leucemia mieloide crónica, el resultado es la aparición de los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación, como dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib. Estos nuevos agentes han sido objeto de gran debate acerca de la elección del tratamiento de primera línea en la época actual. El aspecto más importante a recordar es que todos los inhibidores de la tirosina cinasa aprobados para el tratamiento de la leucemia mielógena crónica no son curativos y los pacientes están obligados a tomarlos casi de por vida. La decisión de qué inhibidores de la tirosina cinasa se van a prescribir a un paciente en particular debe tener en cuenta no sólo su eficacia, sino también su efecto en la calidad de vida, la capacidad de pago de los medicamentos, la accesibilidad y el apego al tratamiento.

Razones por las que imatinib aún debe considerarse primera elección

El imatinib es el patrón de referencia por su bien consolidada trayectoria. Según el estudio IRIS ($n = 1,106$) a 60 meses, 87% de los pacientes con leucemia mieloide crónica que tomaban imatinib estaban en remisión citogenética completa y sólo 7% progresaron a fase acelerada o crisis blástica. A ocho años de seguimiento, la supervivencia libre de progresión a fase acelerada-crisis blástica fue de 92% y la supervivencia general fue de 85% para todas las causas y de 93% en el caso de las muertes relacionadas con la leucemia mieloide crónica.^{1,4,5}

Hasta el momento, la tan preciada respuesta temprana y respuestas citogenéticas y moleculares más profundas, como resultado de la administración de inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación, no se han traducido en mejor supervivencia general ni libre de progresión en comparación con imatinib.

El estudio ENESTnd (evaluación de la eficacia de nilotinib en pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide crónica) comparó imatinib *versus* nilotinib como primera línea de tratamiento de la leucemia mieloide crónica. El estudio incluyó tres brazos y comparó nilotinib dos veces al día (BD), nilotinib 400 mg una vez al día (OD) con imatinib 400 mg una vez al día. La evaluación de los resultados del estudio a cuatro años mostró los siguientes resultados:⁶ se comparan sólo nilotinib 300 mg BD con imatinib 400 mg/d, porque nilotinib 400 mg BD no se ha recomendado aún como tratamiento de primera línea. El estudio mostró una diferencia significativa en la respuesta molecular en los grupos de riesgo intermedio ($p = 0.0004$) y alto ($p = 0.004$); sin embargo, no mostró diferencias significativas en el grupo de riesgo bajo según la puntuación de Sokal ($p = NS$). La supervivencia estimada a cuatro años sin complicaciones en el grupo que

recibió nilotinib 300 mg BD vs imatinib 400 mg OD fue de 94.5 y 92.5%, respectivamente ($p = 0.1845$). Del mismo modo, la supervivencia libre de progresión a cuatro años fue de 96.1% en el grupo de nilotinib y de 94.7% en el de imatinib ($p = 0.199$).

Ensayos que comparan imatinib con dasatinib como tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica

El estudio DASISION⁷ evaluó dasatinib vs imatinib a 12 meses de tratamiento. Las tasas de remisión citogenética completa con dasatinib fueron significativamente mayores que con imatinib, 77 vs 66%, pero no a 24 meses, en que los resultados fueron de 80% con dasatinib y 74% con imatinib ($p = NS$).

Menos pacientes se transformaron a fase acelerada o crisis blástica en el grupo tratado con dasatinib (3.5%) en comparación con el grupo que recibió imatinib (5.8%). Sin embargo, la supervivencia global a 24 meses y la supervivencia libre de progresión fueron similares en ambos grupos (95.4 vs 95.2% y 93.7 vs 92.1%, respectivamente). Del mismo modo, en otro ensayo que comparó dasatinib vs imatinib, 15 pacientes recayeron (6 con dasatinib, 9 con imatinib), pero la supervivencia global a tres años fue de 97% en ambos grupos y la supervivencia libre de progresión a tres años fue de 93% en el grupo tratado con dasatinib y de 90% en el grupo que recibió imatinib ($p = NS$).⁸

Eventos adversos de los inhibidores de la tirosina cinasa**Nilotinib**

En el estudio ENESTnd hubo reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento en 59% de los pacientes que recibieron nilotinib 300 mg BD, en comparación con sólo 52% de los

pacientes tratados con imatinib. Las tasas de abandono fueron de 6% con nilotinib y de 9% con imatinib a 24 meses de seguimiento.

