

Serie

# Leucemia Mieloide Crónica

**El Dasatinib es un Fármaco de Primera Línea  
para los Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica**

Journal of Clinical Oncology  
34(20):2333-2340, Jul 2016

Comentario crítico  
Dr. Sebastián Isnardi



# El Dasatinib es un Fármaco de Primera Línea para los Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica

El dasatinib es un fármaco de primera línea para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica que están en la fase crónica de la enfermedad.

## Introducción y objetivos

El estudio en fase III *Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients* (DASISION) se llevó a cabo con el fin de comparar la eficacia y la seguridad del empleo de dasatinib o imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, diagnosticada en forma reciente. De acuerdo con los resultados obtenidos, el dasatinib presentó un nivel superior de eficacia en comparación con el imatinib, en tanto que su empleo se asoció con un perfil adecuado de seguridad. Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia general fueron elevadas y similares ante el empleo de dasatinib o imatinib. En consecuencia, el uso de dasatinib fue aprobado como fármaco de primera línea para los pacientes con LMC.

La realización de estudios sobre el uso de inhibidores de la tirosinquinasa BCR-ABL1 indicó que la respuesta temprana y acentuada predice la mejoría de la evolución de los pacientes con LMC en fase crónica. La disminución del nivel de dicha enzima se asoció con la mejoría significativa de la supervivencia libre de progresión, libre de eventos clínicos y general y con la disminución del riesgo de transformación. En el presente artículo se informaron los resultados obtenidos mediante un análisis efectuado luego de 5 años de inicio del estudio DASISION.

## Pacientes y métodos

El estudio fue multinacional, abierto y en fase III. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir dasatinib por vía oral, en dosis de 100 mg por día, o imatinib, por vía oral, en dosis de 400 mg por día. Ante la aparición de eventos adversos se indicó la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. En ausencia de respuesta adecuada a los 3 a 18 meses se permitió el aumento de la dosis de dasatinib hasta 140 mg diarios o de imatinib hasta 600 mg a 800 mg diarios.

En el inicio se incluyeron 519 pacientes. De ellos, 259 fueron distribuidos en forma aleatoria para recibir dasatinib y 260 fueron asignados al tratamiento con imatinib. Los grupos no difirieron significativamente en cuanto a las características clínicas observadas al inicio del estudio.

El criterio principal de valoración de eficacia fue el índice de respuesta citogenética completa (CCyR [*complete cytogenetic response*]) confirmada a los 12 meses de seguimiento. En segundo lugar se evaluó el tiempo total transcurrido hasta la CCyR confirmada y la duración de la respuesta, el índice de respuesta molecular mayor (MMR [*major molecular response*]) y de respuesta molecular (MR<sub>4</sub> y MR<sup>4.5</sup>), el tiempo transcurrido hasta la MMR, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. La evaluación de los resultados tuvo lugar luego de un período de seguimiento mínimo de 5 años.

El fracaso del tratamiento se definió ante la falta de respuesta hematológica a los 3 meses de seguimiento, ante la falta de respuesta hematológica completa o la ausencia de respuesta ci-

togenética a los 6 meses de seguimiento y ante la ausencia de respuesta citogenética parcial a los 12 meses de seguimiento. Lo mismo tuvo lugar ante la ausencia de CCyR a los 18 meses de seguimiento o frente a la observación de progresión de la enfermedad en cualquiera de los momentos mencionados.

La progresión de la enfermedad se definió por la duplicación del recuento de glóbulos blancos (> 20 000/dl), la pérdida de la respuesta hematológica, el aumento de la presencia del cromosoma Philadelphia, la transformación a fase blástica o acelerada o cualquier causa de muerte.

El seguimiento tuvo lugar durante un período de 5 años y el objetivo fue evaluar la transformación y la supervivencia de los participantes. La aparición de eventos adversos fue analizada según la *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Las mutaciones se evaluaron en el momento de discontinuación del tratamiento mediante la amplificación del ADN complementario del gen *BCR-ABL1*.

Los índices acumulativos de respuesta se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de los resultados correspondientes a cada tratamiento tuvo lugar mediante la metodología de Cochran-Mantel-Haenszel y la clasificación de Euro. La realización de un análisis *post hoc* permitió comparar los índices de respuesta obtenidos en diferentes momentos. La supervivencia libre de progresión y general fue analizada mediante un análisis de Kaplan-Meier. Por último, tanto la progresión como la transformación fueron evaluadas durante el período de seguimiento.

