

Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento

Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment

CATALINA MORALES¹, VÍCTOR TORRES CÁRDENAS², JUAN ESTEBAN VALENCIA Z³, GABRIEL RIBÓN⁴,
RUBÉN DARÍO MANRIQUE H.⁵

Forma de citar: Morales C, Torres V, Valencia JE, Ribón G, Manrique RD. Leucemia mieloide crónica:
diagnóstico y tratamiento. Rev CES Med 2010;24(1):97-108

RESUMEN

La Sociedad Americana de Cáncer estima que se diagnosticaron 5 050 nuevos casos de leucemia mieloide crónica (LMC) en Estados Unidos durante el 2009. Cerca de 470 personas en los Estados Unidos murieron a causa de la enfermedad en 2009, con un rango de edad de 45 a 55 años, y una razón hombre - mujer de 1,4:1. Este tipo de leucemias representa entre el 15-20 % de todas las leucemias, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100 000 adultos. Más del 50 % de los pacientes con LMC serán asintomáticos al momento del diagnóstico y tendrán una esperanza de vida del 39 % comparado con la población de adultos sanos. La LMC afecta principalmente a los adultos y se asocia a una anomalía cromosómica llamada Cromosoma Filadelfia, el cual crea un gen anormal llamado BCR-ABL, que codifica una proteína anormal llamada tirosina kinasa, y se cree que esto produce que las células afectadas por la leucemia crezcan y se desarrollen. La enfermedad presenta tres fases: crónica, acelerada y blástica. Cada una de estas fases difiere en su tiempo de duración, presentación clínica y respuesta al tratamiento. Tanto la fase acelerada, como la fase blástica son consideradas fases avanzadas, y el 15 % de los pacientes con LMC se encontraran en una de estas fases en el momento de ser diagnosticados. El imatinib es el primer inhibidor sintético múltiple de tirosin-kinasa. La unión de este fármaco se logra en los sitios de unión de ATP, de la

1 Estudiante Medicina CES

2 MD.

3 MG en Seguridad Social Europea. Laboratorio Bristol Myers Squibb

4 Esp. Medicina Interna. Laboratorio Bristol Myers Squibb

5 Candidato a Ph. D. Epidemiología, Grupo Evaluación de tecnologías en salud

Recibido: marzo 10 de 2010. Revisado: mayo 20 de 2010. Aceptado: junio 15 de 2010

conformación BCR-ABL kinasa inactivos, logrando una inhibición del crecimiento e induciendo apoptosis de las células que expresan esta conformación. Un 20 a 30 % de los pacientes a los que se les administra imatinib presentaran resistencia. El dasatinib® (BMS-354825) es la primera terapia autorizada por la FDA como tratamiento de la LMC resistente o intolerante a imatinib.

PALABRAS CLAVE

Leucemia

Mieloide

Cromosoma Filadelfia

Imatinib

Dasatinib

Resistencia

ABSTRACT

The American Cancer Society estimates that 5.050 new cases of chronic myeloid leukemia (CML) were diagnosed in United States in 2009. About 470 persons in the United States will die of chronic myeloid leukemia in 2009, with an age range going from 45 to 55, a mean from 53 to 55, with less than 10% under 20 years, with a male to female proportion of 1,4:1. This kind of leukemia represents between 15-20% of all leukemias, with an incidence of 1 to 2 cases per each 100,000 adults. More than 50% of the patients diagnosed with chronic myeloid leukemia will be asymptomatic at the time of the diagnosis and will have a life expectancy less than 39% if they compared to healthy adults. CML affects adults principally and it is associated to a chromosomal abnormality called the Philadelphia Chromosome, which generates an abnormal gene called BCR-ABL. This gene produces an abnormal protein called Tyrosine-Kinase, believed to cause growth and development in the cells affected by the leukemia. The disease has 3 phases: chronic, accelerated and blastic. Each phase has a differ-

ent duration time, clinical presentation and response to treatment. The accelerated phase and blastic phase are considered advanced phases, and 15% of the total patients will have reached those phases at the time of the chronic myeloid leukemia diagnosis. Imatinib is the first multiple synthetic Tyrosine Kinase inhibitor. The union of this medication to the ATP binding sites of the inactive BCR-ABL Kinase conformation achieves the inhibition of the growth and induces apoptosis of the cells that express that conformation. Approximately 20 to 30% of the patients to whom Imatinib is administered will develop resistance. Dasatinib (BMS-354825) is the first therapy authorized by the FDA as a treatment of the CML which is resistant or intolerant to Imatinib.

