

Respuesta hematológica y molecular en leucemia mieloide crónica (LMC) con falla a tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea

Juan Enrique Santos-Macías*, Enrique Baez de la Fuente y Arnoldo Salas-Delgado

Departamento de Hematología, UMAE No 25, Monterrey, N.L., México

Resumen

Introducción: La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa, caracterizada por el cromosoma Philadelphia y con esto la proteína quimérica BCR-ABL. El tratamiento de primera línea es a base de un inhibidor de la cinasa de tirosina imatinib que ha mostrado buena respuesta, pero con un porcentaje significativo de falla a tratamiento. Esta falla ha dado paso a inhibidores de cinasa de tirosina de segunda generación como dasatinib. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de dasatinib como tratamiento de segunda línea. **Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal y retrolectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMC con falla a tratamiento y se evaluó la respuesta hematológica a los 3, 6 y 12 meses y la respuesta molecular a 12 meses de seguimiento. **Resultados:** De los 14 pacientes el 84.6% mostró respuesta leucocitaria con una media de respuesta al 4.7 mes de seguimiento y respuesta plaquetaria en 84.6% con una media de respuesta al 4.7 mes de seguimiento, observándose además respuesta molecular en el 50% con una media de respuesta al 11.08 mes. Se observó una supervivencia de 80% a 12 meses de seguimiento. **Conclusiones:** El uso de dasatinib como tratamiento de segunda línea es efectivo al lograr una respuesta hematológica sostenida en un 84.6% y una respuesta molecular en un 50%; encontrando una respuesta hematológica aun sin llegar a una respuesta molecular total.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide crónica. BCR-ABL positiva. Antineoplásicos. Resistencia a antineoplásicos.

Abstract

Background: Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disease characterized by the Philadelphia chromosome and with this, the chimeric protein BCR-ABL. The first-line treatment is imatinib, a tyrosine kinase inhibitor, that has showed good results, but with a significant percentage of treatment failure. This failure has led to second-generation tyrosine kinase inhibitors as second-line treatment such as dasatinib. **Objectives:** The objective of the study was to evaluate the efficacy of dasatinib as second-line treatment. **Material and methods:** Observational, longitudinal, and retrospective study. Patients with diagnosis of chronic myeloid leukemia that presented failure to first-line treatment were included in the present study; the hematologic response was evaluated at 3, 6, and 12 months, and molecular response at 12 months of follow-up after dasatinib treatment was started. **Results:** Of a total of 14 patients that were included in the study, a response in the white cell count of 84.6% with a mean response at 4.7 months of follow-up was observed; also 84.6% platelet response with a mean response at 4.7 months of follow-up. Molecular response was also evaluated at a 12-month follow-up, achieving a 50% response with a mean response at 11.08 months of follow-up. A survival rate of 80% at a 12-month follow-up was observed. **Conclusions:** The use of dasatinib as a second-line treatment is effective in achieving a sustained hematologic response of

Correspondencia:

*Juan Enrique Santos-Macías
Av. Lincoln y Gonzalitos, S7N
Col. Morelos, CP 64180, Monterrey, N.L., México
E-mail: dr.jesantasm@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 07-10-2015

Fecha de aceptación: 13-12-2015

84.6% and a molecular response in 50%, also finding a hematologic response without achieving a total molecular response. (Gac Med Mex. 2016;152:334-8)

Corresponding author: Juan Enrique Santos-Macías, dr.jesantasm@gmail.com

KEY WORDS: Chronic myelogenous leukemia. BCR-ABL positive. Antineoplastic agent. Neoplasm drug resistance.

Introducción

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa descrita por primera vez en 1845. El cuadro clínico se caracteriza por fatiga, pérdida de peso, plenitud abdominal, sangrado, púrpura, esplenomegalia, leucocitosis, anemia y trombocitosis; hasta en un 50% de los casos es un hallazgo incidental^{1,2}. Es la primera enfermedad donde se reconoció un reacomodo molecular como resultado de una fusión genómica y una proteína quimérica, la fusión del gen *BCR* y *ABL1* dando lugar a un mRNA quimérico y una proteína en la LMC con una t (9:22)³.

