

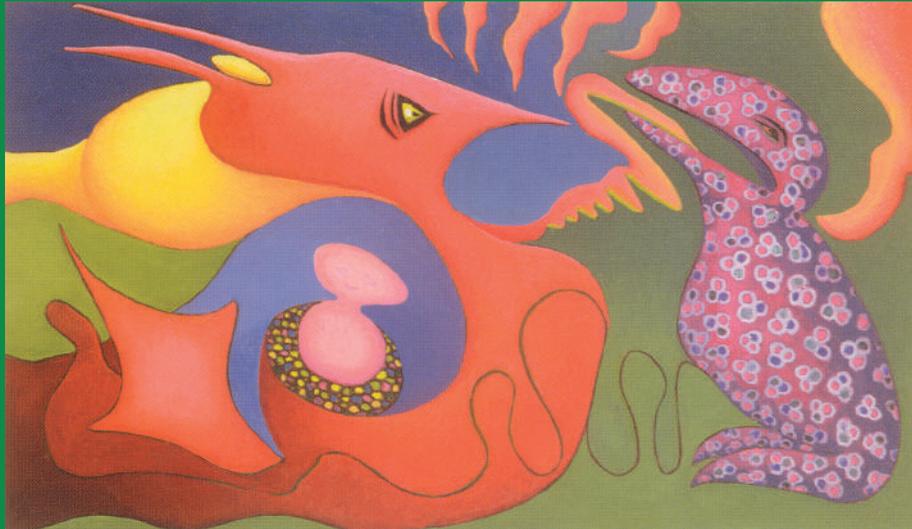
Colección

# Acontecimientos Terapéuticos

Serie

# Leucemia

## Nilotinib



Grace Pailthorpe, «El toro a lunares», óleo sobre cartón, 1942.

### Efectos de la Mutación F317L sobre el Pronóstico y las Características de los Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU. *P g. 3*

### Utilidad del Tratamiento con Nilotinib e Inmunoterapia en la Recada de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine, Italia. *P g. 5*

### Avances en el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda con Cromosoma Filadelfia Positivo

Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japón y otros centros participantes. *P g. 7*



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica



# Efectos de la Mutación F317L sobre el Pronóstico y las Características de los Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

**Characteristics and Outcome of Chronic Myeloid Leukemia Patients with F317L BCR-ABL Kinase Domain Mutation after Therapy with Tyrosine Kinase Inhibitors**

de los autores

**Jabbour E, Kantarjian HM, Cortes J y colaboradores**

integrantes del

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por

**Blood**

112(13):4839-4842, Dic 2008

**Las mutaciones F317L en el gen de fusión BCR-ABL de los pacientes con leucemia mieloide crónica tienen mayor prevalencia en los sujetos tratados con dasatinib. Sin embargo, la supervivencia depende principalmente de la fase de la enfermedad.**

## Introducción

La aparición de mutaciones puntuales en el dominio de la quinasa (DQ) del gen BCR-ABL representa un mecanismo de resistencia a la acción de los inhibidores de la tirosinquinasa (ITQ) en los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC).

Si bien los nuevos ITQ, como el imatinib, parecen activos contra la mayoría de estas mutaciones, tanto la sensibilidad como la posibilidad de aparición de nuevas mutaciones durante el tratamiento resultan variables. De acuerdo con los resultados de estudios *in vitro* y de datos clínicos, las mutaciones del codón 317 pueden surgir después de la terapia con dasatinib, probablemente debido a la interacción directa con los anillos tiazólico y pirimidínico de esta molécula con el anillo aromático de la cadena lateral de la fenilalanina. Esta mutación se asocia con el fracaso del tratamiento con dasatinib.

En este contexto, los autores se propusieron evaluar la incidencia, el pronóstico y la respuesta terapéutica de los individuos con mutaciones F317L.

## Pacientes y métodos

En una cohorte de 192 sujetos con LMC se evaluaron los resultados de la secuenciación de ADN para detectar la presencia de mutaciones del gen BCR-ABL en los casos de fracaso terapéutico de esquemas con ITQ.

Para realizar la pesquisa de estas mutaciones, se secuenció el DQ del gen de fusión BCR-ABL mediante el método de Sanger. A tal fin, se utilizaron técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) entre los codones 221 y 500, con una sensibilidad del 10% al 20%. Durante el seguimiento, la proporción entre formas mutadas y sin mutación del F317L se calculó por medio de tecnologías de pirosecuencia, con una sensibilidad de 1% a 5% para una técnica de PCR de características similares a la anterior.

Los datos se procesaron estadísticamente y se definió como supervivencia global (SG) el tiempo transcurrido entre la detección de la mutación y el fallecimiento o el último control.

## Resultados y discusión

Se identificó la presencia de mutaciones en el 51% de los pacientes ( $n = 99$ ) en el momento del fracaso terapéutico con imatinib. Asimismo, en otro 19% ( $n = 36$ ) se detectó una mutación después de iniciar tratamiento con un ITQ de segunda generación tras el fracaso terapéutico del imatinib.

Se observaron mutaciones en F317L en un total de 20 pacientes, correspondientes a 12 participantes en el grupo de 99 sujetos sin respuesta al imatinib (12% de dicho subgrupo) y a otros 8 enfermos con nuevas mutaciones después de haber recibido dasatinib ( $p = 0.001$ ). Se destaca que este subgrupo de 8 individuos había presentado fracaso terapéutico previo con imatinib.

La mediana del tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la detección de la mutación F317L fue de 23 meses para el imatinib y de 10 meses para el dasatinib. Además, 2 pacientes tenían mutaciones concomitantes en otros codones. En relación con las etapas de la enfermedad, los pacientes se encontraban en fase crónica ( $n = 8$ ), acelerada ( $n = 6$ ) o blástica ( $n = 6$ ).