## Resultados

Luego de 5 años de seguimiento, el 61% de los pacientes tratados con dasatinib y el 63% de los sujetos asignados a imatinib aún recibían el esquema administrado en forma inicial.

La dosis media diaria administrada a los pacientes que recibieron dasatinib fue de 99 mg, en tanto que la dosis media diaria de imatinib fue de 400 mg. Para los pacientes que discontinuaron el estudio debido a su finalización, las dosis medias finales de dasatinib e imatinib fueron 99 mg diarios y 400 mg diarios, respectivamente. En cuanto a los pacientes que interrumpieron el estudio por otros motivos, la dosis media diaria administrada en el momento de la finalización fue de 95 mg de dasatinib y de 400 mg de imatinib. Los fármacos administrados con mayor frecuencia luego de la interrupción del tratamiento con dasatinib fueron imatinib (19%), nilotinib (9%), dasatinib (3%) e hidroxiurea (2%). Para el grupo tratado con imatinib, las drogas administradas con mayor frecuencia luego de la interrupción de dicho tratamiento fueron dasatinib (16%), imatinib (11%), nilotinib (9%) e hidroxiurea (3%).

De acuerdo con los resultados obtenidos luego de 5 años de seguimiento, los índices de MMR y MR<sup>4.5</sup> fueron del 76% y 42% ante la administración de dasatinib y del 64% y 33% ante la administración de imatinib, respectivamente.

La respuesta al tratamiento con dasatinib e imatinib luego de 5 años de seguimiento tuvo una frecuencia del 28% y 26% al analizar la CCyR confirmada, del 52% y 49% al analizar la MMR y del 39% y 28% al analizar la MR<sub>4</sub>, y 25% y 18% al analizar MR<sup>4,5</sup>, respectivamente. Las diferencias observadas ante la administración de dasatinib e imatinib en términos de MMR en el grupo de riesgo bajo y de MR en el grupo de riesgo intermedio fueron significativas.

La supervivencia general estimada luego de 5 años de seguimiento ante la administración de dasatinib fue del 91%, en tanto que la administración de imatinib se asoció con una supervivencia general del 90%. La expectativa de vida según la edad, observada en los pacientes con LMC en fase crónica incluidos en ambos grupos de tratamiento, fue similar, en comparación con la expectativa de vida correspondiente a una población externa de individuos sin LMC.

El fallecimiento a causa de la LMC fue más frecuente en el grupo tratado con imatinib en comparación con lo observado en el grupo que recibió dasatinib. No obstante, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia general entre ambos grupos luego de 5 años de seguimiento.

La supervivencia libre de progresión estimada luego de 5 años de seguimiento fue del 85% en el grupo tratado con dasatinib y del 86% en el grupo que recibió imatinib. En el 4.6% y 7.3% de los pacientes tratados con dasatinib e imatinib, la LMC se transformó en fase acelerada/crisis blástica, luego de 5 años de seguimiento.

El porcentaje de pacientes que alcanzó un nivel de *BCR-ABL1* menor o igual al 10% luego de 3 meses de seguimiento fue mayor con el tratamiento con dasatinib, en comparación con la administración de imatinib (84% y 64%, respectivamente). No se observaron diferencias entre los pacientes mayores o menores de 65 años al analizar este último parámetro. Según lo hallado en ambos grupos, los pacientes que alcanzaron un nivel de *BCR-ABL1* menor o igual al 10% a los 3 meses de seguimiento también presentaron una frecuencia superior de CCyR, MMR y MR<sup>4,5</sup> a los 5 años de seguimiento, un nivel superior de supervivencia general y libre de progresión y un índice de transformación más bajo.

La evaluación de las mutaciones *BCR-ABL1* tuvo lugar en el momento de la interrupción del estudio. Doscientos pacientes tratados con dasatinib y 214 pacientes asignados a imatinib fueron incluidos en dicho análisis. La presencia de mutaciones tuvo lugar en el 8% de los pacientes tratados con dasatinib y en el 9% de aquellos que recibieron imatinib. Las mutaciones T315I tuvieron lugar en 8 pacientes tratados con dasatinib y en ninguno de los asignados a imatinib. La mayoría de los individuos con mutaciones discontinuó el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad o a la falta de respuesta terapéutica apropiada.