El determinar la fisiopatología de la enfermedad permitió el diseño de medicamentos específicos, inicialmente el interferón alfa, que logró respuesta citogenética completa del 5-20% en las fases crónicas tempranas pero con alta toxicidad y disminución de su eficacia directamente proporcional al tiempo de duración de la fase crónica. Posteriormente se desarrolló el imatinib, que es el primer inhibidor sintético competitivo de cinasa de tirosina diseñado para inhibir la proteína de fusión del *BCR-ABL*, el cual se ha convertido en la piedra angular en el tratamiento de la LMC^{4,5,6}. Se estima una supervivencia a 5 años de hasta un 76%, considerándose como de primera línea en el tratamiento de este tipo de pacientes^{7,8}. Sin embargo se ha observado sobre todo en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad resistencia o intolerancia al imatinib definidas como fracaso hematológico, citogenético o molecular al tratamiento y presencia de efectos secundarios tras la administración del medicamento, respectivamente^{9,10}.

De acuerdo a la European Leukemia Net de 2009 se considera que al no alcanzar una respuesta favorable a la terapia de primera línea se deberá realizar ajuste en el tratamiento, ya que la falla y no la respuesta subóptima han demostrado un efecto directo en la supervivencia¹¹. Encontrando una tasa de supervivencia menor, así como una progresión libre de la enfermedad menor, al igual que una probabilidad menor de alcanzar una respuesta citogenética mayor y en caso de lograrla una probabilidad mayor de perderla¹².

El dasatinib es un fármaco de administración oral, inhibidor de múltiples cinasas incluida *BCR-ABL*. No

relacionado estructuralmente a imatinib pero 325 veces más potente^{4,13,14}. Se describe en la literatura mejoría en lo referente a la evolución libre de la enfermedad y respuesta citogenética en los pacientes con falla a tratamiento con imatinib^{15,16}, con una respuesta hematológica completa de hasta un 90% en la fase crónica de la enfermedad y de hasta un 33% en la fase acelerada⁴. Cervera, et al. al igual que Quintar-Cardama reportan una mejor respuesta en pacientes considerados intolerantes a imatinib que en los pacientes resistentes, sin lograr demostrar una resistencia cruzada entre imatinib y dasatinib^{17,18}. Es importante remarcar que en nuestro país existe poca información que documente la efectividad del dasatinib como tratamiento de segunda línea, por lo que el objetivo de este estudio fue documentar la efectividad de dasatinib como terapia de segunda línea en los pacientes que han presentado falla a tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa de primera línea, evaluando la respuesta hematológica y molecular.

Material y metodos

Una vez aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud de la Unidad se realizó un estudio de cohorte, observacional, longitudinal, retrolectivo en la población del servicio de hematología de un hospital de tercer nivel de atención médica en la región noreste del país.

En el presente estudio se incluyeron pacientes del servicio de hematología adultos, que han presentado falla a tratamiento inicial con imatinib y recibieron terapia de segunda línea con dasatinib en un periodo comprendido de abril 2009 a junio 2013. Se excluyeron pacientes a quienes no se pudiera comprobar falla a tratamiento o estuviesen en tratamiento de primera línea con dasatinib.

Para valorar la eficacia de dasatinib como fármaco de segunda línea se realizaron determinaciones de biometrías hemáticas basales a los 3, 6, y 12 meses con el fin de evaluar la respuesta hematológica, también se realizó a los 12 meses de iniciado el tratamiento determinación de la mutación *BCR-ABL* para evaluar la respuesta molecular al tratamiento. Con los valores obtenidos se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión como media, mediana, moda, desviación estándar y proporciones.

