

Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)

Sócrates Avilés-Vázquez, Antonieta Chávez-González y Héctor Mayani*

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México, D.F.

Resumen

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa clonal, asociada a la translocación recíproca t(9,22)(q34;q11), conocida como cromosoma Filadelfia (Ph). De esta translocación se genera un gen quimérico (bcr-abl) que es traducido en la proteína BCR-ABL, cuya actividad de cinasa de tirosina se presenta de manera constitutiva, causando diversas alteraciones funcionales en la célula. El conocimiento estructural y funcional de la proteína BCR-ABL ha permitido el desarrollo de moléculas capaces de inhibir, de manera selectiva, su actividad de cinasa. Cinco de dichas moléculas ya han sido empleadas en la clínica para el tratamiento de pacientes con LMC Ph+. Los resultados obtenidos han sido muy buenos, pues han conseguido tasas de remisión nunca antes vistas con ningún otro fármaco y han brindado a los pacientes una buena calidad de vida. Sin embargo, existen problemas, aún no resueltos, relacionados con la acción de dichos inhibidores. Se ha visto que, por un lado, una proporción significativa de pacientes desarrolla resistencia a estos fármacos y, por otro, estas moléculas pueden inhibir la proliferación de las células leucémicas, pero no son capaces de eliminar las células troncales leucémicas. Lo anterior plantea retos importantes para el futuro inmediato.

PALABRAS CLAVE: BCR-ABL. Células troncales leucémicas. Cromosoma filadelfia. Imatinib. Inhibidores de cinasas de tirosina. Leucemia mieloide.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasia associated with the t(9,22)(q34;q11) reciprocal translocation, also known as Philadelphia chromosome (Ph). As a result of such abnormality, a chimeric gene (bcr-abl) is produced that is translated into a chimeric protein (BCR-ABL), a constitutively activated tyrosine kinase. Major cell dysfunctions result from this abnormal kinase activity, including increased proliferation and reduced apoptosis. Based on the structure of BCR-ABL, several molecules have been designed that inhibit its kinase activity. Five such molecules have already been brought into the clinic for the treatment of Ph+ CML patients. Good results have been obtained in terms of patients' remission rates and quality of life. Some major problems, however, have been observed. Firstly, a significant proportion of patients develop resistance to the drugs; secondly, it is clear that such drugs affect most of the leukemic cells, but do not eliminate leukemia stem cells. Thus, important CML-related challenges remain to be solved in the near future. (Gac Med Mex. 2013;149:646-54)

Corresponding autor: Héctor Mayani, hmayaniv@prodigy.net.mx

KEY WORDS: Imatinib. BCR-ABL. Leukemia stem cells. Myeloid leukemia. Philadelphia chromosome. Tyrosine kinase inhibitors.

Correspondencia:

*Héctor Mayani

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas

Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Av. Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores, C.P. 06720, México, D.F.

E-mail: hmayaniv@prodigy.net.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 26-06-2013

Fecha de aceptación: 19-09-2013

Introducción

Entre los distintos tipos de neoplasias, la LMC es una de las que han sido caracterizadas en mayor detalle. De hecho, fue el primer tipo de cáncer para el que se encontró un marcador genético –el cromosoma Filadelfia– y en la actualidad es uno de los que mejores resultados han arrojado en cuanto a la respuesta de los pacientes al tratamiento. Esto último se debe, en gran medida, al reciente desarrollo de una serie de moléculas diseñadas específicamente para interferir con la biología de la enfermedad: los ICT. El empleo de estas moléculas ha contribuido de manera muy significativa a nuestro entendimiento de la biología de esta enfermedad y ha revolucionado los esquemas de su tratamiento. El presente artículo es una revisión integral del tema, que empieza brindando un panorama muy general sobre la clínica y la biología de la LMC, para después centrarse en el papel fundamental que juegan los ICT en el tratamiento de esta neoplasia.

Generalidades de la LMC

Panorama clínico

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal, que resulta en un excesivo número de células mieloides, en diversos estadios de maduración, las cuales se acumulan tanto en la médula ósea como en la circulación sanguínea¹. En EE.UU., la LMC representa el 15-20% de todos los casos de leucemia, con una incidencia anual de 1-1.5 casos por cada 100,000 habitantes, y, aunque afecta a todos los grupos de edad, la mayoría de los pacientes tienen entre 40 y 60 años en el momento del diagnóstico². En México se calcula que existen alrededor de 80,000 casos de leucemia, el 10% de los cuales corresponden a LMC. La incidencia anual aproximada es de 1.5 casos por cada 100,000 habitantes, con una mediana de edad cercana a los 45 años en el momento del diagnóstico³.

Clínicamente se divide en tres fases. La primera, en la que se encuentra la mayoría de pacientes, es una fase crónica o estable, que puede resultar muy indolente y durar de tres a cinco años. Si no hay tratamiento, el paciente pasa a una segunda fase, la acelerada, que va seguida de una fase de crisis blástica, invariablemente fatal; esta última es muy semejante a la leucemia aguda.