El perfil de los efectos adversos no fue muy diferente en los dos brazos. Sin embargo, hay una preocupación creciente en relación con el aumento de la incidencia de tres tipos de eventos vasculares, que incluyen enfermedad arterial periférica oclusiva, enfermedad de las arterias coronarias y eventos cerebrovasculares en pacientes que reciben tratamiento con nilotinib.⁹

También existe preocupación con respecto a la mayor incidencia de hiperglucemia e hipercolesterolemia en pacientes tratados con nilotinib. En 12% de los pacientes tratados con nilotinib 300 mg BD vs 3.6% en el grupo de imatinib, se observó aumento de las enzimas hepáticas.

Otro efecto secundario importante es que nilotinib causa hiperglucemia, posiblemente mediante la inducción de resistencia a la insulina. En el ensayo ENESTnd, alrededor de 20% de los pacientes no diabéticos que recibió nilotinib 300 mg BD sufrió diabetes en comparación con 9% en el grupo de imatinib.¹⁰

Dasatinib

En el estudio DASISION, los eventos adversos que causaron la interrupción del tratamiento en los pacientes que recibían dasatinib vs imatinib, representaron 4 y 5%, respectivamente. Sin embargo, se observó trombocitopenia grado 4 en el doble de los pacientes (19%) que recibieron dasatinib vs 10% que recibieron imatinib.

El derrame pleural se observó en 26 pacientes (10%) tratados con dasatinib, mientras que ninguno de los tratados con imatinib sufrió derrame pleural. De estos 26 pacientes, 19 requirieron la suspensión del tratamiento y en 7 se redujo la dosis.

Otra preocupación importante es la hipertensión pulmonar en los pacientes tratados con dasatinib; un estudio francés informó una incidencia de 0.45%. El aspecto más preocupante es que si bien hubo una marcada mejoría después de la interrupción del tratamiento, la presión pulmonar no volvió a niveles normales y causó la muerte de dos pacientes.^{11,12}

En otro ensayo efectuado con 245 pacientes, 15% (18/122) de los tratados con dasatinib y sólo 2% (2/123) de los pacientes tratados con imatinib tuvieron toxicidades grado 4 ($p = 0.0001$). Las toxicidades grado 4 no hematológicas en el grupo tratado con dasatinib fueron: neutropenia febril, isquemia cardíaca, derrame pericárdico, neuropatía sensorial y alteraciones metabólicas (elevación de la enzima láctico deshidrogenasa).

Shah y su grupo¹³ comunicaron el seguimiento a largo plazo de un estudio de fase 3 con dasatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes o intolerantes a imatinib. En el estudio los pacientes recibieron dasatinib 100 mg una vez al día, 50 mg dos veces al día, 140 mg una vez al día o 70 mg dos veces al día. En seis años, 188 (28%) de 670 pacientes permanecieron con el tratamiento del estudio. Las tasas de supervivencia libre de progresión definida por el protocolo a seis años fueron de 49, 51, 40 y 47%, respectivamente, y las tasas de supervivencia general estimada de seis años fueron de 71, 74, 77 y 70%, respectivamente. Las tasas estimadas de seis años de supervivencia sin transformación fueron de 76, 80, 83 y 74%, respectivamente. Se logró respuesta molecular en 43% (100 mg una vez al día) y 40% (todos los otros brazos) de pacientes a seis años. Las respuestas moleculares y citogenéticas a tres y seis meses fueron sumamente predictivas de supervivencia libre de progresión y supervivencia general. En particular, las tasas de supervivencia libre de progresión estimadas a seis años sobre la base de $\leq 1\%$, 1-10% y $> 10\%$ de transcripciones de BCR-ABL a tres meses fueron de 68, 58 y 26%,

respectivamente. La mayor parte de los eventos adversos ocurrieron en los primeros dos años. Los pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes o intolerantes a imatinib en fase crónica pueden experimentar beneficios a largo plazo con el tratamiento con dasatinib, sobre todo si lograron $\text{BCR-ABL} \leq 10\%$ a tres meses.