La administración de dasatinib o imatinib no generó nuevos eventos adversos luego de 5 años de seguimiento. La mayoría de los eventos adversos observados ante la administración de dichos fármacos fue de grado 1 o 2, en tanto que el 15% de los eventos adversos asociados con la administración de dasatinib y el 11% de los eventos adversos vinculados con el empleo de imatinib fueron clasificados como de grado 3 o 4. La frecuencia de eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 fue mayor ante la administración de dasatinib, en comparación con lo observado al emplear imatinib. En este caso se observó neutropenia, anemia y trombocitopenia.

A excepción del derrame pleural, los eventos adversos no hematológicos fueron menos frecuentes con dasatinib. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento no generaron trastornos graves y provocaron la discontinuación en el 16% de los

pacientes tratados con dasatinib y en el 7% de los sujetos que recibieron imatinib. El derrame pleural fue más frecuente entre los pacientes tratados con dasatinib en comparación con aquellos asignados a imatinib. La frecuencia de este cuadro fue del 28% y 0.8%, respectivamente. El 26% de los pacientes tratados con dasatinib presentaron un derrame pleural de grado 1 o 2, en tanto que el 3% tuvo un derrame pleural de grado 3 o 4. Esta complicación fue más frecuente entre los pacientes mayores de 65 años. Este efecto adverso se trató mediante la interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de los fármacos. Asimismo, los pacientes con derrame pleural fueron tratados con diuréticos, corticoides o toracocentesis. La discontinuación del tratamiento con imatinib debido a la aparición de derrame pleural tuvo lugar en el 6% de los pacientes. Más allá de la presencia de derrame pleural, el 96% de los enfermos presentó CCyR confirmada, el 82% tuvo MMR y el 50%, MR<sup>4,5</sup>.

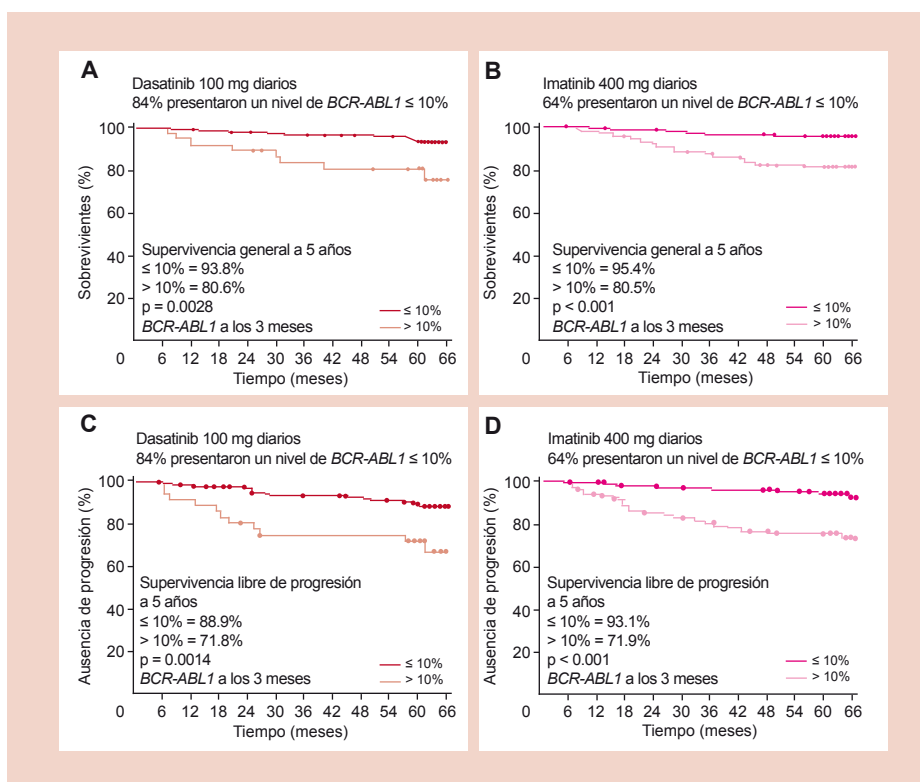
La hipertensión pulmonar se diagnosticó mediante ecocardiografía bidimensional y se observó en el 5% de los pacientes tratados con dasatinib y en el 0.4% de los que recibieron imatinib. La mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar presentó derrame pleural. En general, la hipertensión pulmonar se relacionó con el tratamiento farmacológico administrado. La isquemia arterial no fue frecuente, tanto en el grupo tratado con dasatinib como en el grupo asignado a imatinib. La mayoría de los eventos isquémicos tuvo lugar dentro del año de tratamiento con dasatinib. No obstante, la mayoría de los pacientes pudo reiniciar el tratamiento con dasatinib sin presentar recurrencias. Dos sujetos tratados con dasatinib presentaron una crisis isquémica transitoria, en tanto que 2 pacientes que recibieron imatinib tuvieron enfermedad arterial periférica. No se registraron accidentes cerebrovasculares.

