



Respuesta a inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica

Armando Ibarra-Hernández,^a
Lluvia Suguey Sosa-Quintero,^a
Oscar Miguel Garcés-Ruiz,^a
Lilia Beatriz Aguilar-López,^a
Benjamín Rubio-Jurado,^a
Arturo Vega-Ruiz^a

Response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia

Background: Chronic myeloid leukemia represents 15 % of all the leukemias in adults. With the introduction of tyrosine kinase inhibitors, overall survival at 10 years is 80-90 %. The objective was to describe the epidemiology, complete cytogenetic response and major molecular response with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia.

Methods: It was performed a descriptive cross-sectional study of patients with chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive in treatment with tyrosine kinase inhibitors.

Results: The sample included 54 patients with a mean age of 41 years; 78 % of patients were in chronic phase, and in 8 % of patients were identified complex karyotype at diagnosis. All patients received imatinib as first-line treatment. We identified mutations in 8 %. The patients with primary or secondary resistance (30%) received second-generation tyrosine kinase inhibitors as a second-line therapy. Of 35 patients treated with imatinib, 23 had complete cytogenetic response, 23 had major molecular response, and 16 had loss of response to treatment. Of nine patients treated with nilotinib, two presented complete cytogenetic response, two major molecular response, and five loss of response to treatment. Of seven patients treated with dasatinib, two had complete cytogenetic response, two major molecular response, and four loss of response to treatment.

Conclusions: Of patients studied, 30 % was resistant to imatinib, 52 % achieved a complete cytogenetic response, and 42 % major molecular response. The use of second generation tyrosine kinase inhibitors led to obtain a complete cytogenetic and major molecular response in fewer time.

Keywords

Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL positive
Protein-tyrosine kinases
Molecular mechanisms of pharmacological action

Introducción: la leucemia mieloide crónica representa 15 % de las leucemias en los adultos. Con los inhibidores de la tirosina cinasa, la supervivencia a 10 años es de 80 a 90 %. El objetivo de esta investigación fue describir las características epidemiológicas, respuesta citogenética completa y respuesta molecular mayor con inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica.

Métodos: se realizó un estudio transversal descriptivo de los expedientes clínicos de pacientes con leucemia mieloide crónica positivos a cromosoma Filadelfia que fueron sometidos a tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

Resultados: se incluyeron 54 pacientes; la edad media fue de 41 años, 78 % estaba en fase crónica y en 8 % se detectaron cariotipos complejos al diagnóstico. Todos recibieron imatinib como tratamiento de primera línea. Se identificaron mutaciones en 8 % de los pacientes. Los pacientes con resistencia primaria o secundaria (30 %) recibieron inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación como tratamiento de segunda línea. De 35 pacientes tratados con imatinib, 23 presentaron respuesta citogenética completa, 23 respuesta molecular mayor y 16, pérdida de respuesta. De nueve pacientes tratados con nilotinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cinco, pérdida de respuesta. De siete pacientes tratados con dasatinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cuatro, pérdida de respuesta.

Conclusiones: 30 % de los pacientes presentó resistencia, 52 % alcanzó una respuesta citogenética completa con imatinib y 42 % una respuesta molecular mayor. El uso de inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación permite alcanzar respuestas citogenética completa y molecular mayor en menor tiempo.

Palabras clave

Leucemia mielógena crónica BCR-ABL positiva
Proteínas tirosina quinasas
Mecanismos moleculares de acción farmacológica

^aServicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Armando Ibarra-Hernández
Teléfono: (33) 3617 0060, extensión 31559
Correo electrónico: arman2mil@hotmail.com

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa que representa 15 % de las leucemias en el adulto.¹ Su patogénesis es la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, llamada cromosoma Filadelfia, que genera la oncoproteína BCR-ABL con actividad tirosina cinasa, que promueve el crecimiento y la replicación celular no controlada con disminución de la apoptosis. La edad promedio de presentación es de 67 años en países industrializados, sin embargo, en los países en desarrollo se presenta hasta 10 años antes de esa edad.² Afecta a cualquier grupo de edad. El diagnóstico consiste en confirmar el cromosoma Filadelfia por citogenética convencional o la detección de BCR-ABL por reacción en cadena de la polimerasa o hibridación fluorescente *in situ*.

Con la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa, la supervivencia global a 10 años es de 80 a 90 %. Los inhibidores de tirosina cinasa disponibles son efectivos en la mayoría de los pacientes. En el estudio IRIS,³ con imatinib se obtuvo respuesta cito-

genética mayor a 18 meses en 87 % de los pacientes con diagnóstico *de novo* en fase crónica. Si bien se ha descrito resistencia a imatinib,⁴ los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación son efectivos hasta en 50 % de los pacientes que la presentan.⁵

El objetivo de esta investigación fue describir las características epidemiológicas, respuesta citogenética y molecular con los inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados en el Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco.

Métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo en el que se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con leucemia mieloide crónica positivos a cromosoma Filadelfia, en tratamiento hasta el 31 de diciembre de 2012. Se observó la respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación (imatinib, nilotinib y dasatinib).

Resultados

En el cuadro I se describen las características generales de los 54 pacientes. La media de edad fue de 41 años y la relación mujer:hombre fue de 1.25:1. Todos los pacientes iniciaron tratamiento con imatinib. La mayoría (78 %) estaba en fase crónica. Al diagnóstico se identificaron cariotipos complejos en 8 % de los pacientes. En el curso del tratamiento se identificaron mutaciones en 8 % de la muestra.