Durante la fase crónica, las células leucémicas conservan la capacidad para diferenciarse normalmente, encontrándose un espectro completo de células mieloides,

con menos del 5% de blastos dentro del total de leucocitos. La basofilia está invariablemente presente y la eosinofilia es común⁴. La fase acelerada se caracteriza por un incremento de la frecuencia de blastos (5-30%) en sangre periférica y médula ósea. Finalmente, la transición a la crisis blástica se acompaña de la pérdida de la capacidad de maduración terminal de la clona maligna, lo que clínicamente resulta en más del 30% de blastos en la médula ósea. Aproximadamente el 65% de los pacientes evolucionan a una crisis blástica mieloide, el 30% presentan una crisis blástica linfoide y el resto, el 5% de los casos, se manifiestan como leucemias bifenotípicas, ya sea indiferenciadas o de células T⁴.

Panorama biológico

Molecularmente la LMC tiene su origen en la translocación recíproca t(9,22)(q34;q11), la cual produce un cromosoma 22 anormalmente corto, denominado cromosoma Filadelfia (*Ph*⁺), que está presente en más del 98% de los casos. Dicha translocación genera la fusión de segmentos de los genes *abl* (en el cromosoma 9) y *bcr* (en el cromosoma 22), dando origen a un gen quimérico *bcr-abl* que se traduce en una proteína quimérica BCR-ABL. Esta se caracteriza por estar constitutivamente activada en su dominio cinasa de tirosina¹.

La proteína de fusión que se produce tiene tres isoformas distintas dependiendo de en qué sitio ocurre la translocación del gen *BCR*. Las tres isoformas, p190^{Bcr-Abl}, p210^{Bcr-Abl} y p230^{Bcr-Abl}, presentan actividad de cinasa de tirosina que, aunque es constitutiva, es variable entre sí y resulta en distintos fenotipos de leucemia: leucemia linfoblástica aguda, LMC y leucemia neutrofílica crónica, respectivamente⁵. Dicha actividad es la causante de la fosforilación intracelular de diversos sustratos, los cuales participan en la activación de vías de señalización relacionadas con el incremento de la proliferación celular, alteraciones en la diferenciación, la resistencia a la apoptosis, alteraciones en el ciclo celular y cambios en el citoesqueleto.

La evidencia actual indica que en la LMC, al igual que en la hematopoyesis normal, existe una jerarquía celular, de tal forma que la leucemia se origina a nivel de una célula hematopoyética primitiva, troncal o progenitora, la cual posee o adquiere una alta capacidad autorreplicativa^{6,7}. Dicha célula genera células progenitoras, incapaces de autorreplicarse, pero que presentan altas tasas de proliferación y que pueden

formar colonias hematopoyéticas en cultivos semisólidos⁸. Tanto las células troncales leucémicas como las células progenitoras expresan un patrón inmunofenotípico muy semejante al de su contraparte normal⁶, lo que hace muy difícil distinguir unas de otras. Es interesante que la gran mayoría de células troncales hematopoyéticas de pacientes con LMC se encuentren en la fase quiescente del ciclo celular, por lo que son insensibles al efecto de la mayoría de los fármacos empleados para su tratamiento.

Evolución del tratamiento de la LMC

El primer tratamiento para la LMC fue la solución de Fowler, que contenía trióxido de arsénico al 1% y se utilizó de forma intermitente a lo largo de la segunda mitad del siglo XIX para controlar la fiebre, reducir la cantidad de leucocitos, reducir el tamaño del bazo, aliviar el prurito y reducir el grado de anemia⁶. Tras el descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Roentgen, en 1895, la radioterapia se incorporó al tratamiento de la LMC y se utilizó principalmente para aliviar los síntomas causados por la esplenomegalia, con una mejoría de los parámetros hematológicos y el estado general de salud del paciente⁹. Posteriormente, con el desarrollo de la quimioterapia, busulfán e hidroxiurea se convirtieron en las principales opciones terapéuticas entre 1950 y 1980. Si bien estos fármacos efectivamente podían controlar el recuento de leucocitos, no eran capaces de erradicar la clona leucémica o alterar el curso de la enfermedad de forma significativa¹⁰.

El surgimiento del interferón α (IFN- α), en la década de 1980, supuso un gran avance en el tratamiento de la LMC, ya que este fármaco pudo inducir remisiones hematológicas y citogenéticas, así como mejores tasas de supervivencia, comparado con busulfán e hidroxiurea. El uso de IFN- α representó, por primera vez, la posibilidad de inhibir la clona maligna, representada por la eliminación de células con el cromosoma *Ph*. El mecanismo exacto por el que el IFN- α actúa en el entorno leucémico no está completamente definido; sin embargo, el IFN- α tiene una amplia gama de efectos sobre el sistema inmune que se cree que contribuyen, al menos en parte, al efecto antileucémico en la LMC. El IFN- α también tiene efectos antiproliferativos y antiangiogénicos, y fue el primer agente en inducir respuestas citogenéticas completas (RCC) en el 20-25% de los pacientes. No obstante, el uso de IFN- α fue mal tolerado en muchos pacientes debido a los constantes –y en ocasiones graves– efectos secundarios^{11,12}.

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TCH) se desarrolló en paralelo al tratamiento farmacológico a finales de 1970 y con él, se llegó a tasas de supervivencia libre de enfermedad del 50% en los pacientes, demostrando un potencial curativo para la LMC. Sin embargo, el trasplante es aplicable solo en una fracción de pacientes debido a la alta mortalidad y morbilidad relacionadas con la falta de un donador compatible y el desarrollo de enfermedad injerto contra hospedero¹³.