KEY WORDS

Leukemia

Myelogenous

Philadelphia chromosome

Imatinib

Dasatinib

Resistance

INTRODUCCIÓN

En 2009, el cáncer representó la segunda causa de muerte en el mundo, con un total de 559 888 muertes al año sólo en Estados Unidos (1). Es una enfermedad más común en hombres con un 3 % de casos probables al año y una mortalidad del 4 % al año, comparado con 3 % de muertes al año en mujeres (2,3). Dentro de las enfermedades oncológicas se encuentran las leucemias, que son un grupo heterogéneo de desordenes hematopoyéticos, las cuales pueden diferir en presentación y evolución. La leucemia es el cáncer mas común en los niños, siendo la leucemia linfocítica aguda la que ocupa el primer

lugar. La más común en adultos es la leucemia mieloide aguda, seguida por la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfocítica aguda (2-4).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA LEUCEMIA

Los oncólogos clasifican las leucemias según varios aspectos: velocidad de progresión, tipo de células afectadas, tipos más importantes, otros desórdenes mieloides crónicos y otros tipos más raros de leucemias (4).

Según la velocidad de progresión

Leucemia aguda: su incidencia es de aproximadamente 3,7 por 100 000 personas por año, y es más alta en hombres que en mujeres (razón 4,6:3,0). La incidencia aumenta con la edad: es de 1,9/100 000 en individuos menores de 65 años y de 18,6 por 100 000 en los mayores de esa edad (2,4). Este tipo de leucemia comienza después de que una o algunas células blancas pierden o dañan una secuencia de su ADN y permanecen inmaduras en lo que se conoce como formas blásticas, aunque mantienen su capacidad de multiplicarse. Como estas células no maduran ni mueren como las células normales, se acumulan y empiezan a interferir con funciones de los órganos vitales. Eventualmente, sobrepasan la producción de células normales. Las células afectadas son las células sanguíneas inmaduras o blastos. Éstas no pueden ejercer su trabajo normal, se multiplican rápido y la enfermedad empeora en un corto tiempo. Las leucemias agudas requieren tratamiento rápido y agresivo (4).

Leucemia crónica: La incidencia de LMC es de 1,5 por 100 000 personas por año, y la incidencia ajustada para la edad es más alta en hombres que en mujeres (razón 2,0:1,2). La incidencia de este tipo de leucemia aumenta lentamente con la edad hasta mediados de los cuarenta, a

partir del cual empieza a aumentar rápidamente (2-4). Este tipo de leucemia involucra células sanguíneas más maduras, que se replican o se acumulan más lentamente y pueden funcionar normalmente por un mayor periodo de tiempo. Algunas formas de leucemia crónica inicialmente no producen síntomas y pueden pasar inadvertidas o no diagnosticadas por años. Aunque el tiempo de evolución sea lento, la enfermedad puede ser mortal (2-4).

Según el tipo de células afectadas

Leucemia linfocítica: afecta las células linfoides o linfocitos que forman el tejido linfático (2).

Leucemia mielógena: afecta las células mieloides. La línea de células mieloides incluye las células que más adelante se convierten en eritrocitos, leucocitos y megacariocitos (2).

Tipos de leucemias

Leucemia mieloide aguda: es el tipo de leucemia más común, ocurre en niños y en adultos, también es llamada leucemia aguda no linfocítica (1,2).

Leucemia linfocítica aguda: el tipo de leucemia más común en niños jóvenes, representa el 75% de las leucemias de la niñez (1,2).

Leucemia linfocítica crónica: es más común en adultos, también en judíos o descendientes de rusos y de Europa oriental. Casi nunca afecta a niños (1,2).

Leucemia mielógena crónica: afecta principalmente a los adultos, y se asocia a una anomalía cromosómica llamada Cromosoma Filadelfia, el cual crea un gen anormal llamado BCR-ABL. Este gen produce una proteína anormal llamada tirosina kinasa, y se cree que esto produce que las células afectadas por la leucemia crezcan y se desarrollen. Una persona con este tipo de leucemia puede pasar muchos años o meses antes de entrar en una fase en la cual las células con leucemia crecen más rápido (2,4).

Otros desordenes mieloides crónicos

Este grupo de enfermedades producen leucemia crónica por la creación de unas pocas o muchas células mieloides. Los desordenes mieloides crónicos incluyen los síndromes mielodisplásico, los desordenes mieloproliferativos, tales como la trombocitopenia esencial, la policitemia vera, y la mielofibrosis. Estas condiciones llevan a leucemia mieloides aguda (1,2).

Otros tipos más raros de leucemias

Incluyen la leucemia de células velludas o pilosas y la leucemia crónica mielomonocítica (1,2).

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Historia y epidemiología

En 1845 fue identificada la leucemia mieloides crónica (LMC), un hecho que generó gran interés en la comunidad científica, pero no fue hasta 1960 cuando se describió la traslocación entre los brazos largos del cromosoma 9 y el 22 (Cromosoma Filadelfia) descubierto por Nowell y Hungerford (5-7). La Sociedad Americana de Cáncer estima que se diagnosticarán 5 050 nuevos casos de LMC en Estados Unidos durante el 2009. Cerca de 470 personas en los Estados Unidos murieron de LMC en el 2009 (1,2). Con un rango de edad de los 45 a los 55 años, una media de 53 a 55 años, con menos del 10 % de los casos en menores a 20 años, y con una razón hombre mujer 1,4:1 (8-10). Este tipo de leucemia representa entre el 15-20 % de todas las leucemias, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100 000 adultos (8-12). Aproximadamente el 75% de los fallecimientos por esta causa corresponden a adultos mayores de 55 años (13).