Mutaciones en el dominio de la cinasa

Nilotinib

En el ensayo ENESTnd, los pacientes en los tres grupos sufrieron mutaciones. Sin embargo, no fue posible realizar una evaluación estadísticamente significativa de la diferencia en la frecuencia de mutación como resultado del medicamento debido al pequeño número de pacientes incluidos en cada grupo. Uno de cada dos pacientes en el grupo de nilotinib 300 mg BD y 7 de cada 12 pacientes en el brazo de imatinib progresaron a mutaciones sufriendo fase acelerada o crisis blástica. Estas mutaciones se observan con mayor frecuencia en pacientes con puntuación de Sokal intermedia y alta.¹⁴

Dasatinib

En el ensayo DASISION se observó un número similar de mutaciones en los grupos de dasatinib e imatinib. El número de mutaciones T315I fue mayor en el grupo tratado con dasatinib.¹⁵

Consideraciones prácticas a tener en cuenta para decidir el tratamiento de primera línea en pacientes con leucemia mieloide crónica

Toxicidad del tratamiento

No hay datos bien establecidos de los efectos secundarios de imatinib provenientes de ensayos clínicos. Sin embargo, con respecto a nilotinib y dasatinib, los datos a largo plazo

todavía se están desarrollando y se necesitan resultados más actualizados para confirmar su seguridad. Hasta el momento, el dasatinib y el nilotinib requieren un seguimiento más cuidadoso y periódico en comparación con imatinib. En el seguimiento, los pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con imatinib son vigilados, por lo general, con un solo análisis de sangre completo. Sin embargo, debido a los eventos adversos con nilotinib y dasatinib, será importante vigilar las pruebas de función hepática, el perfil de lípidos, las concentraciones de glucosa, el electrocardiograma y la radiografía de tórax, lo que añade un costo adicional al del fármaco.

Apego al tratamiento

En la leucemia mieloide crónica, el cumplimiento del tratamiento es extremadamente importante, la falta de más de dos dosis puede repercutir en el resultado terapéutico.¹⁶ Por tanto, observar el apego y la sencillez de la posología es muy importante. El apego al horario de administración de los fármacos depende no sólo de la mejor educación de los pacientes, sino también del perfil de seguridad del fármaco. La toxicidad de dasatinib fue mayor a la de imatinib, dio lugar a más interrupciones en la administración del fármaco y ajustes de dosis. Asimismo, el nilotinib requiere administrarse dos veces al día, en comparación con la dosificación una vez al día de imatinib.

Costo del fármaco

El imatinib genérico está fácilmente disponible en el mundo y el costo de dasatinib y nilotinib sería el principal obstáculo para su prescripción como tratamiento de primera línea. En Uruguay estos costos son absorbidos por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) del Ministerio de Salud Pública y no requieren la erogación por parte del paciente de manera directa.

Falta de segunda elección después de los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación

La supervivencia libre de eventos con imatinib a siete años es de 81% y los pacientes que pierden la respuesta pueden recurrir a una segunda línea con inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación, con supervivencia libre de eventos de 88%.

Sin embargo, si el dasatinib y el nilotinib se prescriben como primera línea, la principal opción para el tratamiento de segunda línea será el trasplante de células madre o el ponatinib, que ha mostrado algunos efectos secundarios severos. Por tanto, será importante tener un buen plan estratégico antes de decidir el tratamiento para un individuo determinado.