Imatinib

El conocimiento del papel que juega BCR-ABL en la LMC permitió el desarrollo de fármacos diseñados para bloquear, de manera específica, la entrada del trifosfato de adenosina (ATP) en el sitio catalítico de la molécula e inhibir la fosforilación de sus respectivos sustratos. Dichos fármacos son capaces de inducir respuestas hematológicas completas (RHC) (reducción en los niveles de leucocitos a menos de 10,000 cel/mm³), respuestas citogenéticas (incluidas la respuesta citogenética parcial [RCP], definida como el 1-35% de metafases *Ph*⁺ en médula ósea, y la RCC, definida como el 0% de metafases *Ph*⁺ en médula ósea) e incluso remisiones moleculares mayores (RMM) (reducción de los niveles de bcr-abl en, al menos, tres unidades logarítmicas) y remisiones moleculares completas (RMC) (ausencia de bcr-abl, demostrada por RT-PCR en tiempo real) en la mayoría de los pacientes¹⁴.

El primer agente inhibidor de BCR-ABL fue mesilato de imatinib (STI571; Glivec, Gleevec, Novartis Pharmaceuticals, Basel Switzerland), un inhibidor selectivo de la cinasa de tirosina de ABL y su derivado, la proteína quimérica BCR-ABL, así como de las cinasas KIT y PDGFR¹⁵. Como se ha mencionado, imatinib actúa a través de la inhibición competitiva del sitio de unión a ATP y bloquea selectivamente la proteína quimérica BCR-ABL (Fig. 1).

En un estudio en fase II de dosis ascendente, imatinib indujo respuestas sustanciales y duraderas con mínima toxicidad, a dosis diarias de 300 mg y superiores, en casi todos los pacientes con LMC crónica, incluyendo pacientes con evidencia de fase acelerada de la enfermedad. Imatinib también mostró una actividad clínicamente relevante en pacientes con crisis blástica¹⁶.

El estudio internacional aleatorizado de interferón *versus* STI571, IRIS, demostró la superioridad de imatinib sobre IFN- α más citarabina (Ara-C) (el tratamiento farmacológico considerado como el estándar de oro

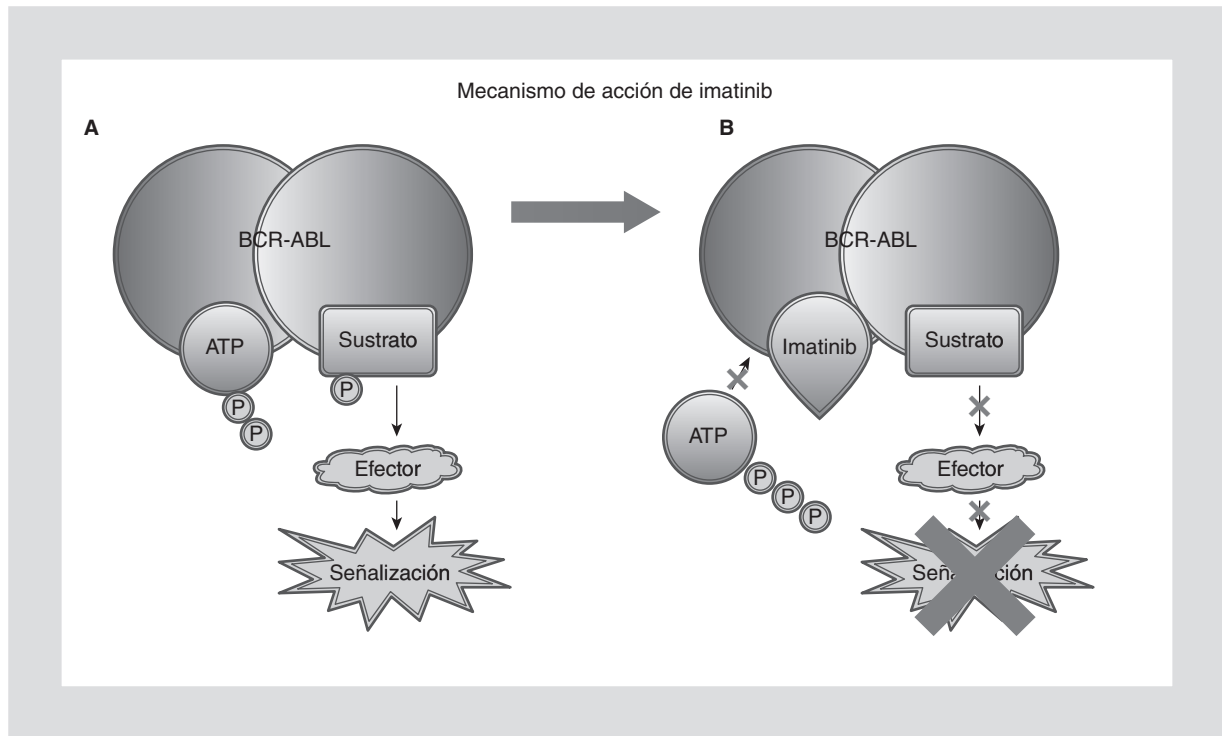


Figura 1. Mecanismo de acción de imatinib. En ausencia de tratamiento **A:** la proteína BCR-ABL une una molécula de ATP, provocando la fosforilación de diferentes sustratos y la consecuente activación de distintas vías de señalización a través de moléculas efectoras. Cuando imatinib es administrado **B:** ocupa el sitio de unión del ATP, impidiendo que este pueda unirse. De esta manera se inhiben las señales inducidas por la proteína.

hasta ese momento) en pacientes de nuevo diagnóstico en fase crónica, y condujo a su aprobación como tratamiento de primera línea¹⁷.