Cromosoma Filadelfia

La LMC es la tercera mas común de los tipos de leucemia y su incidencia está relacionada con la edad, con una frecuencia menor de 0,1 casos

por cada 100 000 personas menores de 10 años y mas de 10 casos por cada 100 000 personas mayores de 80 años (14). La enfermedad hace parte de los desordenes mieloproliferativos, que son enfermedades con un compromiso clonal de las células hematopoyéticas primordiales y es definida por la presencia constitutiva de una actividad tirosin kinasa (15). Esta anomalía se define en LMC por la presencia de una mutación BCR-ABL (oncoproteína) conocida también como Cromosoma Filadelfia (denominada así debido a que existe una translocación reciproca entre el gen Abelson Tk "ABL" gen del cromosoma 9 que se fusiona con la región de ruptura de los conglomerados (breakpoint cluster region) del gen "Bcr" del cromosoma 22) (8,10,11,16-18), el 95 % de las leucemias mieloides crónicas son causadas por esta anomalía genética.

Con la translocación recíproca del Cromosoma Filadelfia se crean dos genes: BCR-ABL del brazo largo del cromosoma 22 (Cromosoma Filadelfia) expresado en todos los pacientes con LMC, y ABL-BCR del brazo largo del cromosoma 9 que se encuentra sólo en el 70 % de los casos (6,19,20). Esta translocación codifica una proteína que varía de tamaño dependiendo del sitio de ruptura del gen Bcr. Los tamaños varían entre 190 kd (70 %) y 230 kd (30 %), siendo esta última responsable de la mayoría de las anomalías fenotípicas en la fase crónica. Esta proteína (230 kd) presenta actividad tirosin kinasa: los pacientes que la expresan tendrán una enfermedad mas indolente, mientras que los pacientes con un gen de 190 kd serán más propensos a desarrollar cáncer (8,11,12). Estas proteínas también se pueden encontrar en pacientes con leucemia linfocítica aguda con una menor prevalencia, lo que explica que no todos los pacientes con Cromosoma Filadelfia desarrollarán LMC (6,9,21).

Efectos de la oncoproteína BCR-ABL

Esta alteración en la proteína ABL favorece la proliferación, la resistencia a la apoptosis y altera la adhesión de las células (6,8,22). Cabe aclarar que todas las personas presentan una proteína ABL, y lo que expresan los pacientes

con LMC es la fusión BCR-ABL (13). El resultado de esta translocación es la unión de una actividad enzimática tipo tirosin-kinasa aportada por la proteína ABL que posee un sitio de unión al ATP y sus sustratos. Estos sitios tirosin-kinasa, que se encuentran normalmente en todas las personas, pueden ser de dos tipos: unos que se encuentran como proteínas transmembrana con un sitio extracelular para unión a un ligando y un lugar con acción catalítica intracelular para funcionar como receptores; y otros que no son receptores, no se encuentran unidos a la membrana sino que se encuentran en el citosol, el núcleo y en la superficie interna de la membrana plasmática. El dominio kinasa, de las tirosin-kinasas, tiene una estructura N-terminal que permite la unión del ATP y el magnesio, y un extremo C-terminal que contiene un asa de activación. Normalmente la tirosin-kinasa generada por el ABL se mantiene inactiva y es activada por señales intracelulares. En los pacientes con enfermedad oncogénica puede ocurrir una fusión entre el sitio tirosin-kinasa con su proteína, lo cual favorece la autofosforilación permitiendo crear sitios de unión anómalos para proteínas, y logrando ser independientes de ligando lo que explicaría su actividad continua, aunque sí dependería de ATP (10,23,24).

Normalmente la proteína ABL es pro-apoptótica y se encuentra en el núcleo y en el citoplasma, mientras que el BCR-ABL es anti-apoptótico y no se encuentra en el núcleo. Esta oncoproteína aunque es el pilar fundamental en el diagnóstico de la LMC, no es la causa principal de la transformación de la LMC ya que se ha logrado detectar la expresión de esta gen en pacientes no enfermos, lo que nos lleva a pensar que deben existir otros factores que logren hacer la transformación celular (6,18).

Evolución (11,12,25)

Dentro de la evolución de la LMC se presentan tres estadios característicos:

Una fase crónica que tiene una duración variable, con una media entre cuatro y seis años y que se caracteriza por una sobreproducción de

células mieloides inmaduras y granulocitos maduros. Cursa de una manera asintomática con aumento en el recuento de leucocitos y plaquetas, y un conteo de células blásticas menores al 10 %. Estas características hacen que no sea fácil diferenciarla clínica y hematológicamente de una leucemia aguda. En su presentación clínica se encontrará que los pacientes pueden presentar fatiga y palidez, consultarán comúnmente por distensión abdominal o sensación de masa -que podría estar explicada por la esplenomegalia y en algunos casos por hepatomegalia-, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso sin causa aparente.