Tabla 1. Recuento leucocitario y plaquetario en su medición basal a los 3, 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento con dasatinib

Mes	Leucocitos				Plaquetas			
	Media	DS	f	p	Media	DS	f	p
0	33.04	(3.08-122.00)	38.59		312.85	(1.24-672.00)	249.18	
3	46.31	(3.28-394.00)	112.71	0.916 0.443	293.12	(761.00-567.00)	126.37	0.584 0.630
6	6.24	(3.60-12.60)	3.04		225.68	(149.00-343.00)	59.01	
12	6.62	(3.84-9.25)	1.58		250.13	(150.70-351.00)	75.37	

Comparación de medias de 3, 6 y 12 meses con su medición basal con su valor p de leucocitos y plaquetas.

Se emplearon la prueba exacta de Fisher para comparar proporciones entre los grupos y la U de Mann Whitney para las variables cuantitativas. En la comparación de grupos y contraste de la hipótesis se utilizaron la prueba de χ^2 para variables cualitativas y t de Student para las variables cuantitativas; haciendo un análisis de datos con la ayuda del programa SPSS v. 15 en español.

Resultados

Se estudiaron 177 pacientes con diagnóstico de LMC, de los cuales se incluyeron en el estudio 14 pacientes que presentaron falla a tratamiento de primera línea con imatinib e iniciaron dasatinib como fármaco de segunda línea, cinco (35.7%) fueron de género masculino y nueve (64.3%) del género femenino, con un promedio de edad de 43.07 (30-63) años.

Se evaluó la respuesta hematológica y se tomaron como referencia los valores de recuento leucocitario y plaquetario, en base a una medición previa al inicio de dasatinib como fármaco de segunda línea. Se realizó seguimiento a los 3, 6 y 12 meses.

Se observó descenso en el recuento leucocitario, también con disminución de la cuenta de plaquetas durante el seguimiento. En la medición de base se reportó media de leucocitos en 33,046.76 (3,080-122,000) y 312,850.84 (1,249-672,000) plaquetas, comparado con la medición al tercer mes donde se obtuvo una media de recuento de leucocitos en 46,315.83 (3,280-394,000) y plaquetas 293,125.00 (76,100-567,000), en el recuento realizado al sexto mes la cuenta tanto leucocitaria como de plaquetas presenta un franco descenso con media de leucocitos 6,242.62 (3,600-12,600) y de plaquetas 225,687.50 (149,000-343,000), sin embargo en la medición realizada al duodécimo mes observamos elevación de los recuentos totales tanto de leucocitos como de plaquetas con media de leucocitos en 6,622.00 (3,846-9,250) y plaquetas 250,137.50

(150,700-351,000), todos sin diferencia estadísticamente significativa por presentar rango amplio intragrupo, sin embargo con una disminución progresiva en las medias hasta el mes 12 de seguimiento (Tabla 1).

Para evaluar la respuesta molecular se utilizó como referencia el resultado de porcentaje de estandarización (IS). Se reportó un valor a los doce meses de iniciado el tratamiento con dasatinib un promedio de 9.51% ($p = 0.039$) con una desviación estándar de 14.059 y un intervalo de confianza de 95% (0.57823-18.44393).

En base a los valores del recuento leucocitario y plaquetario, once (84.6%) pacientes presentaron respuesta hematológica y dos (15.3%) pacientes no tuvieron respuesta. En lo que respecta a la respuesta molecular, seis (50%) la presentaron y seis (50%) no.

Durante el seguimiento a 12 meses de los pacientes incluidos en el estudio se encontró una media de respuesta leucocitaria después del 4.76 (3.06-6.47) mes de haber iniciado el tratamiento con dasatinib; llama la atención que la mitad de los pacientes presentó respuesta aproximadamente al tercer mes de tratamiento (Fig. 1). En lo que respecta a la respuesta plaquetaria se encontró una media de 4.769 (3.06-6.47) mes con una respuesta también del 50% de los pacientes al tercer mes (Fig. 2).

Sobre la respuesta molecular en el grupo de pacientes estudiados se encontró una media al mes 11.083 (9.75-12.40), con una respuesta del 20% de los pacientes al octavo mes (Fig. 3).

Del total de pacientes comprendidos en este estudio se presentaron dos defunciones con un promedio al 8.5 mes (5.56-11.44). Se documentó en la población estudiada una supervivencia de un 50% al séptimo mes.