Después de siete años, la tasa de RCC fue del 82% para pacientes tratados por primera vez con imatinib, la supervivencia libre de eventos fue del 81% y la tasa de supervivencia libre de progresión hacia la fase acelerada o crisis blástica fue del 93%. La supervivencia global de los pacientes tratados con este fármaco fue del 86%. Del 40% de los pacientes que no continuaron en el estudio, el 68% están vivos¹⁸.

Entre los pacientes tratados con imatinib, las tasas de eventos (considerando como eventos la pérdida de la respuesta al tratamiento, la progresión a fase acelerada, crisis blástica o muerte) fueron más altas en los primeros tres años (3.3%, 7.5%, y 4.8% en los años 1, 2 y 3, respectivamente) y menores durante el subsecuente seguimiento (0.3-1.7% anual en los años 4-8). Un patrón similar se observó para las tasas de progresión a fase acelerada o crisis blástica (1.5, 2.8 y 1.8% en los años 1-3, respectivamente; 0-0.9% en los años 4-8). De los 457 pacientes que alcanzaron una RCC en el grupo de imatinib, 82 (18%) tuvieron una pérdida de RCC durante el tratamiento,

incluyendo 15 (3%) que evolucionaron a crisis blástica o fase acelerada¹⁹.

En el estudio STIM («Stop Imatinib») se incluyeron 100 pacientes con LMC que habían tenido RMC durante un mínimo de dos años, antes de la interrupción de imatinib. Cincuenta y cuatro pacientes experimentaron una recaída durante los primeros seis meses y la probabilidad general de mantener una RMC a los 12 meses fue del 43%. En 69 pacientes con un seguimiento durante más de 12 meses, la supervivencia libre de recurrencia fue del 41 y el 38% a uno y dos años, respectivamente²⁰. Todo ello dejaba ver la necesidad de no interrumpir el tratamiento en la mayoría de los pacientes.

Basándose en los resultados obtenidos durante los primeros ensayos clínicos, en mayo de 2001 imatinib recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration* [FDA]) de EE.UU. para su uso clínico en pacientes con LMC que presentaran el cromosoma *Ph*. Ese mismo mes, la revista *TIME* anunció, en su portada, que imatinib representaba la tan ansiada «bala mágica» contra el cáncer. En 2009, B. Druker, N. Lydon y C. Sawyers, tres de los principales actores del desarrollo de este nuevo

medicamento, recibieron el premio Lasker-DeBakey en Investigación Médica, considerado el premio más importante en esta área, solo detrás del Nobel.

Resistencia a imatinib

Sin lugar a dudas, imatinib produjo un cambio radical en el tratamiento de la LMC *Ph*⁺, mejorando la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. Nunca antes se habían obtenido respuestas tan exitosas. De hecho, en la mayoría de los países desarrollados y en algunos en vías de desarrollo, el tratamiento con imatinib pasó a ser el tratamiento de primera línea para los pacientes con LMC, provocando que el empleo de IFN- α y TCH se redujera significativamente. Sin embargo, pronto se empezaron a documentar casos de pacientes que presentaban intolerancia a dicho fármaco (debido a su toxicidad) o resistencia al mismo.

La intolerancia a imatinib se ha manejado variando las dosis, pero la resistencia ha resultado ser mucho más compleja y ha requerido el empleo de distintos enfoques para su tratamiento. Existen dos tipos de resistencia a imatinib: resistencia primaria, observada en menos del 10% de los casos y definida como el fracaso para lograr una RHC a los tres meses o una RCC a los 12 meses, y resistencia secundaria, que se define por la pérdida de la respuesta obtenida inicialmente y ocurre comúnmente en la fase acelerada (40-50%) y en la crisis blástica (80%)²¹.

La causa más común de resistencia a imatinib es la presencia de mutaciones que afectan a los puntos de contacto entre el fármaco y el dominio de cinasa en BCR-ABL. Hasta la fecha, se han descrito más de 100 mutaciones, que afecta a aproximadamente 70 aminoácidos y tienen diferentes grados de relevancia clínica. Se han reportado varias mutaciones en la región P-loop (Y253F/H, E255K/V) –sirve como sitio de acoplamiento para imatinib a través de puentes de hidrógeno e interacciones de Van der Waals– que modifican la flexibilidad de dicha región y desestabilizan la conformación necesaria para la unión de imatinib²². Por otro lado, estudios *in vitro* han demostrado que la mutación T315I (en ella la cadena lateral de isoleucina no forma un enlace de hidrógeno y, por medio de un impedimento estérico, evita la unión del fármaco) es la que confiere los niveles más altos de resistencia a imatinib²³.

Es importante recalcar que las mutaciones en BCR-ABL no son causadas por imatinib; en realidad, dichas mutaciones se presentan durante el desarrollo de la

leucemia, antes de que el fármaco sea aplicado. Las células portadoras de la mutación van siendo seleccionadas fisiológicamente, y de manera paulatina, por su capacidad para sobrevivir y crecer en presencia del tratamiento con dicho inhibidor²⁴.