La fase acelerada, la cual no todos los pacientes la presentaran, pues pueden pasar de una fase crónica a una fase blástica, viéndose en cada dos de tres pacientes. Se presentará con una duración de 18 meses, aunque puede tener en algunos casos una rápida progresión hacia la fase blástica de solo seis meses. Esta fase acelerada presenta una menor respuesta al tratamiento y sus características son una mayor esplenomegalia, leucocitosis que no responde al tratamiento, incremento de los blastos del 10 al 30 % en sangre periférica y medula ósea, un incremento de los basófilos del 20% en sangre periférica o trombocitopenia no explicada por el uso de inhibidores de la tirosin kinasa (menor a $100\ 000\text{mm}^3$) y evolución clonal. Si un paciente presenta una o mas de las características mencionadas se considerara en fase acelerada. Los pacientes pueden presentar fatiga, infecciones, lesiones equimóticas o sangrado.

La fase blástica, que tiene una sobrevida de dos a cuatro meses, tiene un curso fatal y presenta un 30 % o mas de células blásticas en medula ósea. Estos pacientes son los mas resistentes al tratamiento y la fase blástica puede presentarse como una enfermedad mieloide o linfoide. El paciente puede presentar fiebre, diaforesis, dolor, pérdida de peso y aumento en el tamaño de los nódulos linfáticos, hígado o bazo. Cerca del 85 % de los pacientes con LMC se encontrarán en fase crónica al momento de ser diagnosticados, que es una fase inicial, estable y benigna.

Tanto la fase acelerada, como la fase blástica son consideradas fases avanzadas, y el 15 % de los pacientes con LMC en el momento de ser diagnosticados se encontrarán en una de estas fases.

TRATAMIENTO

Dentro de las estrategias generadas para contrarrestar o frenar el avance de la enfermedad se buscan las que puedan frenar la actividad tirosin-kinasa, lo que llevó a diseñar medicamentos que lograron inhibir esta actividad catalítica por el bloqueo de sitio de unión del ATP o sustratos, bloqueando su dimerización, generando anticuerpos contra el receptor tirosin-kinasa o contra el ligando e inhibidores de proteínas de choque térmico. Todas ellas con el fin de disminuir su actividad tirosin-kinasa (18,26).

Interferón alfa

El interferón-alfa logró una respuesta citogenética completa del 5 al 20 % en las fases crónicas tempranas en pacientes con LMC, pero con una marcada toxicidad y una disminución de su eficacia directamente proporcional al tiempo de duración de la fase crónica (11).

Imatinib

Es el primer inhibidor sintético múltiple de tirosin-kinasa (ABL, BCR-ABL, receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y c-kit) diseñado para inhibir la proteína de sustrato del BCR-ABL, que ha demostrado eficacia en pacientes con LMC (autorizado por la FDA en mayo del 2001) o tumores gastrointestinales (autorizado por la FDA desde febrero de 2002). La unión de este fármaco se logra en los sitios de unión de ATP, de la conformación BCR-ABL kinasa inactivos, logrando una inhibición del crecimiento e induciendo apoptosis de las células que expresan esta conformación (10,11,24, 27,28). El imatinib, desde el 2001, ha tomado fuerza para el tratamiento de los pacientes con

LMC en fase crónica a una dosis de 400 mg día, y en fase acelerada y fase blástica tipo mieloide, a una dosis de 600 mg día cuando ha fallado en estos pacientes el uso del interferón-alfa (11). Este medicamento tiene una rápida absorción, logra unas altas concentraciones luego de dos horas de su administración por vía oral y tiene un metabolismo hepático, a través de citocromo P450 e isoforma CYP 3A4, y en menor medida por otras isoformas. El objetivo en el tratamiento con imatinib será encontrar una respuesta hematológica completa (normalización completa del hemograma con reducción en el recuento de leucocitos menor a 10×10^9 , recuento de plaquetas menor a 450×10^9 , ausencia de células inmaduras como mielocitos, promielocitos, o blastos en sangre periférica, y no evidencia de signos o síntomas de enfermedad, con desaparición de esplenomegalia) a los tres meses de seguimiento (20, 22, 28, 40).