No se observaron diferencias en las características de los sujetos con mutaciones F317L en relación con los enfermos con otras mutaciones o sin ellas en cuanto a la edad, el tratamiento previo con interferón y la fase de la LMC al inicio del tratamiento. No obstante, los pacientes con mutaciones F317L presentaron una mayor tasa de falta de respuesta a la terapia con ITQ de segunda generación ( $p = 0.003$ ).

Se administró un tratamiento de rescate en 11 de los 12 enfermos del subgrupo de individuos con mutación F317L sin respuesta al imatinib. En 3 de ellos se utilizó dasatinib, con respuesta hematológica completa en 2 casos y respuesta parcial en el paciente restante, sin cambios en la relación entre clones mutantes y no mutantes. Otros 4 pacientes recibieron nilotinib y lograron una respuesta hematológica completa ( $n = 2$ ) o una respuesta molecular total ( $n = 1$ ) o parcial ( $n = 1$ , con erradicación de la población celular clonal mu-

**Tabla 1.** Características de los pacientes con mutaciones en la posición F317L, T315I, con otras mutaciones o sin ellas.

Características	Mutación				p
	Sin mutación	F317L	T315I	Otras mutaciones	
Pacientes (n)	79	20*	26	67	
Edad, años (intervalo)	50 (11-96)	49 (34-66)	52 (25-66)	53 (22-80)	0.51
Tratamiento previo con interferón $\alpha$	41 (52%)	12 (60%)	13 (50%)	45 (67%)	0.20
<b>Estadio de la LMC al comienzo del tratamiento con imatinib</b>					
Fase crónica	62 (78%)	12 (60%)	20 (77%)	55 (82%)	
Fase acelerada	12 (15%)	6 (30%)	4 (15%)	10 (15%)	
Fase blástica	5 (7%)	2 (10%)	2 (8%)	2 (3%)	0.53
<b>Mejor respuesta al imatinib</b>					
RHC	33 (41%)	11 (55%)	19 (70%)	31 (46%)	
RCM	33 (41%)	7 (35%)	6 (23%)	28 (41%)	
RCC	24 (30%)	5 (25%)	5 (19%)	19 (28%)	0.34
Duración de la respuesta, meses (intervalo)	25 (2-63)	23 (2-69)	20 (1-60)	35 (2-70)	0.048
<b>Estadio de la LMC en el fracaso terapéutico con imatinib</b>					
Fase crónica	28 (35%)	8 (40%)	9 (35%)	23 (34%)	
Fase acelerada	29 (37%)	6 (30%)	9 (35%)	34 (51%)	
Fase blástica	22 (28%)	6 (30%)	8 (30%)	10 (15%)	
Fase blástica mieloide	15 (68%)	4 (67%)	4 (50%)	6 (60%)	
Fase blástica linfoide	7 (32%)	2 (33%)	4 (50%)	4 (40%)	0.37
Evolución clonal	37 (47%)	8 (40%)	9 (35%)	23 (34%)	0.19
Transformación a fase acelerada o blástica	40 (51%)	6 (30%)	14 (54%)	38 (57%)	0.20
Número de pacientes tratados con un segundo ITQ	73	9	14	65	
<b>Respuesta al siguiente ITQ</b>					
Hematológica	61 (84%)	7 (78%)	5 (36%)	53 (82%)	
Citogenética	31 (42%)	3 (33%)	0 (0%)	31 (48%)	0.003
Número de fallecidos	31 (39%)	8 (40%)	11 (42%)	25 (37%)	0.99
Mediana del período entre el diagnóstico y el tratamiento con imatinib, meses (intervalo)	11 (0-158)	21 (0-120)	4 (0-166)	21 (0-163)	0.08
Mediana de seguimiento después del fracaso terapéutico del imatinib, meses (intervalo)	28	27	29	32	0.68
Mediana del seguimiento después de la mutación, meses (intervalo)	NA	26	30	38	0.64
Mediana del tratamiento con imatinib, meses (intervalo)	27 (2-69)	25 (2-69)	21 (1-60)	37 (2-70)	0.22

Los datos corresponden a números absolutos y porcentajes en todas las categorías clínicas, con excepción de la cantidad de pacientes, la edad y el tiempo.

LMC: leucemia mieloide crónica. RHC: respuesta hematológica completa. RCM: respuesta citogenética mayor. RCC: respuesta citogenética completa.

ITQ: inhibidor de la tirosinquinasa. NA: no aplicable.

\* En uno de los pacientes con mutación F317L surgió una segunda mutación en la posición T315I, pero fue integrado en el primer grupo. Los enfermos con mutaciones compuestas entre las que se incluían F317L o T315I se consideraron parte de uno u otro grupo, respectivamente.

**Tabla 2.** Respuesta a los sucesivos inhibidores de la tirosinquinasa después de la detección de la mutación F317L.

Esquema	Mutaciones posteriores al tratamiento con imatinib (n = 12, 12% de todos los pacientes con mutaciones)			Mutaciones posteriores al tratamiento con dasatinib (n = 8, 8.50% de todos los pacientes con mutaciones)		
	n	Respuesta	Duración (meses)	n	Respuesta	Duración (meses)
<b>Rescate 1</b>						
Altas dosis de imatinib	2	RCC	24+	0	NA	NA
		RCC*	26+			
Dasatinib	3	RHP	4	0	NA	NA
		RHC	10			
		RHC	12			
Nilotinib	4	RHC	15	1	RCC†	4
		RMM	22			
		RMC	30+			
Bosutinib	0	SR	NA			
		NA	NA	1	SR‡	NA
<b>Rescate 2</b>						
Nilotinib	1	SR	NA	0	NA	NA
Bosutinib	2	RHC	9	0	NA	NA
		RHC	6			

RCC: respuesta citogenética completa. RHP: respuesta hematológica parcial. RHC: respuesta hematológica completa. RMM: respuesta molecular mayor. RMC: respuesta molecular completa. SR: sin respuesta. NA: no aplicable.

\*: erradicación de la línea celular clonal con mutación F317L.

†: incremento en la línea celular clonal con mutación F317L del 25% al 43%.