Otro mecanismo de resistencia que ha sido descrito es la sobreexpresión de BCR-ABL por amplificación génica. Este evento aumenta la cantidad de proteína BCR-ABL, por lo que la dosis terapéutica del fármaco se hace insuficiente, ya que no es capaz de inhibir al 100% la actividad enzimática de la proteína quimérica²⁵. Acorde con esto, se ha observado que las células de pacientes con LMC en crisis blástica que expresan niveles más altos de BCR-ABL son menos sensibles a imatinib que las células que expresan menores niveles de dicha proteína²⁶.

En diversas líneas celulares cancerosas, la resistencia a fármacos se ha asociado con la sobreexpresión de transportadores de la familia ABC, lo cual produce una reducción significativa de los niveles intracelulares de los fármacos²⁷. Imatinib es sustrato de varios miembros de esta familia. Los dos más relevantes son ABCB1 (también conocido como MDR1 o P-glicoproteína)²⁸ y ABCG2 (también conocido como proteína resistente a cáncer de mama [BCRP])²⁹. Por otra parte, se ha demostrado que el transportador de membrana OCT-1, implicado en el transporte activo de imatinib hacia el interior celular, se encuentra disminuido en células hematopoyéticas de LMC (incluidas las células troncales CD34⁺CD38⁻), lo cual reduce la concentración intracelular de imatinib^{30,31}.

Además de los mecanismos de resistencia descritos, es importante considerar que una de las características de la LMC es la presencia de una población de células primitivas altamente quiescente³², la cual, como sus contrapartes normales, tiene la capacidad de mantener la hematopoyesis y reconstituir la enfermedad en ratones inmunocomprometidos³³. Estas células troncales son *Ph*⁺, expresan altos niveles de CD34, no expresan CD38, CD45RA ni CD71, y pueden espontáneamente salir de la quiescencia celular, pasando de la fase G₀ a un estado de proliferación constante^{32,33}. Es importante hacer hincapié en que el estado quiescente de las células troncales de LMC les permite evadir los tratamientos quimioterapéuticos convencionales, que están enfocados a eliminar la población celular metabólicamente activa. Y, en este mismo sentido, se ha sugerido que la quiescencia de las células troncales de pacientes con LMC está asociada a la falta de sensibilidad al tratamiento *in vitro* con imatinib³⁴.

Segunda generación de ICT

Los inconvenientes asociados a la resistencia a imatinib evidenciaron la necesidad de desarrollar fármacos capaces de actuar con mayor potencia e incluso sobre algunas de las mutaciones descritas, así como sobre vías de señalización alternas, activadas por BCR-ABL. Dichos fármacos fueron denominados ICT de segunda generación.

Dasatinib

Dasatinib (BMS-354825; Sprycel, Bristol-Myers Squibb) es considerado un doble inhibidor, ya que actúa sobre BCR-ABL y la familia de cinasas SRC no acopladas a receptor. Estudios *in vitro* han demostrado que dasatinib es 325 veces más potente que imatinib y tiene actividad frente a 14 de 15 mutaciones resistentes a imatinib; sin embargo, carece de actividad ante la mutación T315I³⁵. Otras cinasas inhibidas por dasatinib incluyen el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), el receptor c-KIT, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Además, la capacidad de dasatinib para inhibir otro tipo de cinasas, como Lyn de la familia SRC, es de particular importancia clínica, ya que estas pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de resistencia a imatinib³⁶.

En un estudio en fase I de dasatinib con 84 pacientes resistentes a imatinib, 40 en fase crónica y 44 en fase acelerada-crisis blástica, el 88% de los pacientes en fase crónica lograron una RHC y el 33%, una RCC. En el caso de los pacientes en fase acelerada-crisis blástica, el 50% lograron una RHC³⁷.

En el estudio en fase II START (*SRC/ABL Tyrosine Kinase Inhibition Activity Research Trials of Dasatinib*), en el brazo START-C, dirigido a LMC en fase crónica, se comparó la eficacia de dasatinib –a una dosis de 140 mg– en administración diaria en 387 pacientes, resistentes (288) o intolerantes (99) a imatinib, después de 15 meses de seguimiento. El estudio demostró que el 80% de los pacientes con intolerancia alcanzaron una respuesta citogenética mayor (75% respuesta completa), frente al 52% de los pacientes que presentaron resistencia (40% respuesta completa)³⁸.

En el estudio clínico en fase III DASISION (*Dasatinib vs Imatinib study in treatment-naïve CML patients*) se evaluó la eficacia y seguridad de dasatinib en dosis de 100 mg (259 pacientes) o de 400 mg (260 pacientes) como tratamiento de primera línea en pacientes

con LMC en fase crónica. Dasatinib mostró mayor eficacia que imatinib a los 12 meses, con el 83% de pacientes en RCC, frente al 72% en imatinib. La respuesta molecular mayor a los 12 meses se presentó en el 46% de los pacientes tratados con dasatinib, frente al 28% de los pacientes del grupo de imatinib³⁹. Dasatinib fue aprobado en 2006 por la FDA en dosis de 100 mg diarios para pacientes con LMC en fase crónica y 70 mg dos veces al día para pacientes en fase acelerada o crisis blástica.

Nilotinib

Nilotinib (AMN107, Tasisign; Novartis, Basel, Switzerland) presenta una potencia y selectividad 30 veces mayor que imatinib. Al igual que dasatinib, tiene la capacidad de inhibir un amplio rango de mutaciones presentes en BCR-ABL, con la excepción de la mutación T315I. Además, es activo contra otras cinasas como KIT, PDGFR y EphR⁴⁰. En 2007, nilotinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con LMC *Ph⁺* resistentes o intolerantes a imatinib.