El estudio IRIS (41), que es un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico, y cruzado cuyos objetivos fueron: comparar el tiempo hasta el fallo en el tratamiento, así como la supervivencia global en pacientes con leucemia mieloide crónica Filadelfia positiva, fase crónica sin tratamiento previo con imatinib, comparado con interferón alfa combinado con citarabina; comparar calidad de vida y enfermedad y las toxicidades relacionadas en los pacientes tratados con estos dos regímenes; comparar la tasa y la duración de la respuesta hematológica, y la respuesta citogenética mayor en estos dos grupos de pacientes; comparar la tasa y la duración de la respuesta citogenética mayor, y respuesta hematológica completa en los pacientes cuyo entrecruzamiento los lleva a recibir imatinib o interferon alfa combinado con citarabina; y comparar la tolerabilidad y la seguridad de estos dos regímenes así como la farmacocinética de imatinib en este grupo de pacientes. Para ello, los pacientes fueron aleatorizados a uno de dos brazos: I (553 pacientes) estos pacientes reciben imatinib vía oral una vez al día y II (553 pacientes), quienes recibieron interferon Alfa (IFN-A) subcutáneos diariamente. En este grupo además

los pacientes recibieron citarabina subcutánea diariamente por 10 días al mes. La citarabina se discontinuó cuando los pacientes alcanzaron respuesta citogenética completa confirmada en dos tomas consecutivas con un rango no mayor a tres meses.

Los estudios se repitieron mensualmente en ausencia de progresión a fase acelerada o blástica o toxicidad inaceptable.

Los pacientes sin respuesta hematológicas completa a los seis meses, ausencia de respuesta citogenética mayor a los dos años o pérdida de la respuesta hematológica completa (sin progresión a fase acelerada o blástica) discontinuaron el tratamiento en el brazo en el que originalmente estaban y comenzaban su tratamiento en el otro brazo.

A la fecha, y con una mediana de seguimiento de 60 meses, (42) las tasas acumulativas de respuesta citogenética completa entre los pacientes que reciben imatinib fue de 69 % al mes 12, y 87 % a los 60 meses.

Se estima que el 7 % de los pacientes progresó a fase acelerada o blástica, y el estimado de supervivencia libre de progresión a los 60 meses, es de 89 % para el grupo de pacientes que recibió Imatinib como terapia inicial

Mecanismos de resistencia a imatinib

Aproximadamente de un 20 a un 30 % de los pacientes a los que se les administra imatinib harán resistencia, que puede ser explicada por varios mecanismos, los cuales a su vez se pueden diferenciar como los mecanismos dependientes del receptor BCR-ABL y los mecanismos independientes del receptor.

Tipos de respuesta que debe tener cada paciente.

Se considera una *falla en la respuesta* si a los tres meses no hay respuesta hematológica completa o si a los seis meses el paciente no ha alcanza-

do una respuesta citogenética completa. O a los 12 meses que no haya alcanzado una respuesta citogenética parcial, o que a los 18 meses no haya alcanzado una respuesta citogenética completa, o que en cualquier momento el paciente luego de haber obtenido una respuesta hematológica y/o citogenética completa haya disminuido su respuesta. También se considera pérdida de la respuesta en cualquier momento la aparición de mutaciones con baja sensibilidad a Imatinib.

Tendrán *respuesta subóptima* los pacientes que no hayan alcanzado a los tres meses una respuesta hematológica completa, o que a los seis meses no hayan alcanzado una respuesta citogenética parcial o que a los 12 meses no hayan alcanzado una respuesta citogenética completa, o que a los 12 meses no hayan alcanzado una respuesta molecular mayor, o que en cualquier momento se encuentren anormalidades clonales en células Cromosoma Filadelfia positivo(22, 29, 30). Los mecanismos de resistencia independientes del receptor BCR-ABL pueden ser:

- Efectos fármaco-cinéticos, donde juegue un papel su mecanismo de absorción, vías de metabolización e interacción con otras drogas y concentraciones plasmáticas.
- La unión a proteínas plasmáticas como alfa 1-acido glicoproteína I (AGBI) que disminuiría su biodisponibilidad.
- La absorción intracelular de imatinib, dependerá de la concentración de la proteína transportadora unida a adenosin trifosfato, que es una proteína transmembrana que regula el tránsito de sustancias fuera de la célula, se ha visto implicada en la expulsión de varias drogas antineoplásicas, disminuyendo de esta forma la concentración de la droga a nivel intracelular.
- Inhibición de los canales de absorción del imatinib a nivel intracelular, el transportador de cationes orgánicos humano puede alterar la absorción del imatinib a nivel intracelular.
- Y otros como la evolución clonal, activación de vías independientes del receptor BCR-

ABL (sobreexpresión de receptores SRC) y quiescencia de las células madres. Y los mecanismos de resistencias relacionados con el receptor BCR-ABL: sobreexpresión del receptor BCR-ABL 1, mutaciones puntuales del dominio quinasa del receptor BCR-ABL 1 (ejemplo: T315I) (11,18, 22, 29, 32).