‡: disminución de la línea celular clonal mutante del 70% al 3%.

tante). En los 4 pacientes restantes, se empleó un esquema de dosis crecientes de imatinib (n = 2, con respuesta citogenética completa), un trasplante de células madre (n = 1, con remisión molecular) o la combinación infructuosa de imatinib y un inhibidor de la farnesil-transferasa (n = 1).

En cambio, en el subgrupo de 8 participantes con mutaciones F317L posteriores al uso de dasatinib, se observó resistencia primaria a este fármaco en el 50% (n = 4), mientras que los 4 pacientes restantes tuvieron grados variables de respuesta. Se destaca que 3 de estos 8 enfermos habrían interrumpido el esquema terapéutico con dasatinib, con una mediana de 10 días.

Por lo tanto, con el fin de determinar la eventual presencia de las mutaciones en el momento de iniciar el tratamiento previo con imatinib, se efectuó un estudio de pirosecuenciación en las muestras de 5 sujetos. Sin embargo, no se detectó la presencia de mutaciones F317L en ninguno de esos casos.

Se estimó una mediana de supervivencia de 19 meses desde el momento de la identificación de la mutación F317L, en coincidencia con las cifras observadas para otras mutaciones (p = 0.45). Las tasas de mortalidad después de 25 meses de seguimiento fueron de 40% en el total de la población con una mutación F317L, de 13% en los sujetos en fase crónica, de 50% en los pacientes en fase acelerada y de 67% en los enfermos en fase blástica. Los índices de

SG a los 2 años de acuerdo con cada fase de la LMC se calcularon en 75%, 50% y 20%, respectivamente ( $p = 0.04$ ).

La elevada incidencia de mutaciones F317L en los pacientes que recibieron dasatinib es similar a los porcentajes descritos en los estudios *in vitro*. De todos modos, los índices de supervivencia de los pacientes con mutaciones F317L fueron semejantes a los de los enfermos con otras mutaciones, si bien la fase de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de rescate parecen representar las variables directamente asociadas con el pronóstico. De acuerdo con los resultados de este estudio y los de otras publicaciones previas, la sensibilidad *in vitro* constituye una guía para la elección del tratamiento en los individuos que presentan esta mutación.

### Conclusiones

Las mutaciones F317L tienen mayor prevalencia después del tratamiento con dasatinib y en general se asocian con resistencia a la terapéutica. Los autores destacan que el pronóstico de estos pacientes es similar al de los sujetos con otras mutaciones o sin ellas, ya que se relaciona fundamentalmente con otras variables, como la fase de la LMC. Por lo tanto, consideran que la modificación del tratamiento con el uso de un ITQ con mayor actividad *in vitro* puede relacionarse con mejores resultados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
www.siicsalud.com

## Utilidad del Tratamiento con Nilotinib e Inmunoterapia en la Recaída de la Leucemia Linfoblástica Aguda

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo*

**Nilotinib and Donor Lymphocyte Infusion in the Treatment of Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation and Resistant to Imatinibs**

*de los autores*

**Tiribelli M, Sperotto A, Fanin R y colaboradores**

*integrantes de la*

Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine, Italia

*El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por*

**Leukemia Research**

33(1):174-177, Ene 2009

***Se presenta un caso clínico de recaída de leucemia linfoblástica aguda después del trasplante alogénico de células madre, con resistencia a la quimioterapia y al imatinib. En la descripción se fundamenta el uso del nilotinib en combinación con la inmunoterapia para estos pacientes.***

### Introducción

El trasplante alogénico de células madre (TACM) es el tratamiento de elección de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (LLA-Ph+) en los adultos. Este procedimiento se asocia con supervivencia a largo plazo del 27% al 65% cuando se realiza en la primera remisión. Aun así, una proporción importante de pacientes presenta recaídas después del TACM, las cuales se vinculan con mal pronóstico. Entre las estrategias para tratar las recaídas de la LLA-Ph+ posterior al trasplante se destaca la infusión de linfocitos de donante (ILD). Esta modalidad de tratamiento parece eficaz en la leucemia mieloide crónica, pero su utilidad es menor en la LLA, tal vez como consecuencia de los mecanismos de escape inmunitarios de las células blasticas. Asimismo, el agregado de quimioterapia a la ILD no se asocia con mejor pronóstico.

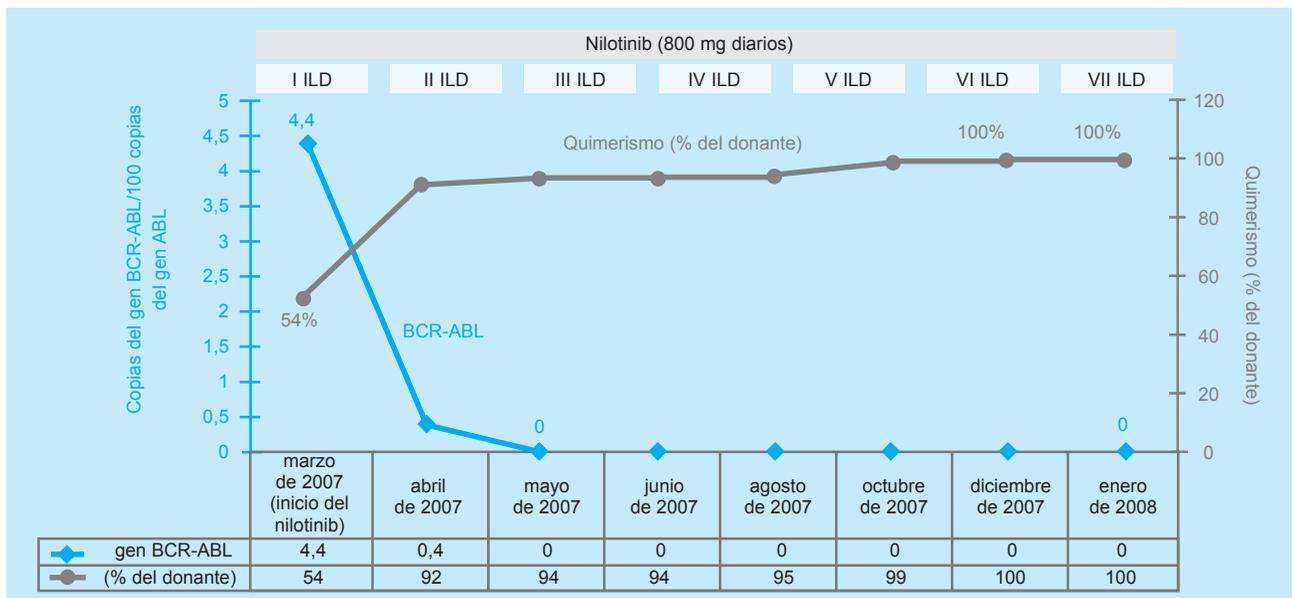
Se describió que el nilotinib es un fármaco activo en los casos de recaídas o de formas resistentes de LLA-Ph+,