En el estudio clínico en fase III ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials Newly Diagnosed patients*) se comparó la eficacia y seguridad de nilotinib en dosis de 300 y 400 mg *versus* 400 mg de imatinib en pacientes de diagnóstico nuevo y en fase crónica de LMC. Nilotinib mostró una respuesta superior a imatinib, con respuestas moleculares a los seis meses del 33 y el 30%, *versus* 12%, y a los 12 meses del 44 y el 43%, *versus* 22%, respectivamente. En 2010 fue aprobado como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica⁴¹.

Otros agentes inhibidores de BCR-ABL

Más recientemente, se han desarrollado nuevos ICT, lo que ha permitido aumentar el arsenal médico contra la LMC. Entre ellos, hay dos que destacan de manera particular.

Bosutinib

Bosutinib (SKI-606, Wyeth), al igual que dasatinib, es un inhibidor dual de SRC y BCR-ABL, y un potente agente antiproliferativo y proapoptótico en células de LMC. Bosutinib tiene actividad *in vitro* contra todos los mutantes resistentes a imatinib, excepto T315I y V299L. Ha mostrado eficacia y buena tolerancia en estudios clínicos en fase I y II en pacientes resistentes a imatinib⁴².

En el estudio clínico en fase III BELA se comparó la eficacia de 500 mg diarios de bosutinib *versus* 400 mg diarios de imatinib. En cuanto a la respuesta citogenética completa a los 12 meses, no hubo diferencias significativas (el 70% de los pacientes con bosutinib y el 68% de los pacientes con imatinib). Sin embargo, bosutinib mostró mayor eficacia en cuanto a la respuesta molecular mayor (el 39% de pacientes frente al 26% de pacientes con imatinib). A los 18 meses, la RCC fue del 79% de pacientes para ambos tratamientos y la respuesta molecular fue mayor con bosutinib (55% de pacientes *vs* 45% de pacientes con imatinib). A pesar de ello, es importante destacar que el 19% de los pacientes descontinuaron el tratamiento con bosutinib, en comparación con el 6% de pacientes con imatinib, debido a eventos adversos⁴³. En 2012, bosutinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes intolerantes o resistentes a imatinib, dasatinib o nilotinib.

Ponatinib

Ponatinib (conocido también como AP24534, Ariad Pharmaceuticals, Cambridge, MA) es el primer ICT efectivo contra la mutación T315I. Ponatinib, a diferencia de imatinib, nilotinib y dasatinib, no necesita formar un enlace de hidrógeno con T315, por lo que puede acomodarse a la cadena lateral del residuo de isoleucina en la mutación T315I⁴⁴. Además de la inhibición de BCR-ABL, ponatinib ha mostrado efecto en otras cinasas como SRC, FLT3, KIT, VEGFR, PDGFR y la familia de FGFR⁴⁵.

En un estudio clínico en fase I reciente, ponatinib mostró actividad sobre diversas mutaciones en BCR-ABL en pacientes con LMC en fase crónica; se obtuvo RHC en el 95% de los casos, RCM en el 66% y RCC en el 53%. De estos pacientes, nueve presentaron la mutación T315I; de ellos, el 100% alcanzaron una RHC y RCM, y el 89%, RCC⁴⁶. Actualmente se están desarrollando estudios en fase II.

Estudios en México

Aunque es evidente que el empleo de los ICT ha crecido significativamente a nivel mundial, hasta la fecha, son todavía pocos los estudios realizados en México sobre el empleo de dichos fármacos en pacientes con LMC. Uno de los más importantes es el reportado por el grupo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», en el que se incluyeron 57 pacientes tratados con imatinib

y 42 pacientes históricos que recibieron otros tratamientos. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 37 años y el tiempo de seguimiento de los pacientes tratados con imatinib fue de 26.4 meses. Mientras que solo el 4.8% de los pacientes incluidos en el grupo histórico alcanzaron una RCC, el 88.1% de los pacientes tratados con imatinib presentaron dicha respuesta⁴⁷.

En un estudio reportado por el Grupo Colaborativo Mexicano para la Leucemia, se incluyeron 112 pacientes, 81 tratados con imatinib y 31 tratados con imatinib más Ara-C. En ambos grupos se observó una RHC en más del 90% de pacientes; sin embargo, el tiempo para alcanzar dicha respuesta y la tasa de RCC fueron significativamente superiores en el segundo grupo⁴⁸.

En cuanto a nilotinib, es interesante que en México se haya iniciado el desarrollo de programas de uso compasivo en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib. En un primer reporte se incluyeron 51 pacientes (el 60% con enfermedad avanzada), observándose respuesta hematológica global en el 79% de los casos⁴⁹, lo que permite ver la superioridad de este fármaco de segunda generación. Por su parte, la experiencia con dasatinib parece ser más escasa; básicamente hay dos ensayos clínicos internacionales, a los que México –a través de diferentes instituciones públicas– ha aportado información, de 11 y 36 pacientes, respectivamente. En ambos estudios se ha comparado el efecto de dasatinib e imatinib, y se ha demostrado un efecto más rápido y pronunciado en los pacientes tratados con dasatinib⁵⁰.