Dasatinib

El dasatinib (BMS-354825) es la primera terapia autorizada por la FDA como tratamiento de la LMC resistente o intolerante a imatinib. Es un inhibidor oral del receptor de tirosin quinasa de segunda generación, no relacionado estructuralmente con el imatinib y 325 veces mas potente que éste. La inhibición que realiza el dasatinib es sobre las kinasas BCR-ABL, la familia de SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c – KIT, las kinasas del receptor A de efrina y del receptor para el factor de crecimiento beta derivado de las plaquetas (8-10,12,16,18,33-35). Es metabolizado a nivel hepático por la citocromo P450 y la isoenzima CYP3A4 en metabolitos activos e inactivos, por lo que es importante tener en cuenta los fármacos que podrían alterar su eficacia o aumentar la toxicidad del medicamento (12). El dasatinib se une al sitio de unión del ATP, haciéndolo tanto en las conformaciones activas e inactivas del dominio quinasa del ABL, además presenta una gran afinidad con unos menores sitios de contacto al ABL comparado con el imatinib (8,20).

La administración es oral, con un pico de 0,5 hasta 6 horas y una vida media de 3 a 5 horas. Presenta una rápida absorción que no es modificada por la ingesta de alimentos y su vía de eliminación, tanto del dasatinib como de sus metabolitos, es por vía fecal (15,18). Se debe de tener cuidado cuando se usan concomitantemente drogas que interactuen sobre la citocromo P450, CYP3A4 como el alfentanil, astemizole, cisapride, ciclosporina, ergotamina (derivados del ergot), fentanyl pimizide, quinidina, tacrolimus debido a que pueden ser modificadas sus concentraciones plasmáticas por el uso de dastinib. Mientras que las siguientes drogas disminuyen las concentraciones plasmáticas del dasatinib:

claritromicina, eritromicina indinavir, atazanavir, itraconazol, y ketoconazol, antiácidos, carbamacepina, dexametasona, antihistamínicos H₂, fenobarbital, fenitoína, inhibidores de la bomba de protones (9,12,15,16).

El dasatinib está indicado como tratamiento para pacientes con LMC en cualquiera de sus fases o en LLA Cromosoma Filadelfia positivo, que sean resistentes o intolerantes a tratamiento de primera línea. Con éste se puede llegar a obtener una respuesta hematológica completa en la fase crónica del 90 %, en fase acelerada puede llegar al 33 % y la respuesta citogenética completa al 32 %. En la fase blástica mieloide la respuesta hematológica completa puede ser del 24 % y la respuesta citogenética completa del 27 %. En la fase blástica linfoide la respuesta hematológica completa alcanza el 26 % y una respuesta citogenética completa el 50 % (11,15,36).

Nilotinib

El nilotinib es un inhibidor oral de BCR-ABL que ha dado buenos resultados en los pacientes con leucemia mieloide crónica resistentes a imatinib. Es un inhibidor competitivo por el sitio de unión al ATP similar al imatinib, aunque 60 veces mas potente que éste. Está indicado para pacientes en fase crónica o acelerada resistentes al imatinib, con una dosis recomendada de 400 mg dos veces al día, por vía oral. Es inactivo contra la mutación T315I, y su metabolismo es vía citocromo P450. Con un aumento de la exposición al ser utilizado con ketoconazol y aumenta las concentraciones del midazolam; además se debe tener cuidado al utilizar con otras drogas como: antimicóticos tipo azoles, claritromicina, dexametasona, fenitoína y carbamacepina, porque modifica su biodisponibilidad, tanto de las drogas como del nilotinib (37,38).

Bosutinib

El bosutinib (SKI 606) es un inhibidor dual del Src y ABL quinasa, 200 veces mas potente que el imatinib y aunque actúa en múltiples mutaciones no actúa sobre la T315I. Reduce la actividad del endotelio vascular mediado por factores de

crecimiento, modificando la permeabilidad y extravasación de células tumorales y limita la interacción entre células tumorales y células sanas (18,30,39).

Otros fármacos

INNO-406 es conocido como CNS-9 siendo de 25 a 55 veces más potente que el imatinib e inhibe la proteína LYN por su actividad anti-SFK que se cree es responsable de la progresión de la LMC hacia la fase blástica. Se administra por vía oral y ha mostrado ser un inhibidor competitivo del ATP, aunque no es activo contra la mutación T315I (18,39).

Componentes PD miembros de la familia de la pirimidina, se desarrollaron como inhibidores SRC, y mostraron una potente actividad anti-ABL. Logra inhibir ambos receptores BCR-ABL (activos e inactivos), tiene mas efectividad que el imatinib al unirse a sólo 11 aminoácidos, no es efectivo para la mutación T315I (30).

AP23464 es un inhibidor dual sobre el inhibidor SRC-ABL kinasa, el cual previene la proliferación, bloquea la progresión del ciclo celular y promueve la apoptosis de células de la línea de LMC. Es sensible a todas las mutaciones menos a la T315I y es menos susceptible a la resistencia del Imatinib (30, 39).

MK-406 es un inhibidor de aurora kinasa con actividad contra el BCR-ABL el cual inhibe la autofosforilación de la mutación T315I BCR-ABL e inhibición de la proliferación de las células LMC (18).