Discusión

En la actualidad la falla a tratamiento con imatinib representa un problema de gran impacto al contar con un número reducido de opciones de tratamiento de

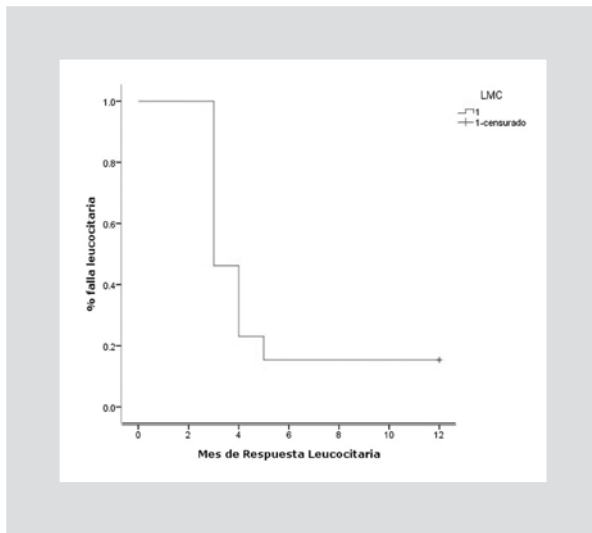


Figura 1. Porcentaje de pacientes con falla a tratamiento y su respuesta leucocitaria posterior al inicio de dasatinib. Respuesta leucocitaria a 12 meses de seguimiento.

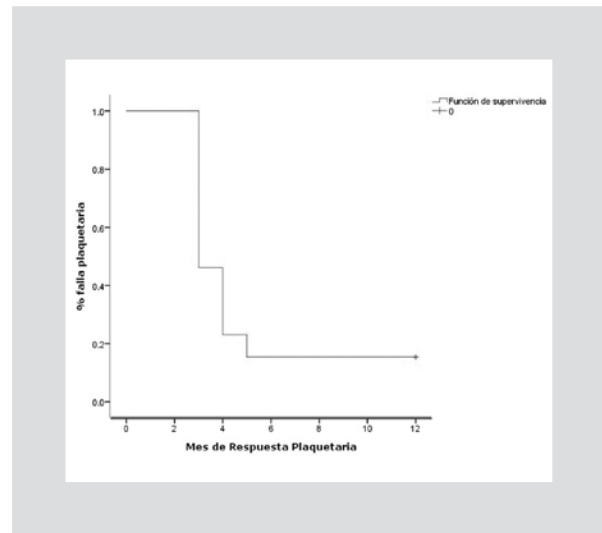


Figura 2. Porcentaje de respuesta plaquetaria a 12 meses de tratamiento con dasatinib en 14 pacientes con falla a tratamiento. Pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica con falla a tratamiento y su respuesta a 12 meses de iniciado dasatinib.

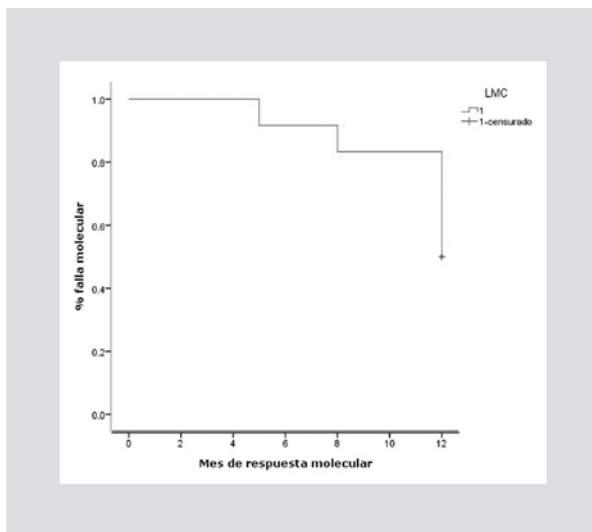


Figura 3. Porcentaje de pacientes en falla molecular y su respuesta a tratamiento de segunda línea con dasatinib. Pacientes con Dx de leucemia mieloide crónica con falla molecular y su respuesta a 12 meses de iniciado el tratamiento de segunda línea con dasatinib.

segunda línea. Fue probado en el año 2006 como inhibidor de tirosina cinasa de segunda línea en los pacientes con falla a tratamiento a imatinib, el dasatinib se ha considerado un medicamento con el cual se obtienen resultados favorables.