Finalmente, es importante mencionar los estudios que comparan la evolución clínica de pacientes con LMC que recibieron trasplante de células hematopoyéticas –usando un tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida– y la de otros pacientes que recibieron imatinib. El primer grupo incluyó 22 pacientes y el segundo, 50. El seguimiento se realizó durante seis años y los resultados demostraron que la supervivencia global fue muy similar (77 *vs* 84%, respectivamente, sin significancia estadística). La supervivencia libre de progresión también fue muy parecida⁵¹. Estos resultados son muy relevantes desde el punto de vista económico, pues es evidente que en países en vías de desarrollo el tratamiento con imatinib y otros ICT es mucho más costoso que el trasplante.

Conclusiones y perspectivas

Es indudable que el desarrollo de los ICT ha revolucionado el tratamiento de la LMC, ofreciendo a los

pacientes mejor calidad de vida y convirtiendo una neoplasia otrora fatal en un padecimiento controlable. Sin embargo, el problema no está resuelto; son todavía varios los retos que quedan por delante. En primer lugar, hay que mencionar que solo en pocos casos estos inhibidores representan una cura real para los pacientes con LMC; en la mayoría de casos, la enfermedad reaparece en el momento en que el tratamiento es descontinuado. Esto sugiere que estos fármacos no eliminan la clona leucémica, sino que solo la mantienen inhibida. De hecho, existen evidencias experimentales que lo confirman⁵². Por lo tanto, es necesario el seguir buscando afanosamente posibles vías y mecanismos que permitan eliminar, de manera selectiva, las células troncales leucémicas^{53,54}.

En segundo lugar, un porcentaje importante de pacientes tratados con ICT presentan resistencia al fármaco después de cierto tiempo de exposición al mismo, con la consecuente progresión a crisis blástica. Esto plantea la necesidad de diseñar moléculas que puedan ser altamente activas y eficaces, ante los distintos mecanismos de resistencia ya mencionados.

Por último, el alto costo económico del tratamiento con ICT hace que estos fármacos no estén disponibles para una elevada proporción de pacientes, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En EE.UU., por ejemplo, el tratamiento con Gleevec en 2001 tenía un costo anual de mercado de \$30,000.00 USD (\$2,500.00 USD mensuales). En 2012, el tratamiento con el mismo fármaco tuvo un costo anual de \$92,000.00 USD (\$7,600.00 USD mensuales, aproximadamente)⁵⁵. En México, el costo aproximado de un año de tratamiento con imatinib, nilotinib y dasatinib es de \$29,000.00, \$39,000.00 y \$49,500.00 USD, respectivamente⁵⁵. Es evidente que dichos costos constituyen un gran obstáculo para que estos fármacos puedan estar al alcance de la mayoría de los pacientes que los necesitan.

La revolución generada por los ICT en el tratamiento de la LMC no ha terminado, sigue vigente y avanzando. Se trata de una revolución que todavía nos depara sorpresas y retos, por lo que es fundamental continuar con la investigación básica, orientada a entender la biología de la LMC, y la investigación clínica, encaminada a probar nuevos fármacos y esquemas terapéuticos, hasta alcanzar resultados óptimos.

Agradecimientos

La investigación que realizan los autores es financiada por la Coordinación de Investigación en Salud

del IMSS y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT). Sócrates Avilés cuenta con una beca para estudios de doctorado otorgada por el CONACYT y el IMSS. Héctor Mayani es becario de la Fundación IMSS.

Bibliografía

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131:207-19.
2. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341:164-72.
3. Chavez-González MA, Ayala-Sánchez M, Mayani H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Rev Invest Clin.* 2009;61(3):221-32.
4. Druker B. Chronic Myelogenous Leukemia. En: Runge MS, Patterson C. *Principles of Molecular Medicine.* 2.ª ed. Totowa, NJ: Humana Press, Inc.; 2006. p. 789-93.
5. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science.* 1990;247:1079-108.
6. Petzer AL, Gunsilius E. Hematopoietic stem cells in chronic myeloid leukemia. *Arch Med Res.* 2003;34:496-506.
7. Marley SB, Gordon MY. Chronic myeloid leukemia: stem cell derived but progenitor cell driven. *Clin Science.* 2005;109:13-25.
8. Mayani H, Flores-Figueroa E, Chavez-Gonzalez A. In vitro biology of human myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2009;33:624-37.
9. Goldman JM, Daley GQ. Chronic Myeloid Leukemia – A Brief History. En: Melo JV, Goldman J. *Hematologic Malignancies: Myeloproliferative disorders.* Springer; 2007. p. 1-13.
10. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol.* 2010;47(4):302-11.
11. Allan NC. Therapeutic options in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev.* 1989;3(1):45-52.
12. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med.* 1995;122:254-61.
13. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet.* 1998;352:1087-92.
14. Smith CC, Shah NP. Tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: Approach to patients with treatment-naïve or refractory chronic-phase disease. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:121-7.
15. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-Kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:139-45.
16. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Clinical efficacy and safety of an abl specific tyrosine kinase inhibitor as targeted therapy for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344:1031-7.
17. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348:994-1004.
18. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood.* 2008;112:76.
19. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood.* 2009;114(Suppl.):462.
20. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1029-35.
21. Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia.* 2004;18:1321-31.
22. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood.* 2003;102:276-83.
23. Ernst T, Hoffmann J, Erben P, et al. ABL single nucleotide polymorphisms may masquerade as BCR-ABL mutations associated with resis-