CONCLUSIONES

Los ensayos que compararon el dasatinib y el nilotinib están todavía en etapas tempranas con un claro beneficio en la supervivencia; se necesitan informes de supervivencia más reales para ganar confianza en cuanto a la toxicidad y eficacia clínica de estos fármacos. La Red Europea de Leucemia 2013 y la *Comprehensive Cancer Network* 2012 no indican preferencia por alguno de los tres fármacos como tratamiento de primera línea.^{16,17} La elección del fármaco, por tanto, debe hacerse tomando en cuenta las siguientes consideraciones:

La cuidadosa selección basada en la categoría de riesgo: los pacientes en alto riesgo o aquéllos con anomalías cromosómicas adicionales pueden resultar más beneficiados con los inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación.

Tener en cuenta el estado de comorbilidad. En todo el mundo, las enfermedades cardíacas, la diabetes y la hipertensión arterial están en

aumento. La prescripción de nilotinib en estos pacientes requerirá una vigilancia cuidadosa y la participación de especialistas de otros campos para la gestión integral. Asimismo, el dasatinib debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad pulmonar. Con imatinib no hay estas restricciones.

Eventos adversos: en la práctica clínica imatinib es bien tolerado, con menos efectos secundarios que requieran intervención médica. En países subdesarrollados, donde la población mayor vive en áreas rurales y los pacientes acuden para el seguimiento sólo cada tres meses, la vigilancia regular de los efectos secundarios es también un problema y vale la pena considerar este aspecto antes de decidir el fármaco a indicar.^{13,18}

El apego al tratamiento, importante factor a tener en cuenta, se vincula, entre otros aspectos, con el nivel socioeconómico y cultural de los pacientes.¹⁹

Costo del fármaco. Con la disponibilidad de imatinib genérico, sería difícil prescribir inhibidores de la tirosina cinasa de segunda generación como primera línea. La eficacia del tratamiento y la rentabilidad individual necesitan tomarse en cuenta al tomar una decisión.²⁰

REFERENCIAS

1. O'Brien SG, Guilhot FO, Larson RA, Gathmann I, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
2. Bansal S. Is imatinib still the best choice as first-line oral TKI. *South Asian J Cancer* 2014;3:83-86.
3. Murro H, Goldstein S, Bezares R, Milone G, Bruno S, Novoa JE y Comité de Leucemias Crónicas. Estudio prospectivo estratificado en pacientes con leucemia mieloide crónica según grupo de riesgo al diagnóstico. Protocolo 10-LMC-93, GATLA/GLATHEM, Buenos Aires, 1994.
4. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot FO, Goldman JM, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: Sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed

- chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009;114:1126.
5. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1029-1035.
6. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, Souza CD, et al. Nilotinib *versus* imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841-851.
7. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, et al. Dasatinib *versus* imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-2270.
8. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-Reid S, et al. A randomized trial of dasatinib 100 mg *versus* imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012;120:3898-3905.
9. Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthaner GH, Schillinger M, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533-539.
10. Rea D, Gautier JF, Breccia M, et al. Incidence of hyperglycemia by 3 years in patients (Pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with nilotinib (NIL) or imatinib (IM) in ENESTnd. *Blood* 2012;120:1686.
11. Guilhot F, Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib (*versus* imatinib) in patients (Pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): analysis of safety and efficacy by use of baseline medications in the DASISION Trial. *Blood* 2010;116:2295.
12. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-2137.
13. Shah NP, Guilhot F, Cortés JE, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 2014;123:2317-2324.
14. Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, Kim DW, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations *vs* imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2013;121:3703-3708.
15. Shah NP, Kantarjian H, Hochhaus A, Cortés JE, et al. Dasatinib *versus* imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) in the DASISION trial: 18-month follow-up. *Blood* 2010;116:206.
16. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-2388.
17. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European leukemia net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013;122:872-884.
18. National comprehensive cancer network guidelines version 2. 2012 [Last accessed on 2013 Dec 10].
19. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring & management. *Am J Hematol* 2014;89:547-556.
20. Novoa JE, Teixeira R. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia, an update 2014. *MD Anderson Bulletin* 2014.