

Nilotinib en pacientes con leucemia mieloide crónica con falla a imatinib

Enrique Báez-de la Fuente,^a Baltazar Arellano-Severiano^a

Nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia without response to imatinib

Background: Resistance and intolerance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia requires alternative therapies. Nilotinib provides a choice as a second-line treatment. The objective of this report was to show the results of a group of patients with chronic myeloid leukemia who received nilotinib as a second-line treatment.

Methods: The medical records of 16 patients of both sexes, of any age, diagnosed with chronic myeloid leukemia, who received nilotinib as a second-line treatment, were reviewed. All of them had received imatinib prior as first-line treatment; the causes to switch to nilotinib were intolerance, resistance and clinical progression of leukemia.

Results: The sample was of 16 patients, who achieved at least a hematologic response; 10 were males (62.5%). The age range was 24 to 75 years. Two patients received nilotinib due to intolerance to imatinib; seven due to resistance to imatinib and seven due to lack of response. There was response in the two patients who received nilotinib due to intolerance. One patient died five months after starting nilotinib due to progression of leukemia; four patients achieved major molecular response, two patients had reduced expression of BCR-ABL gene. Six patients continued with high expression of BCR-ABL gene; two of them carrying M244V mutation, and one with a complex karyotype with numerical and structural alterations.

Conclusions: Nilotinib is an option for patients with intolerance or resistance to imatinib.

Keywords

Chronic myelogenous leukemia,
BCR-ABL positive
Antineoplastic agents
Neoplasm drug resistance

Palabras clave

Leucemia mielógena crónica
BCR-ABL positiva
Antineoplásicos
Resistencia a antineoplásicos

La leucemia mieloide crónica es un trastorno hematológico clonal que representa 15 % de las leucemias del adulto y afecta a una o dos personas de cada 100 000 habitantes. Se describen tres fases de la enfermedad: crónica, acelerada y blástica.¹

El uso de imatinib marcó el inicio de la era de los tratamientos antineoplásicos dirigidos contra blancos genéticos específicos, y constituye la primera opción en los pacientes con leucemia mieloide en fase crónica.²⁻⁷ La resistencia a este fármaco puede resultar de mecanismos dependientes del gen BCR-ABL, tales como la sobreexpresión y la adquisición de mutaciones de punto en sitios críticos del dominio cinasa de ABL, o de mecanismos independientes como la evolución clonal citogenética, la activación de alguna tirosina cinasa alternativa, la sobreexpresión del gen de resistencia a drogas y la presencia de células con el cromosoma Filadelfia quiescentes insensibles a imatinib.⁸⁻¹⁰

Las mutaciones de punto dentro del dominio cinasa del ABL es uno de los mecanismos más frecuentes de reactivación de la actividad cinasa. Se ha postulado que las tirosinas cinasas pueden modificar la unión del imatinib por alteraciones en los sitios críticos de contacto entre este y la proteína, o inducir un cambio conformacional en el cual imatinib es inestable en su unión.¹¹⁻¹⁴

Nilotinib es un análogo de imatinib que se administra por vía oral, el cual fue aprobado para el tratamiento de los pacientes en fase crónica o avanzada en leucemia mieloide crónica resistente o intolerante al tratamiento previo con imatinib.¹⁵ Posee de 20 a 50 veces mayor actividad *in vitro* contra BCR-ABL en comparación con imatinib y es eficaz contra la mayoría de las mutaciones de BCR-ABL.^{16,17}

El objetivo de esta investigación fue describir los resultados en pacientes con leucemia mieloide crónica que recibieron tratamiento de segunda línea con nilotinib.

Métodos

Un grupo de 16 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica recibió tratamiento con nilotinib (10 del sexo masculino y seis del femenino); el rango de edad osciló entre los 24 y 75 años (cuadro I). Todos los pacientes habían recibido previamente 400 mg/día de imatinib; en siete de ellos se aumentó la dosis de imatinib a 600 mg/día y en uno a 800 mg/día. En seis

^aServicio de Hematología, Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Comunicación con: Enrique Báez-de la Fuente
Teléfono: (81) 1522 2677
Correo electrónico: ebaz@axtel.net

Introducción: la resistencia e intolerancia al imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica requiere el uso de otros fármacos, como el nilotinib. El objetivo de este informe es presentar los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con leucemia mieloide crónica que recibió tratamiento de segunda línea con nilotinib.

Métodos: se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica que recibieron tratamiento de segunda línea con nilotinib, después de que no respondieron adecuadamente al imatinib. El cambio de fármaco se debió a intolerancia, resistencia o progresión de la leucemia.

Resultados: los 16 pacientes consiguieron al menos respuesta hematológica. Hubo respuesta molecu-

lar mayor en dos pacientes en los que el cambio se debió a intolerancia a imatinib. Un paciente falleció a los cinco meses de haber iniciado nilotinib, debido a progresión de la leucemia y hemorragia cerebral. En cinco, el cambio se debió a resistencia a imatinib y progresión de la leucemia; en ellos se logró respuesta molecular mayor. Dos pacientes presentaron reducción de la expresión del gen BCR-ABL. En seis pacientes persistió la elevada expresión del gen BCR-ABL. De estos últimos, dos portaban mutación M244V y uno, cariotipo muy complejo con alteraciones numéricas y estructurales.

Conclusiones: nilotinib es una opción viable para tratar a los pacientes con intolerancia o resistencia a imatinib.

Resumen

pacientes se agregó hidroxycarbamida y en cuatro, interferón pegilado.