El 10% de los integrantes de cada grupo falleció luego de 5 años de seguimiento. Las causas de muerte incluyeron enfermedad cardiovascular, progresión de la enfermedad, infecciones, aparición de otras afecciones oncológicas, *shock* séptico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia multiorgánica y complicaciones del trasplante de células madre, entre otros cuadros (Figura 1).

## Discusión

Los resultados obtenidos en el estudio DASISION permiten indicar que la administración de dasatinib se asocia con índices elevados de MR. Asimismo, la presencia de un nivel de *BCR-ABL1* menor o igual al 10% a los 3 meses de seguimiento predijo el aumento significativo de la supervivencia general y libre de progresión. La rama de pacientes tratados con dasatinib tuvo más pacientes que lograron *BCR-ABL1* menor o igual al 10% a 3 meses de seguimiento y una frecuencia inferior de fallecimientos relacionados con la LMC, en comparación con el grupo asignado a imatinib.

Los beneficios del tratamiento con dasatinib en pacientes con LMC fueron informados en otros estudios aleatorizados; esto indica la veracidad de los resultados obtenidos. Los índices de supervivencia general y libre de progresión fueron elevados y similares entre ambos grupos, aunque la evolución de los pacientes que recibieron dasatinib fue más favorable. La ausencia de diferencias entre ambos grupos podría vincularse con el período de seguimiento o la cantidad de participantes incluidos en el estudio. Es necesario efectuar estudios prospectivos que permitan explicar la relación entre el tratamiento y la aparición de infecciones, así como los mecanismos involucrados en la presencia de dicho cuadro. La aparición de mutaciones *BCR-ABL1* no fue frecuente en ambos grupos. Las mutaciones T315I tuvieron lugar en 8 pacientes tratados con dasatinib y en ninguno de los



**Figura 1.** Estimación de la supervivencia global (A, B) y de la supervivencia libre de progresión (C, D) a los 5 años de seguimiento de acuerdo con la respuesta molecular observada en ambos grupos. La supervivencia fue calculada en la población de pacientes en tratamiento y durante el seguimiento posterior a la discontinuación del tratamiento.

asignados a imatinib. Según lo informado en estudios anteriores, la frecuencia de mutaciones T315I luego de 31 meses de tratamiento con imatinib fue del 2%.

En consecuencia, la ausencia de mutaciones observada en el presente estudio no coincide con lo verificado en ensayos previos. Es posible que ciertas mutaciones aumenten la potencia de transformación en mayor medida que otras, con lo cual los clones predominantes serían aquellos de mayor proliferación. Además, la mayoría de los pacientes con mutaciones interrumpió el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad o a la ausencia de respuesta. Es necesario realizar estudios adicionales que permitan investigar dicha hipótesis.

Más allá del derrame pleural, los eventos adversos no hematológicos relacionados con el tratamiento no difirieron entre los grupos tratados con imatinib o dasatinib o fueron menos frecuentes en el grupo tratado con dasatinib. El derrame pleural fue más frecuente ante la administración de dasatinib y generó

la interrupción del tratamiento en el 6% de los pacientes. El 96% de los sujetos con derrame pleural presentó CCyR confirmada, en tanto que el 82% tuvo MMR. En consecuencia, el control adecuado del derrame pleural permitiría la continuidad del tratamiento con dasatinib. Es posible que el derrame pleural se asocie con la hipertensión arterial pulmonar; por lo tanto, se recomienda investigar con mayor profundidad la hipertensión pulmonar en pacientes tratados con dasatinib.

## Conclusión

El tratamiento con dasatinib se asoció con un efecto más rápido y acentuado, en comparación con la administración de imatinib en pacientes con LMC, aunque no se observaron diferencias de supervivencia entre ambos grupos. La seguridad del tratamiento fue la esperada de acuerdo con los datos disponibles. Los autores concluyen que el dasatinib es un fármaco de primera línea, adecuado para los pacientes con diagnóstico reciente de LMC en fase crónica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017  
www.siic.salud.com

Comentario crítico

# Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en la Actualidad: Contar con Varias Alternativas Siempre es Favorable para Nuestros Pacientes

## Dr. Sebastián Isnardi

Médico Hematólogo

Servicio de Hematología HIGA San Martín. La Plata, Argentina.