En el presente estudio se dio un seguimiento en el conteo leucocitario y plaquetario en los pacientes con LMC sin distinción en estadio clínico al momento de iniciada la terapia de segunda línea por un periodo de

12 meses y una determinación de mutación *BCR-ABL* a los 12 meses, buscando como objetivo evaluar la eficacia de dasatinib como fármaco de segunda línea en el tratamiento de pacientes que presentaron falla a tratamiento de primera línea con imatinib.

En lo referente a la respuesta hematológica, en un estudio desarrollado por Cortez, et al. se obtuvo respuesta del 32% a los 6 meses de seguimiento con promedio al segundo mes¹⁹. En el grupo estudiado se reportó respuesta hematológica en un 50% de los pacientes al tercer mes, con una respuesta promedio al 4.7 mes, con una respuesta del 84% a los 12 meses de seguimiento, mismo porcentaje para el recuento leucocitario y plaquetario; observando además una disminución de conteo plaquetario y leucocitario gradual en el tercero y sexto meses hasta el duodécimo mes de seguimiento, donde se presenta una elevación en el conteo total sin llegar a ser considerado criterio para falla a tratamiento; sin embargo, esta modificación en los valores debe ser tomada con cautela porque pudiera ser indicativa de falla al tratamiento o de falla hematológica, por lo que en estudios subsecuentes será importante considerar la toma de biometrías hemáticas más tempranamente, esto con el fin de valorar si la respuesta hematológica ocurre a un periodo de tiempo más corto que lo encontrado en este estudio, donde el primer punto de corte para valorarla fue al tercer mes de haber iniciado el tratamiento con dasatinib como fármaco de segunda línea, además en los casos en los cuales se presente elevación de cuentas

leucocitarias valorar incluso el ajuste de dosis de medicamento con el fin de prevenir o evitar la falla hematológica.

En lo que respecta a la eficacia de dasatinib como fármaco de segunda línea, el estudio de Kantarjian, et al. muestra una respuesta molecular en el 64% de los pacientes con intolerancia o resistencia después de 24 meses de haber iniciado el tratamiento²⁰. En el grupo de pacientes estudiados se documentó respuesta molecular en el 50% en un seguimiento de 12 meses de tratamiento con dasatinib, sin embargo el punto de corte en este estudio fue a los 12 meses, será necesario considerar el seguimiento a 18 y 24 meses evaluando respuesta molecular sostenida o pérdida de la misma.

Boquimpani, et al. documentaron que en los pacientes que tuvieron respuesta molecular desde los 6 meses de tratamiento presentaron una respuesta molecular más alta que aquellos que la presentaron después, esto traducido como una supervivencia libre de enfermedad de mayor tiempo²¹, por lo que sería importante no solo realizar una medición de forma temprana como lo descrito por Boquimpani sino también continuar seguimiento a los 18 y 24 meses del grupo que aún no presenta respuesta molecular con el fin de evaluar si a los 24 meses el porcentaje de respuesta coincide o es incluso mayor que lo descrito.

En este estudio fue posible evaluar la evolución y respuesta de los pacientes con diagnóstico de LMC que no presentaron respuesta al fármaco que aún es considerado de primera línea en esta unidad, lo encontrado fue una respuesta hematológica en el 84% de la población estudiada, sin embargo llama la atención que de los pacientes incluidos en el presente estudio solo en el 50% se documentó respuesta molecular, a pesar de eso durante el seguimiento de los pacientes en ninguno se reportó recaída de la enfermedad, por lo que concluimos que es conveniente iniciar un seguimiento temprano a los 6 meses y continuarlo hasta los 18-24 meses de iniciado el tratamiento de segunda línea para evaluar la respuesta molecular en los pacientes que no presentaron una respuesta molecular temprana.