aunque sus efectos no se extienden más allá de los 6 meses. El nilotinib es un inhibidor competitivo de la tirosinquinasa del gen BCR-ABL, con una actividad entre 20 y 50 veces mayor que la del imatinib. El nilotinib incluso parece eficaz en las líneas celulares resistentes al imatinib que presentan diversas mutaciones de los dominios correspondientes a la tirosinquinasa en el gen ABL.

En consecuencia, el tratamiento de los pacientes con recaídas de la LLA-Ph+ después del TACM se vincula con posibilidades limitadas de eficacia. En este contexto, los autores analizaron el caso clínico de un paciente con recaída de la leucemia después del TACM con resistencia a imatinib, en el cual el tratamiento combinado con nilotinib e ILD logró una remisión completa.

### Caso clínico

Se describe el caso de un varón de 55 años con diagnóstico de LLA-Ph+ (con reordenamiento p190+ en el gen BCR-ABL), con compromiso ocular y meníngeo.



**Figura 1.** Tendencia de la transcripción del gen BCR-ABL (determinada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) y del quimerismo de la médula ósea, antes y durante el tratamiento con nilotinib e infusión de linfocitos de donante (ILD). La transcripción del gen BCR-ABL se expresa como la cantidad de copias del gen BCR-ABL por cada 100 copias del gen ABL.

El paciente fue tratado con quimioterapia de inducción (vincristina, daunorrubicina, prednisona y L-asparagenasa) y con 6 inyecciones intratecales de metotrexato, citarabina y dexametasona. Si bien se obtuvo remisión hematológica completa, se observó persistencia del cromosoma Filadelfia en un 15%. En consecuencia, se administró un tratamiento de consolidación sistémico (altas dosis de citarabina y mitoxantrona) e intratecal (metotrexato), con remisión citogenética evidenciada por un descenso en la proporción de células con cromosoma Filadelfia al 5%.

Cuatro meses después se efectuó radioterapia fraccionada del sistema nervioso central con una dosis total de 10 Gy y se inició la administración de 400 mg diarios de imatinib. Pese a la remisión citogenética completa observada a los 30 días, se detectó, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la persistencia de transcripción del gen BCR-ABL.

Se llevó a cabo entonces un TACM con un régimen de meloablación con busulfan, ciclofosfamida y globulina antitumoral, mientras que la profilaxis de la reacción del injerto contra el huésped (RICH) se realizó con ciclosporina y un ciclo breve de metotrexato. Se logró la recuperación al día 24 del procedimiento, con remisión hematológica completa, citogenética y molecular.

Seis meses después del TACM, se observó recaída a nivel molecular, pese a continuar el tratamiento con ciclosporina. Al poco tiempo el enfermo presentó recaída clínicamente, con compromiso testicular bilateral, sin afectación del sistema nervioso central. En la evaluación se confirmó que la presencia de blastos en la médula sea era menor del 5%, con un quimerismo mixto, originado en el donante en un 97%. Pese a la implementación del tratamiento con 400 mg diarios de imatinib, el paciente experimentó progresión con recaída a nivel molecular, refractaria a la combinación de un esquema de quimioterapia de rescate sistémico e intratecal con radioterapia testicular asociada. Si bien se obtuvo remisión hematológica con desaparición del compromiso extramedular, la afectación molecular persistió.

Por lo tanto, un año después del TCAM, se indicó una primera dosis de  $0.5 \times 10^7/\text{kg}$  de ILD, con recaída de la enfermedad en la médula sea a las 4 semanas. Así, a pesar de la administración de 2 ciclos de rescate con vincristina y dexametasona, el análisis molecular mostró la persistencia de la afectación medular con 4.44 copias del gen BCR-ABL por cada  $10^2$  copias del gen ABL, en asociación con pancitopenia.

Se decidió iniciar tratamiento con 800 mg diarios de nilotinib, aprobado para uso compasivo. Después de 3 semanas de administración, se logró la remisión morfológica en la médula sea con reducción de la transcripción del gen de fusión BCR-ABL en una unidad logarítmica. En el día 36 de iniciada la terapia con nilotinib se implementó un segundo ciclo de ILD ( $1 \times 10^7/\text{kg}$ ), el cual se asoció con una RICH cutánea y hepática de grado I. Transcurridas 8 semanas de tratamiento con nilotinib y 21 días después del último ciclo de ILD, se confirmó la remisión de la enfermedad a nivel molecular en la médula sea.

Debido a los resultados obtenidos y al bajo nivel de toxicidad, se propuso un esquema de mantenimiento con 800 mg diarios de nilotinib y un ciclo mensual de ILD. En los controles efectuados cada 4 semanas, la remisión fue completa, con un quimerismo originado en el donante del 100% y pruebas de PCR negativas. En la actualidad, el paciente se encuentra en buenas condiciones clínicas, con hemograma normal y aumento leve y estable de las transaminasas hepáticas y de la gamma-glutamilttransferasa.