Asesor externo del Laboratorio Tuteur

La aparición de los inhibidores de la tirosinquinasa (TKI [*tyrosine kinase inhibitors*]), hace ya 15 años (el imatinib fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en 2001), significó un cambio revolucionario en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) y fue la primera terapia dirigida a un objetivo molecular que logró respuestas ostensiblemente superiores a las que podían alcanzarse con los tratamientos disponibles hasta entonces.

Durante años, el imatinib se convirtió en el tratamiento estándar de la enfermedad, con resultados sorprendentes. A pesar de ello, un grupo de pacientes presentaba intolerancia o respuesta inapropiada a la terapia, por lo cual la aparición de los inhibidores de segunda generación (dasatinib y nilotinib) abrió el camino hacia nuevas posibilidades.

El dasatinib es un TKI 350 veces más potente que el imatinib (*in vitro*). Inicialmente, recibió la aprobación para su utilización en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib. Con la publicación de los datos del estudio DASISION se logró la aprobación del dasatinib como primera línea, y las sucesivas actualizaciones de dicho trabajo mostraron mejores resultados con este fármaco en el tratamiento de primera línea de pacientes con LMC, con un perfil de toxicidad perfectamente manejable. Este año fue publicada la actualización final (a 5 años), que confirmó la superioridad del dasatinib sobre el imatinib, como primera línea de tratamiento, en términos de respuesta molecular mayor (MMR) y respuesta molecular (MR)<sup>4,5</sup>, con diferencias significativas a favor del dasatinib. No se observó la aparición de efectos adversos nuevos o inesperados, con la ventaja de la administración de una única dosis diaria y sin interacción con los alimentos. En un camino trazado paralelamente, los datos del estudio ENESTnd mostraron superioridad en términos de respuesta del nilotinib sobre el imatinib, colocándolo en una situación similar, con un perfil de efectos adversos diferente y, también, perfec-

tamente manejable. Ambos inhibidores de segunda generación muestran tasas de respuesta más profundas y más rápidas.

Actualmente, contamos con un grupo de TKI para el tratamiento de la LMC con eficacia, en algunos casos, similar, así como con perfiles de efectos adversos diferentes; se ha logrado que una enfermedad que tenía una supervivencia de entre 3 y 5 años, con los tratamientos previos a los TKI, logre una supervivencia a largo plazo que se asemeja a la de la población general.

La disponibilidad de diferentes TKI, con perfiles de efectos adversos distintos, permite implementar un tratamiento más individualizado en los pacientes. Además, la monitorización continua y la existencia de metas de respuesta que se asocian con objetivos a largo plazo nos ayudan a definir las mejores alternativas de tratamiento para cada situación en particular.

La selección del fármaco apropiado para cada paciente deberá contemplar, ahora, múltiples variables: la presencia de comorbilidades, las características de la enfermedad, las posibles interacciones con otras drogas y la presencia de mutaciones en pacientes en los que el imatinib fracasó, entre otras. Durante el tratamiento, el control adecuado permitirá valorar apropiadamente la respuesta, así como detectar y abordar de la mejor manera posible los efectos adversos que puedan aparecer durante la terapia.

Alcanzar respuestas rápidas y profundas puede ser un primer objetivo, pero la terapia crónica (años, décadas) implica que el enfoque de los efectos adversos será cada vez más importante, así como la adhesión al tratamiento. Por esto, la educación del paciente y una buena comunicación con su médico son fundamentales en la estrategia terapéutica de la enfermedad a largo plazo.

En la actualidad, la LMC se ha transformado en una afección crónica, que puede tratarse por vía oral con excelentes resultados. De este modo, la mayoría de los pacientes con LMC podrá llevar una vida normal y sin limitaciones, que es, en última instancia, uno de los objetivos primordiales que tenemos con nuestros pacientes.

La disponibilidad de varias opciones de tratamiento altamente eficaces nos permite tomar decisiones terapéuticas individualizadas, facilitando el cumplimiento de las metas para lograr los mejores resultados. En este caso, contar con varias alternativas de eficacia comprobada es una buena noticia para nuestros pacientes.