El empleo de dasatinib como fármaco de segunda línea en el tratamiento de pacientes que han presentado resistencia o intolerancia a imatinib es adecuado, ya que, como lo documentado en el presente estudio, se logra una respuesta favorable con una respuesta hematológica temprana y a 12 meses de iniciado el tratamiento, al igual que una respuesta molecular mayor.

Conclusiones

Actualmente se cuenta con opciones limitadas en el tratamiento de segunda línea en la LMC. El dasatinib mostró una efectividad significativa para los pacientes que han presentado falla a tratamiento, documentando respuesta hematológica de un 84.6% con una media de respuesta al 4.7 mes y una respuesta molecular de un 50% con una media de respuesta al 11.08 mes; presentando además una respuesta hematológica sostenida en los pacientes sin lograr una respuesta molecular.

Bibliografía

1. Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: An Historical Perspective. *Am Soc Hematol.* 2010;47:302-11.
2. Frazer R, Irrine AE, McMullin MF. Chronic Myeloid Leukemia in the 21st Century. *Ulster Med J.* 2007;76(1):8-17.
3. Zhang Y, Rowley JD. Chronic Myeloid Leukemia: Current Perspectives. *Clin Lab Med.* 2011;31:687-98.
4. Morales C, Torres V, Valencia JE, et al. Leucemia Mieloide Crónica: diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med.* 2010;24(1):97-108.
5. Khorashad JS, Deininger MW. Selection of Therapy: Rational Decisions Based on Molecular Events. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25:1009-23.
6. Druker B, Guilhot F, O'Brien S, et al. Five-Year follow-up of patients receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2006;353(23):2408-17.
7. Jabbour E, Parikh SA, Kantarjian H, Cortes J. Chronic Myeloid Leukemia: Mechanisms of Resistance and Treatment. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25:981-95.
8. Mealing S, Bacerna L, Hawkins N, et al. The relative efficacy of imatinib, dasatinib and nilotinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a systematic review and network meta-analysis. *Exp Hematol Oncol.* 2012;2:e5.
9. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian HM. Suboptimal Response to or Failure of Imatinib Treatment: What is the Optimal Strategy? *Mayo Clin Proc.* 2009;84(2):161-9.
10. Aviles-Vazquez S, Chavez-Gonzalez A, Mayoni H. Inhibidores de cinasa de tirosina (ICT): La nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Gaceta Med de Mex.* 2013;149:646-54.
11. Pavlovsky C, Fernandez I, Pavlosky M, et al. Diez años de seguimiento y monitoreo de 87 pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de cinasa de tirosina: experiencia en FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina. *Rev Hematol Mex.* 2011;12:11-6.
12. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, et al. European LeukemiaNet Criteria for Failure or Suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood.* 2008;112(12):4437-44.
13. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood.* 2007;109:4143-50.
14. Muller MC, Cortes J, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood.* 2009;114:4944-53.
15. Cannel E. Dasatinib is effective in imatinib-resistant CML. *The Lancet.* 2007;8:286.
16. De Angelo DJ. Managing chronic myeloid leukemia in patients intolerant to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood.* 2012;2:e95.
17. Cervera E, Godínez F, Sosa R, et al. Mexican Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *J Can Ther.* 2013;4:747-64.
18. Quintar-Cardama, Kantarjian H, Jones D, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia Chromosome-positive Chronic Myelogenous Leukemia after imatinib and nilotinib (AMN 107) therapy failure. *Blood.* 2007;109:497-9.
19. Cortes J, Rousselot P, Kim D, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood.* 2007;109:3207-13.
20. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily. *Cancer.* 2009;115(18):4136-47.
21. Boquimpani C, Schaffel R, Biasoli I, et al. Molecular response at 3 and 6 months after switching to a second generation tyrosine kinase inhibitor are complementary and predictive of long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia who fail imatinib. *Leuk Lymphoma.* 2014;13:1-21.