- tance to tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2008;93:1389-93.
24. Diamond J, Melo J. Mechanisms of resistance to BCR-ABL kinase inhibitors. *Leukemia Lymphoma*. 2011;52(S1):12-22.
 25. Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, et al. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood*. 2000;95:1758-66.
 26. Barnes D, Palaiologou D, Panousopoulou E, et al. Bcr-Abl expression levels determine the rate of development of resistance to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Cancer Res*. 2005;65:8912-9.
 27. Leslie E, Deeley R, Cole S. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2 and BCRP(ABCG2) in tissue defense. *Toxicol App Pharm*. 2005;204:216-37.
 28. Hamada A, Miyano H, Watanabe H, et al. Interaction of imatinib mesilate with human P-glycoprotein. *J Pharm Exp Ther*. 2003;307:824-8.
 29. Jordanides NE, Jorgensen HG, Holyoake TL, et al. Functional ABCG2 is over expressed on primary CML CD34+ cells and is inhibited by imatinib mesylate. *Blood*. 2006;108:1370-3.
 30. Thomas J, Wang L, Clark RE, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood*. 2004;104:3739-45.
 31. Engler J, Frede A, Saunders V, et al. Chronic Myeloid Leukemia CD34+ cells have reduced uptake of imatinib due to low OCT-1 activity. *Leukemia*. 2010;24:765-70.
 32. Holyoake TL, Jiang X, Jorgensen HG, et al. Primitive quiescent leukemic cells from patients with chronic myeloid leukemia spontaneously initiate factor-independent growth in vitro in association with up-regulation of expression of interleukin-3. *Blood*. 2001;97:720-8.
 33. Wang J, Lapidot T, Cashman J, et al. High level engraftment of NOD/SCID mice by primitive normal and leukemic hematopoietic cells from patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 1998;91:2406-14.
 34. Graham S, Jorgensen H, Allan E, et al. Primitive quiescent Philadelphia positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*. 2002;99:319-25.
 35. Shah NP, Tran C, Lee FY, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004;305:399-401.
 36. Wu J, Meng F, Kong LY, et al. Association between Imatinib-Resistant BCR-ABL Mutation-Negative Leukemia and Persistent Activation of LYN Kinase. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:926-39.
 37. Branford S, Hughes T, Nicoll J, et al. Molecular responses and mutation analysis in imatinib-resistant patients with Philadelphia Ph positive (Ph) leukemia with the dual Src/Abl kinase inhibitor BMS-354825. 10th Congress of the European Hematology Association. Estocolmo, Suecia, 2-5 de junio de 2005 [abstract].
 38. Baccarani M, Kantarjian HM, Apperley JF, et al. Efficacy of dasatinib (SPRYCEL) in patients (pts) with chronic phase chronic myelogenous leukemia (CP-CML) resistant to or intolerant of imatinib: updated results of the CA180013 START-C phase II study. *Blood*. 2006;108 [abstract 164].
 39. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2260-70.
 40. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant bcr-abl. *Cancer Cell*. 2005;7:129-41.
 41. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362:2251-9.
 42. Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2009;23:477-85.
 43. Gambacorti-Passerini C, Cortes J, Khoury HJ, et al. Bosutinib (BOS) versus imatinib (IM) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP CML) in the BELA trial: 18-month follow-up. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 3-7 de junio de 2011; Chicago, IL [abstract 6509].
 44. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16:401-12.
 45. Gozgit JM, Wong MJ, Wardwell S, et al. Potent activity of ponatinib (AP24534) in models of FLT3-driven acute myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Mol Cancer Ther*. 2011;10:1028-35.
 46. Cortes J, Talpaz M, Bixby D, et al. A phase 1 trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myelogenous leukemia (CML) and other hematologic malignancies: emerging safety and clinical response findings. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010;116.
 47. Aguayo A, Garcia-Alvarez E, Cazares-Ordóñez Y, et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Clinico epidemiologic and Therapeutic Description of a Single Institution in Mexico City. *Clin Leuk*. 2008;2:261-6.
 48. Hurtado-Monroy R, Vargas-Viveros P, Candelaria M, et al. Imatinib Compared with Imatinib/Cytarabine for the First-Line Treatment of Early Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia: Results of a Randomized Clinical Trial of the Mexican Collaborative Leukemia Group. *Clin Leuk*. 2008;2:128-32.
 49. Ayala M, Meillon L, Hurtado R, et al. Nilotinib AM107 can induce complete cytogenetic responses and molecular responses in patients with Chronic Myeloid Leukemia resistant or intolerant to imatinib mesylate. Report of the compassionate use program of Nilotinib in México. *Haematologica*. 2009;94 suppl2:573.
 50. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib or Imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119:1123-9.
 51. Ruiz-Argüelles GJ, Tarín-Arzaga LC, González-Carrillo ML, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:23-8.
 52. Chávez-González A, Ayala-Sánchez M, Sánchez-Valle E, et al. Functional integrity in vitro of hematopoietic progenitor cells from patients with chronic myeloid leukemia that have achieved hematological remission after different therapeutic procedures. *Leuk Res*. 2006;30:286-95.
 53. Kinstrie R, Copland M. Targeting chronic myeloid leukemia stem cells. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8:14-21.
 54. Chavez-Gonzalez A, Aviles-Vazquez S, Moreno-Lorenzana D, Mayani H. Hematopoietic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia. En: Alimoghaddam K, ed. *Stem Cell Biology in Normal Life and Disease*. Intech; 2013. p. 137-64.
 55. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-42.