### Discusión y conclusiones

El tratamiento de las recaídas de la LLA-Ph+ que se producen después de un TACM resulta en general poco eficaz. El imatinib es un fármaco eficaz en las formas avanzadas de esta enfermedad, pero sus efectos solo se observan en el corto plazo. Su administración en la fase inicial de la recaída y su utilización profiláctica después del TACM parecen asociarse con resultados promisorios. Sin embargo, en los trabajos disponibles se ha evaluado la seguridad del

imatinib después de los trasplantes con mieloablación, mientras que los datos vinculados con la eficacia para evitar las recaídas deberían confirmarse en estudios más prolongados, con mayor número de participantes. En función de los resultados de publicaciones previas, se considera que el imatinib puede resultar útil en la prevención o el tratamiento precoz de las recaídas, pero en general las recaídas de la LLA-Ph+ suelen ser resistentes a este fármaco.

Por otra parte, la ILD representa una opción terapéutica para las recaídas de la leucemia mieloide crónica después del TACM, si bien su eficacia en la LLA-Ph+ es menor. En cuanto al nilotinib, un inhibidor de la tirosinquinasa de segunda generación, parece una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de las LLA-Ph+ resistentes al imatinib. Se destaca que el nilotinib es un fármaco activo contra la mayoría de las mutaciones del dominio de la quinasa contenido en el gen BCR-ABL, el cual presenta mutaciones hasta en el 80% de las recaídas de la LLA-Ph+. Sin embargo, la actividad del fármaco en los estudios de fase 1 parece limitada, por lo cual se considera que la resistencia al tratamiento de las recaídas

de la LLA-Ph+ no obedece solo a las mutaciones del gen BCR-ABL. Por lo tanto, deben combinarse distintas estrategias, como la asociación de un inhibidor de la tirosinquinasa con quimioterapia o inmunoterapia.

Aunque reconocen las limitaciones de la presentación de un paciente solo, los autores afirman que este caso clínico representa un fundamento para la implementación de tratamientos combinados con nilotinib e ILD en los enfermos con recaídas de la LLA-Ph+ posteriores al trasplante y con resistencia al imatinib. Además, este esquema terapéutico se asoció con buena tolerancia, sin alteraciones del intervalo QT o de los niveles circulantes de bilirrubina, fosfato o magnesio.

Los investigadores señalan que se requieren estudios biológicos con mayor número de pacientes para confirmar la eficacia de la terapia combinada molecular e inmunológica en los individuos con recaída de la LLA-Ph+ después de un TACM.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
www.siicsalud.com

## Avances en el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda con Cromosoma Filadelfia Positivo

*Resumen objetivo elaborado*

*por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo*

**Recent Advances in the Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia**

*de los autores*

**Yanada M, Ohno R, Naoe T**

*integrantes de la*

Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japón  
y otros centros participantes

*El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por*

**International Journal of Hematology**

89(1):3-13, Ene 2009

***La utilización de los inhibidores de la tirosinquinasa, como el imatinib, se asocia con mayores tasas de remisión completa en esta enfermedad, si bien las recaídas debidas a resistencia a estos fármacos son un motivo de preocupación.***

### Introducción

La translocación t(9;22)(q34;q11), también llamada cromosoma Filadelfia (Ph), es la alteración citogenética más frecuente en los adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA). La translocación recíproca del gen ABL del cromosoma 9 y el gen BCR del cromosoma 22 provoca la formación del gen de fusión BCR-ABL. La forma principal de esta alteración, habitualmente presente en la leucemia mieloide crónica, puede observarse en un tercio de los pacientes con LLA Ph positiva (LLA-Ph+) y codifica la proteína p210, mientras que la forma menor se describe en dos tercios de los sujetos con LLA-Ph+ y codifica la proteína p190. Ambas moléculas incremen-

tan la actividad de la tirosinquinasa y se cree que se asocian con la patogenia de la leucemia.

Si bien el Ph se detecta en un 20% a 30% de todos los casos de LLA del adulto, la prevalencia se incrementa con la edad. La LLA-Ph+ se caracteriza por una línea precursora de linfocitos B y por una leucocitosis más pronunciada en relación con las LLA Ph negativas. El Ph constituye un factor de mal pronóstico de la enfermedad, ya que se asocia con bajas tasas de curación con tratamiento convencional, así como con mayor probabilidad de recaídas. En este contexto, los autores exponen los avances terapéuticos vinculados a los inhibidores selectivos de la tirosinquinasa (ITQ), como el imatinib.

### Tratamiento convencional

La terapia de inducción se relaciona con tasas de remisión completa (RC) de la LLA-Ph+ comprendidas entre el 50% y el 90%, algo menores que la de los pacientes con Ph negativo. Sin embargo, la enfermedad se asocia con mal pronóstico a largo plazo, ya que el índice de supervivencia global (SG) es de un 10%. La principal causa de fracaso terapéutico es la recaída, que se produce en la mayoría de los sujetos dentro del primer año de la RC.