La efectividad del tratamiento de los pacientes con LMC se logra medir revisando tres parámetros importantes: hematológico, citogenético y molecular:

Puede haber respuesta hematológica completa cuando el recuento de leucocitos en sangre periférica sean menor de 100 000/mm³, plaquetas

menores de 450 000/mm³, ausencia de células inmaduras o blastos en sangre periférica y ausencia de signos o síntomas con desaparición de la esplenomegalia.

Tendrá una respuesta citogenética completa cuando no haya presencia de Cromosoma Filadelfia en al menos 20 metafases evaluadas. La respuesta citogenética parcial si existe del 1 a 34 % del Cromosoma Filadelfia positivo en por lo menos 20 metafases evaluadas. Será respuesta menor si hay entre el 35 y 95 % en un mínimo de 20 metafases evaluadas. Y una respuesta citogenética mayor cuando se encuentre una respuesta citogenética completa si 0 % de metafases con Cromosoma Filadelfia positivo o una respuesta citogenética parcial con 1 al 35 % de sus metafases con Cromosoma Filadelfia positivo.

Y la respuesta molecular mayor cuando exista una disminución de 3 logaritmos de BCR-ABL medidos por PCR (18, 26).

El monitoreo debe realizarse de acuerdo a lo establecido por las guías internacionales. Se busca remisión hematológica completa a los tres meses, si no se logra se considera resistencia hematológica primaria. Se espera respuesta citogenética parcial a los seis meses; si no se logra se denomina resistencia citogenética primaria. Si luego de obtener la primera y segunda respuesta, éstas se pierden, se considera resistencia hematológica o citogenética secundaria, según la respuesta que se haya perdido. Se espera obtener respuesta molecular mayor luego de seis meses de haber obtenido respuesta citogenética completa.

Para los pacientes con leucemia mieloide en fase crónica que no tengan respuesta al imatinib luego de tres meses a dosis de 400 mg o no hayan obtenido respuesta hematológica completa se debe iniciar búsqueda de donante intrafamiliar HLA idéntico para trasplante alogénico de médula ósea y/o iniciar inhibidores de tirosin

kinasa de segunda generación. Se recomienda, si es posible, estudios moleculares para identificación del mecanismo de resistencia, porque los que tienen mutación T315I (translocación de una tretinoína por una isoleucina en la posición 315 del gen ABL) no son candidatos para los nuevos inhibidores (26). Para aquellos que logran respuesta citogenética parcial o completa se continúa igual tratamiento y se recomienda evaluar respuesta por PCR a los seis meses. Esto para los pacientes con LMC que recibieron Imatinib y se les aumentó su dosis de 400 mg diarios a 800 mg diarios(26). Todos los pacientes que obtengan respuesta molecular mayor se les dará tratamiento indefinidamente, todo paciente que pierda la respuesta molecular completa se recomienda evaluar pérdida simultánea de la respuesta citogenética o evolución clonal(26)

La terapia para la LMC está cambiando rápidamente. La experiencia del médico y las preferencias del paciente deben ser tomadas en cuenta en el proceso de selección. La decisión final del tratamiento se debería enfocar en los resultados, los riesgos, y la toxicidad de los diferentes tratamientos. Hoy en día, la meta de la terapia de la LMC es alcanzar una hematopoyesis no-clonal, no neoplásica, prolongada y durable, lo cual implica la erradicación de cualquier célula residual que contenga el transcripto BCR/ABL. La meta es una remisión molecular completa y la curación. Los resultados con imatinib han llevado a los médicos a ofrecerlo como terapia de primera línea para los pacientes con LMC de diagnóstico reciente. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan resistencia al imatinib y en esos casos se deben ofrecer otros tratamientos. El dasatinib está aprobado por la FDA para el tratamiento de todas las etapas de la LMC resistente o intolerante a la terapia anterior, incluyendo el imatinib. Este agente ha cambiado el algoritmo de tratamiento de la LMC ofreciendo una nueva oportunidad a aquellos pacientes cuyo tratamiento estaba restringido por la resistencia al imatinib y la falla de otras opciones terapéuticas (4).

REFERENCIAS

1. Center for disease control and prevention. 2009; Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/FASTATS/deaths.htm>. Accessed Diciembre, 2009.
2. National Cancer Institute; Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/leukemia>. Accessed Diciembre, 2009.
3. Staudt LM. Molecular diagnosis of the hematologic cancers. *N.Engl.J.Med.* 2003 May 1;348(18):1777-85.
4. Anthony S. Fauci, Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, and Joseph Loscalzo, Eds. editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine..* 17ª ed.: McGraw-Hill; 2008.
5. Rodriguez M, Cardona A. F., Enciso L., Ruiz G., Yepes A, Ospina V, Et. Al. Leucemia mielóide crónica en crisis blástica: perspectiva terapéutica según la evidencia (parte II). *Rev Column Cancerol.* 2006 ;10(4):267-81.
6. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N.Engl.J.Med.* 2003 Oct 9;349(15):1451-64.
7. Joske DJ. Chronic myeloid leukaemia: the evolution of gene-targeted therapy. *Med.J.Aust.* 2008 Sep 1;189(5):277-82.
8. Aguilera DG, Tsimberidou AM. Dasatinib in chronic myeloid leukemia: a review. *Ther. Clin.Risk Manag.* 2009 Apr;5(2):281-9.
9. Wong SF. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J.Hematol.Oncol.* 2009 Feb 23;2:10.
10. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2007 Jul 19;357(3):258-65.