De los 54 pacientes estudiados, tres fueron programados para trasplante. De los restantes, 35 continuaron con imatinib y 16 (30 %) requirieron inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación como tratamiento de segunda línea, por resistencia al imatinib (cuadro II).

De los 35 pacientes que continuaron con imatinib, 23 presentaron respuesta citogenética completa, 23 respuesta molecular mayor y 16, pérdida de respuesta al tratamiento. De nueve pacientes tratados con nilotinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cinco, pérdida de respuesta al tratamiento. De siete pacientes tratados con dasatinib, dos presentaron respuesta citogenética completa, dos respuesta molecular mayor y cuatro, pérdida de respuesta al tratamiento.

Conclusiones

La introducción de imatinib ha revolucionado el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y ha estimu-

Cuadro I Características generales de 54 pacientes con leucemia mieloide crónica

Edad en años (\bar{x})		
Hombres	44	
Mujeres	39	
	<i>n</i>	%
Sexo		
Masculino	24	44
Femenino	30	56
Grado Sokal		
Bajo	10	18
Medio	9	16
Alto	11	20
Dato no disponible	24	46
Fase de la enfermedad		
Crónica	42	78
Acelerada	12	22
Blástica	0	0
Esplenomegalia	42	40
Cariotipos complejos*	4	8
Mutaciones†	4	8
Tratamiento		
ITC primera generación	35	65
ITC segunda generación	16	30
Trasplante	3	5

* 46 XX t (3;9;22); 46 XY der (2) inv (2) t (2;9;22) t (3;21); 46 XY t (9;22); 46XY t (X;10); 46 XY t (3 del [der 9] t [9;22]); 47 XY +8

† 2 ABL, inserción nucleótido 35 ABL, M244V ABL, E255V07 ITC = inhibidores de tirosina cinasa

lado la búsqueda de compuestos químicos que tengan efectividad por su acción molecular en otros tipos de tumores. También ha favorecido el desarrollo de otros inhibidores, que en la actualidad siguen en estudio.^{6,7}

Más de 90 % de los pacientes en fase crónica después de falla terapéutica con el interferón y 100 % de quienes han utilizado imatinib como terapia de primera línea, han logrado respuesta hematológica completa con 400 mg diarios. Comparado con los regímenes basados en interferón e hidroxiurea, el imatinib ha demostrado un alto nivel de eficacia debido a un número menor de reacciones adversas. Con su uso se logran remisiones hematológicas más duraderas que con los tratamientos convencionales.⁸⁻¹⁰

Aproximadamente 70 % de los pacientes que reciben imatinib como tratamiento de primera línea alcanzan respuesta citogenética completa y 40 %, respuesta molecular mayor a los 12 meses. En nuestra población, 52 % de los pacientes alcanzó una respuesta citogenética completa y 42 % una respuesta molecular mayor con los inhibidores de tirosina cinasa; los de segunda generación se utilizan como segunda opción si existe falla a tratamiento con imatinib. En los pacientes con resistencia a inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación, esta fue ocasionada por las mutaciones para ABL y la presencia de cariotipos complejos.¹¹

El 30 % de los pacientes presentó resistencia a imatinib, la cual se ha observado hasta en 25 % de los pacientes tratados con este fármaco. Las respuestas citogenética y molecular temprana, evaluadas a los

Cuadro II Respuesta al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa de primera y segunda generación

Fármaco	Pacientes		RCC	RMM	Pérdida de respuesta
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
Imatinib	35	68	23	23	16
Nilotinib	9	18	2	2	5
Dasatib	7	14	2	2	4

RCC = respuesta citogenética completa, RMM = respuesta molecular mayor

tres meses de iniciado el tratamiento, se relacionan con mejores tasas de supervivencias global y libre de enfermedad.¹¹ En nuestro hospital, por costo-beneficio los inhibidores de tirosina cinasa de segunda generación se reservan para los pacientes con resistencia primaria o secundaria a imatinib. También se ha descrito que la dosis escalada de imatinib a 800 mg diarios es una buena opción en pacientes con respuestas subóptima.¹² Los seguimientos citogenético y molecular no son óptimos debido a la variable disponibilidad de los mismos en las unidades hospitalarias. El acceso limitado a estudios y medicamentos afecta la forma de tratar a los pacientes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Chronic myelogenous leukemia. V. 3. Washington, USA: National Comprehensive Cancer Network; 2013.
- Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga LC. Tratamiento de la leucemia mieloide crónica en fase crónica: una perspectiva mexicana. *Rev Hematol Mex.* 2011;12(4):267-75.
- O'Brien S, Guilhot F, Larson R, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Balla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2542-51.
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2531-41.
- Verweij J, Judson I, van Oosterom A. STI571: A magic bullet? *Eur J Cancer.* 2001;37(5):1816-9.
- Carella A, Beltrami G, Corsetti MT. Autografting in chronic myeloid leukemia. *Sem Hematol.* 2003;40(1):72-8.
- Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM. Practical management of patients with chronic myeloid. *Leukemia receiving imatinib.* *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1637-47.
- 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-alpha. *Blood.* 2003;102(1):83-6.
- Marín D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood.* 2003;102(7):2702-03.
- Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia.* 2012;26(9):2096-102.
- Kantarjian HM, Guilhot F, O'Brien SG, Mone M, Rudoltz M, Larson RA, et al. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer.* 2009;115(3):551-60.