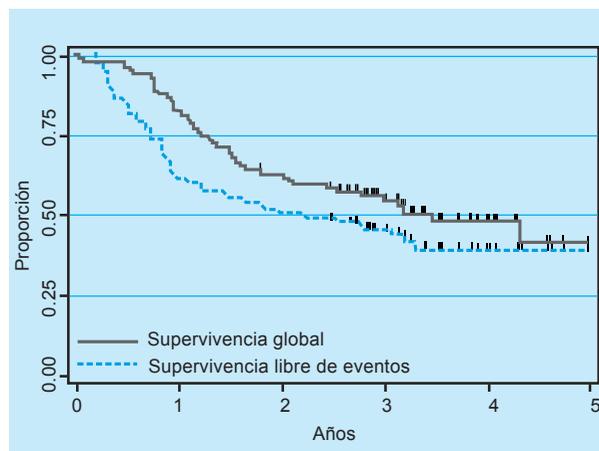
En los adultos, se considera que el tratamiento de elección consiste en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACM). Este procedimiento es potencialmente curativo en los sujetos con LLA-Ph+, debido tanto a la acción antitumoral de la radioterapia y de la quimioterapia mieloablativa aplicadas en la fase preoperatoria, como al denominado efecto injerto contra leucemia. Sin embargo, el TACM se asocia con altas tasas de mortalidad por recaída o por otras causas. Además, el mal pronóstico de los pacientes con TACM se vincula con la actividad de la enfermedad, incluso en las subsiguientes RC. En un estudio efectuado en Japón antes del uso del imatinib, la supervivencia a los 5 años se calculó en 34% en la primera RC, en 21% para la segunda recaída y en 9% en los individuos con enfermedad activa. Entre las variables asociadas con mayor supervivencia, se destacaron la menor edad, la irradiación corporal total y la donación por parte de hermanos con idéntico HLA. Cuando se evaluó el efecto de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH), se observó que las formas crónicas y extensas se asociaron con acciones protectoras sobre la recaída, mientras que las formas agudas y graves predispusieron a la mortalidad no vinculada con recaídas. Por otra parte, en un estudio francés prospectivo y multicéntrico, publicado en 2002, se confirmó que la supervivencia fue significativamente mayor en los sujetos que recibieron trasplante alogénico, en comparación con los pacientes con trasplante autólogo, con una incidencia de recaída de 50% y 90%, respectivamente.

Pese a las investigaciones actuales acerca del TACM con condicionamiento de menor intensidad, se dispone de pocos datos en los pacientes con LLA-Ph+. Esta modalidad constituye una probable alternativa para los pacientes que no se consideran candidatos apropiados para recibir un TACM convencional. Los investigadores se alan que tanto los sujetos que no tienen donantes como aquellos con comorbilidades o de edad avanzada representan un grupo numeroso para el que se necesita una nueva forma de terapia.

### Tratamiento con imatinib

El imatinib es un ITQ, que se une con la región de la molécula que habitualmente se liga al adenosintrifosfato (ATP). Así, impide la actividad de la proteína codificada por el gen BCR-ABL e inhibe la proliferación de las células tumorales que contiene este gen. En la leucemia mieloide crónica, el imatinib se asocia con actividad antitumoral con un perfil de toxicidad razonable, por lo cual forma parte de la terapia de esta enfermedad en su fase inicial de diagnóstico. Como consecuencia, se propone su utilización en otros procesos vinculados al gen BCR-ABL, como la LLA-Ph+.

En estudios iniciales de fase 1 y de fase 2, el imatinib tuvo un efecto antileucémico con toxicidad tolerable en los pacientes con LLA-Ph+ refractaria a la quimioterapia. Sin embargo, se advirtió que la respuesta al imatinib sólo era a corto plazo, por lo cual los investigadores consideraron la posibilidad de combinarlo con fármacos citotóxicos. Esta aso-



**Figura 1.** Supervivencia global y libre de eventos en 100 pacientes con LLA-Ph+ tratados con la asociación de imatinib y quimioterapia en el estudio JALSG Ph+ ALL1202.

ciación se vincula con una tasa de RC del 95% en diferentes estudios, con ausencia de niveles detectables del gen BCR-ABL en la muestra sea en el 70% de los pacientes. Estos índices no sólo se relacionan con una mayor probabilidad de recibir un TACM durante la primera RC, sino que contribuyen a la prolongación de dicha RC, incluso en los pacientes que no reciben trasplante. Así, la combinación de imatinib con un régimen de quimioterapia fraccionada (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona, alternada con altas dosis de metotrexato y citarabina) se asoció con un índice de RC del 93% y con una SG a los 3 años del 55%.

En el estudio japonés JALSG, la poliquimioterapia intensiva en combinación con imatinib permitió una tasa de RC del 97% y una SG de 55% dentro de los 3 años, sin diferencias con la terapia convencional en cuanto a la toxicidad. Tanto los índices de supervivencia como la posibilidad de recibir un TACM fueron superiores a los de los controles históricos. En estas publicaciones y en otros ensayos similares, se demostró que la combinación de la quimioterapia y el imatinib se vinculan con mayores probabilidades de efectuar el TACM en la primera recaída. Este procedimiento es potencialmente curativo, sin que se demuestre la existencia de otras terapias superiores o al menos similares con el TACM.

Asimismo, los resultados del TACM mejoran como consecuencia de la administración de quimioterapia combinada con imatinib, mientras que también se describe un mejor pronóstico cuando este fármaco se utiliza después del trasplante. En el estudio GMALL de 2005 también se demostró que la monoterapia con imatinib posterior al trasplante en sujetos con LLA-Ph+ y enfermedad residual mínima (ERM) se asoció con remisión prolongada en la mitad de los participantes.

Los investigadores se alan que si bien son numerosos los pacientes que fallecen como consecuencia de las complicaciones del TACM, otros permanecen en RC durante años, incluso sin necesidad de trasplante.

Dado que la aparición de nuevos ITQ puede expandir las opciones terapéuticas, se destaca la importancia de una estimación adecuada del pronóstico, en especial con la consideración de factores como la persistencia de ERM. De acuerdo con distintos estudios, el control frecuente de la ERM puede ser una variable importante para establecer las conductas en los sujetos con LLA-Ph+ en tratamiento con quimioterapia e imatinib. Los autores afirman que esta combinación terapéu-

tica ha mejorado el pronóstico global de los enfermos con LLA-Ph+ de diagnóstico reciente.

Asimismo, reconocen que los pacientes ancianos no solo representan un grupo más vulnerable a la aparición de morbilidad vinculada con el tratamiento, sino que en general no son candidatos al TACM. En el estudio GRAAL, publicado en 2005, se administró una asociación de metilprednisolona e imatinib a individuos de más de 55 años que habían recibido un ciclo de inducción con quimioterapia, con independencia de los resultados de ese tratamiento. En los sujetos que lograron la RC, se indicó quimioterapia en forma alternativa y una terapia de mantenimiento con imatinib durante 2 años. Se observó una SG del 66% en el primer año, la cual fue significativamente superior en comparación con la de los enfermos que solo habían recibido quimioterapia.