11. Kantarjian HM, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Cortes J. New insights into the pathophysiology of chronic myeloid leukemia and imatinib resistance. *Ann.Intern.Med.* 2006 Dec 19;145(12):913-23.
12. McFarland KL, Wetzstein GA. Chronic myeloid leukemia therapy: focus on second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Control.* 2009 Apr;16(2):132-40.
13. Rodríguez M, Cardona AF, Enciso L, Ruiz G, Yepes A, Ospina V, et. al. Leucemia Mieloide Crónica en crisis blástica: bases moleculares y diagnóstico. *Rev Colomb Cancerol.* 2006 ;10(4):257-66.
14. Taylor MJ, Scuffham PA. Pharmacoeconomic benefits of dasatinib in the treatment of imatinib-resistant patients with chronic myelogenous leukemia. *Expert Rev.Pharmacoecon Outcomes Res.* 2009 Apr;9(2):117-21.
15. Kean SJ. Dasatinib: in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *BioDrugs.* 2008 ;22(1):59-69.
16. Galinsky I, Buchanan S. Practical management of dasatinib for maximum patient benefit. *Clin J Oncol.Nurs.* 2009 Jun;13(3):329-35.
17. Frohling S, Dohner H. Chromosomal abnormalities in cancer. *N Engl J. Med.* 2008 Aug 14;359(7):722-34.
18. Ramirez P, DiPersio JF. Therapy options in imatinib failures. *Oncologist.* 2008 Apr;13(4):424-34.
19. Campbell PJ, Green AR. The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2452-66.
20. Gora-Tybor J, Robak T. Targeted drugs in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Chem.* 2008 ;15(29):3036-51.
21. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med.* 2001 Apr 5;344(14):1038-42.
22. Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007 Nov;8(11):1018-29.
23. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med.* 2005 Jul 14;353(2):172-87.
24. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N Engl J Med.* 2002 Feb 28;346(9):683-93.
25. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer.* 2006 Jun 19;94(12):1765-9.
26. Combariza J. F., Rodriguez M, Garcia J., Acevedo M., Galvez K., Cardona A. F. Et. Al. Consenso Colombiano sobre diagnóstico y tratamiento de Leucemia Mieloide Crónica en Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2008 ;12(3):126-42.
27. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin. Proc.* 2009 Feb;84(2):161-9.
28. Moen MD, McKeage K, Plosker GL, Siddiqui MA. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukaemia. *Drugs* 2007 ;67(2): 299-320.
29. Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control.* 2009 Apr;16(2): 122-31.

30. Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007 Dec;8(12):1116-28.
31. Hiwase DK, Saunders V, Hewett D, Frede A, Zrim S, Dang P, et al. Dasatinib cellular uptake and efflux in chronic myeloid leukemia cells: therapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2008 Jun 15;14(12):3881-8.
32. 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 Jun 15;354(24):2531-41.
33. Ramchandren R, Schiffer CA. Dasatinib in the treatment of imatinib refractory chronic myeloid leukemia. *Biologics.* 2009 ;3:205-14.
34. Porkka K, Koskenvesa P, Lundan T, Rimpilainen J, Mustjoki S, Smykla R, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood.* 2008 Aug 15;112(4):1005-12.
35. Kean SJ. Dasatinib: in chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *BioDrugs.* 2008 ;22(1):59-69.
36. Olivieri A, Manzione L. Dasatinib: a new step in molecular target therapy. *Ann.Oncol.* 2007 Jun;18 Suppl 6:vi42-6.
37. Swords R, Mahalingam D, Padmanabhan S, Carew J, Giles F. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib. *Drug Des Devel Ther.* 2009 Sep 21;3:89-101.
38. Plosker GL, Robinson DM. Nilotinib. *Drugs.* 2008 ;68(4):449,59; discussion 460-1.
39. Kantarjian HM, Giles F, Quintas-Cardama A, Cortes J. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia. *Clin.Cancer Res.* 2007 Feb 15;13(4):1089-97.
40. National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Clinical Practice Guidelines In Oncology; Chronic Myelogenous Leukemia; V.2.2010
41. Monteleone Ilana; STI571 Compared with Interferon Alfa Plus Citarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed Chronic Myelogenous Leukemia
42. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006 Dec 7;355(23):2408-17.