El grupo de estudio del ensayo GMALL efectuó un trabajo aleatorizado de fase 2 en el cual el imatinib se asoció con una elevada tasa de RC en los pacientes mayores de 55 años, en comparación con los enfermos que fueron tratados solo con quimioterapia. En función de estos resultados y los de otras publicaciones similares, los expertos afirman que los pacientes de edad avanzada con LLA-Ph+ no tratada antes pueden recibir monoterapia con imatinib o bien en combinación con quimioterapia, aunque reconocen que se necesitan futuros estudios para demostrar la manera de incorporar el imatinib en el contexto de un equilibrio adecuado entre la eficacia y la toxicidad.

### Resistencia al imatinib

Aunque la mayoría de los pacientes con LLA-Ph+ de diagnóstico reciente responde al tratamiento con imatinib en asociación con quimioterapia o sin ella, una proporción importante de individuos presenta recaídas durante el tratamiento o al finalizarlo. Según datos del estudio JALSG, cerca de las dos terceras partes de las recaídas se manifiestan en los ciclos de consolidación de monoterapia con imatinib, por lo cual se considera que la etiología de estos eventos se vincula con la resistencia al fármaco. Entre los mecanismos involucrados se mencionan las concentraciones reducidas de imatinib a nivel intracelular, la aparición de mutaciones en el gen BCR-ABL y la sobreexpresión de la oncoproteína codificada por este gen. Las mutaciones son probablemente la causa más frecuente de resistencia al imatinib, ya que disminuyen la afinidad del fármaco por el sitio receptor en la molécula. Se destacan en especial la mutación del asa P, asociada con alto nivel de resistencia, y la sustitución de isoleucina por treonina en la posición 351 (T315I), la cual provoca resistencia tanto al imatinib como a los ITQ de segunda generación. De acuerdo con los análisis de alta sensibilidad, se observó una tasa de mutaciones del 38% incluso antes de la exposición al imatinib.

Asimismo, dado que durante las recaídas se confirmó la presencia de una línea clonal de células que presentan una misma mutación, se estima que estos clones deberán eliminarse en la primera etapa de la terapia, antes de la aparición de otras formas de resistencia.

De todos modos, existen mecanismos de resistencia al imatinib que parecen independientes del gen BCR-ABL, como las quinasas codificadas por el gen SCR, las que se asocian tanto con la patogenia de algunas enfermedades como con la resistencia al imatinib en pacientes con LLA-Ph+.

### Otros ITQ en pacientes con LLA-Ph+

El dasatinib es un ITQ con una actividad 300 veces superior al imatinib sobre el gen BCR-ABL. Asimismo, se caracteriza por sus efectos sobre las mutaciones resistentes al imatinib, con la excepción de la mutación T315I. De acuerdo con diferentes resultados de estudios de fase 1 y fase 2, sus principales reacciones adversas consisten en la mielosupresión, el derrame pleural, la diarrea y los edemas periféricos. Por otra parte, este fármaco se vincula con tasas elevadas de RC, ya sea cuando se lo utiliza solo como en asociación con quimioterapia.

En cuanto al nilotinib, es un derivado aminopirimidínico del imatinib con una capacidad de inhibición de 20 a 50 veces mayor sobre el gen BCR-ABL. Se considera que este fármaco es activo contra la mayoría de las mutaciones puntuales del gen que se asocian con resistencia al imatinib, con la excepción de la T315I. En los estudios de fase 1, el fármaco se asoció con mielotoxicidad, así como con hiperbilirrubinemia indirecta e hiperlipasemia de grados 3 y 4. En los ensayos de fase 2, la administración de nilotinib en sujetos con recaída o con formas resistentes de LLA-Ph+ se vinculó con una tasa de RC del 24%.

El bosutinib, en cambio, se comporta como un inhibidor dual de las quinasas codificadas en los genes ABL y SCR, con un perfil de actividad similar al del dasatinib, si bien se lo considera un fármaco más seguro por su falta de acción sobre otras moléculas como c-Kit.

Sin embargo, el alto nivel de resistencia que caracteriza a la mutación T315I permite destacar la necesidad de la creación de nuevos tratamientos. A tal fin, el fármaco MK-0457, una pequeña molécula con actividad inhibitoria de las quinasas, se asocia con acciones sobre células que expresan diversas mutaciones del gen BCR-ABL, con la inclusión de la forma T315I, de acuerdo con los resultados de algunos ensayos.

### Conclusiones

El imatinib constituye en la actualidad un componente esencial en el tratamiento de la LLA-Ph+. No obstante, la combinación óptima con la quimioterapia y el TACM aún representa un motivo de debate. Pese a su elevada eficacia, se destacan el frecuente número de recaídas y la aparición de resistencia. Los nuevos ITQ, como el dasatinib y el nilotinib, se caracterizan por su actividad sobre las formas de la enfermedad refractarias al imatinib.

Dado que, a diferencia de los citostáticos tradicionales, las características de los objetivos moleculares de los ITQ varían entre los distintos pacientes, los autores opinan que la individualización del tratamiento permitirá mejorar el pronóstico de los enfermos con LLA-Ph+.



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Novartis Argentina S. A.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, julio de 2009.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.



alma

**ASOCIACIÓN LEUCEMIA MIELOIDE ARGENTINA**

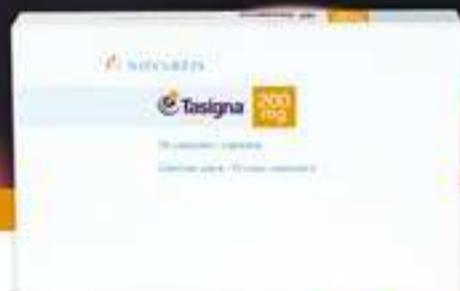
*“Formada por pacientes, para pacientes”*

ALMA es una Asociación civil sin fines de lucro que brinda asistencia a pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica.

Avenida de Mayo 1161, piso 4, oficina 8 - C.A.B.A.  
Tel.: (11) 4382-0783 / 15-3206-6023 / 15-3207-7023  
[www.asociacionalma.org.ar](http://www.asociacionalma.org.ar) / [info@asociacionalma.org.ar](mailto:info@asociacionalma.org.ar)

# Tasigna® (nilotinib)

## Poder Dirigido al Blanco



Indicado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo, fase crónica o acelerada, en pacientes adultos, resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento previo incluyendo imatinib.

- Índice de 52% de respuesta citogenética mayor y 74% de respuesta hematológica completa en fase crónica<sup>1</sup>
- Mediana de tiempo de 2,8 meses para respuesta citogenética mayor en fase crónica<sup>2</sup>

#### TASIGNA® - Venta bajo receta archivada

**Presentación:** Cápsulas duras con 200 mg de nilotinib. **Indicaciones:** Tratamiento de las fases crónica y acelerada de la leucemia mieloide crónica (LMC) asociada al cromosoma Filadelfia (Ph+) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia por lo menos un tratamiento previo que incluya imatinib. **Dosificación:** 400 mg dos veces al día. Las cápsulas de Tasigna® se deben administrar dos veces al día, con 12 horas de diferencia aproximadamente entre cada toma, y no deben ingerirse con alimentos. No se deben consumir alimentos dos horas antes y al menos una hora después de cada toma. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a nilotinib o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias o Precauciones:** El tratamiento con Tasigna® se asocia con trombocitopenia, neutropenia y anemia; por lo general son reversibles y normalmente se contrarrestan mediante la suspensión provisoria de la administración o la reducción de la dosis de Tasigna®. Se debe realizar un recuento sanguíneo completo (hemograma) y fórmula leucocitaria cada dos semanas durante los primeros dos meses y luego una vez por mes o cuando sea clínicamente conveniente. Cautela en pacientes que padecen o pueden padecer una prolongación del intervalo QTc (p. ej.: Los pacientes con hipopotasemia o hipomagnesemia o un síndrome de QT prolongado congénito, los pacientes que toman antiarrítmicos u otros medicamentos que pueden prolongar el QT o los que reciben tratamiento con dosis altas acumuladas de antiarrítmicos). Se debe corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes de administrar Tasigna®. Cautela en pacientes con insuficiencia hepática. Cautela en pacientes con antecedentes de pancreatitis. No se debe tomar con alimentos. No se debe usar durante el embarazo, salvo en caso inusualmente necesario. Los varones y mujeres sexualmente activos deben utilizar anticonceptivos adecuados. No se recomienda la lactancia. No se recomienda en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa. **Interacciones:** Precaución en pacientes que reciben medicamentos capaces de prolongar el intervalo QT (p. ej.: cloroquina, metadona). Se debe evitar la administración de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej.: Ketoconazol, itraconazol, voriconazol). Cautela con inductores del CYP3A4 (p. ej.: Fenofibrato, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital o el hipérico o hierba de San Juan). Administrar con precaución en asociación con sustratos de CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2D6 de estrecho margen terapéutico (p. ej.: La warfarina, el midazolam). Administrar con precaución al asociarlo con medicamentos que afectan la glicoproteína P. Evitar el pomelo. **Efectos adversos:** Muy frecuentes: Exantema prurítico, náuseas, cefalea, fatiga, constipación, diarrea, trombocitopenia, neutropenia, anemia, lipasa elevada. Frecuentes: Anorexia, vómitos, dolor abdominal, alpecia, eritema, mialgia, artralgia, espasmos musculares, osteodinia, astenia, hiperglucemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, insomnio, mareos, parestesia, vertigo, tinnitus, rubefacción, hipertensión, disnea, disnea de esfuerzo, tos, disfonía, molestias abdominales, dispepsia, fatiguenia, piel seca, sudores nocturnos, hiperhidrosis, edema, urticaria, dolor osteomuscular, fiebre, aumento de la aspartato-aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la amilasa sérica, aumento de la alanina-aminotransferasa, disminución de peso, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gamma-glutamilo transferasa, aumento de peso, aumento de la creatinina-fosfatasa sérica, hiperuricemia, patriciones. Potencialmente graves: Derrames pleurales y pericárdicos, infección de líquido yalasma, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, infarto de miocardio, fibrilación auricular, cardiomegalia, prolongación del QT electrocardiográfico, pericarditis, disfunción ventricular, coronaropatía, afección cardíaca o biquisioterapia (taquicardia, bradicardia, crisis hipertensivas, neumonía, candidiasis, herpes simple, septicemia, pancreatitis, trombotocemia, neutropenia febril, hemorragia intracranial, edema cerebral, neuropatía periférica, neuritis óptica, hemorragia ocular, hipotensión, trombotosis pleurales, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, pancreatitis, melena, úlcera gastrointestinal con perforación, hematemesis, sílisis, hepatitis, hepatomegalia, esantema exfoliativo, eritema nudoso, insuficiencia renal, stranguis, hipopotasemia, diabetes mellitus, shock hemorrágico, hemorragia gastrointestinal, hemorragia retroperitoneal, deshidratación. **Emvas:** 112 cápsulas. **Nota:** Antes de proceder a la prescripción siempre leer por completo la información respectiva. B55 1/04/2007.

**Referencias:** 1) Nilotinib Summary of Clinical Efficacy in CML, CP or CM, AP, 120-Day Update, Novartis Pharmaceuticals East Hanover, NJ, 2007. 2) Información para prescribir de Tasigna® aprobada por la ANMAT.

Novartis Argentina S.A., Ramallo 1851,  
C1429DUC, Buenos Aires, Argentina.

 **NOVARTIS**  
ONCOLOGY