El cambio de tratamiento se debió a intolerancia a imatinib en dos casos y a resistencia y progresión de la leucemia, en 14. De estos últimos, cuatro sufrieron fase blástica y tres, fase acelerada del padecimiento (cuadro I). La intolerancia en los dos pacientes se debió al desarrollo de dermatitis liquenoide severa en placas. El paciente con mayor seguimiento tenía tres años con el nilotinib al momento de este informe y el que tenía menor seguimiento, un año.

Resultados

Los 16 pacientes consiguieron al menos respuesta hematológica (cuadro II). Los dos pacientes con intolerancia a imatinib obtuvieron remisión molecular mayor del padecimiento y las lesiones dérmicas desaparecieron.

Un paciente falleció a los cinco meses de haber iniciado el tratamiento con nilotinib, debido a progresión de la leucemia y hemorragia cerebral. Cinco pacientes que recibieron el tratamiento de segunda línea debido a resistencia y pérdida de respuesta a imatinib lograron respuesta molecular mayor (cuadro II). Dos pacientes presentaron reducción significativa de la expresión del gen BCR-ABL muy próxima a los valores de respuesta citogenética mayor. En seis pacientes persistió la elevada expresión de los transcritos del gen BCR-ABL:

- Un paciente portaba una mutación consistente en delección y duplicación de exones del gen ABL, por lo que se adicionó interferón pegilado.
- Dos pacientes desarrollaron la mutación M244V.
- Un paciente mostró un cariotipo muy complejo con varias líneas celulares y alteraciones cromosómicas estructurales y adicionales de mal pronóstico. El estudio de mutaciones del gen BCR/ABL fue negativo.

Discusión

La resistencia a imatinib se ha convertido en un problema clínico significativo. Por fortuna, en la actualidad se dispone de inhibidores de la tirosina cinasa de segunda línea, con los cuales se obtienen respuestas de calidad aun en la fase tardía del padecimiento. Nilotinib fue aprobado en 2007, con base en los resultados derivados de un estudio abierto fase II realizado en pacien-

Cuadro I Características demográficas y motivo de cambio de tratamiento en 16 pacientes con leucemia mieloide crónica que no respondieron a imatinib

Paciente	Sexo	Edad	Motivo del cambio
1	F	64	Intolerancia
2	F	62	Intolerancia
3	F	56	Pérdida respuesta
4	M	38	Pérdida respuesta
5	F	39	Pérdida respuesta
6	M	49	Pérdida respuesta
7	F	50	Pérdida respuesta
8	M	39	Pérdida respuesta
9	M	39	Pérdida respuesta
10	M	35	Fase acelerada
11	F	45	Fase acelerada
12	M	75	Fase acelerada
13	M	48	Fase blástica
14	M	25	Fase blástica
15	M	51	Fase blástica
16	M	24	Fase blástica

F = femenino, M = masculino

Cuadro II Logro de respuesta hematológica y estudio molecular por paciente

Paciente	Respuesta Hematológica	Estudio molecular (%)
1	Sí	0.0020
2	Sí	0.0044
3	Sí	0.0044
4	Sí	20.64
5	Sí	23.94*
6	Sí	24.47 [†]
7	Sí	0.0074
8	Sí	0.0015
9	Sí	3.73
10	Sí	43.83 ^{††}
11	Sí	No detectable
12	Sí	1.08
13	Sí	Defunción
14	Sí	1.29
15	Sí	0.021
16	Sí	56.13 [†]

*Mutación del gen ABL, [†]M244V, ^{††}Cariotipo complejo

tes en fase crónica, avanzada o con enfermedad que no había respondido al imatinib.^{18,19}

Nilotinib ha sido bien tolerado en los ensayos clínicos. De un grupo de pacientes en fase crónica, en 28 % se identificó trombocitopenia grado 3 o 4, en

30 % neutropenia grado 3 o 4, y en menos de 15 % se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en los parámetros bioquímicos relacionados con las funciones hepáticas.²⁰ La eficacia sustancial se observó en pacientes con leucemia mieloide crónica resistente a imatinib.²¹

Con el monitoreo molecular de la enfermedad se puede identificar oportunamente a los pacientes que requieren un cambio de tratamiento. El pronóstico es mejor en quienes aún mantienen una respuesta hematológica al momento de efectuar el cambio de tratamiento a nilotinib. El estudio de mutaciones es imperativo en los pacientes que persisten con elevada expresión de los transcritos del gen BCR-ABL a pesar del cambio de tratamiento.

Conclusiones

A una década de introducción del imatinib es claro que existen subgrupos de pacientes con leucemia mieloide crónica que no logran una respuesta óptima o la pierden en el transcurso del tiempo. Estos grupos comparten situaciones de riesgo y requieren tratamientos más eficaces.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Kantarjian HM, Talpaz M. Definition of the accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 1998;6(1):180-2.
- Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-56.
- Jahagirdar BN, Miller JS, Shet A, Verfaillie CM. Novel therapies for chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 2001;29(5):543-56.
- Enright H, McGlave PB. Biology and treatment of chronic myelogenous leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 1997;11(9):1295-300.
- Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. GLIVEC (STI571, imatinib) a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(7):493-502.
- Schindler T, Bornmann W, Pellicena P, Miller WT, Clarkson B, Kuriyan J. Structural mechanism for the STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science*. 2000;289(5486):1938-42.
- O'Brien SG, Guihot F, Larson RA, Gathmann I, Bacarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
- Hui C, Hughes TP. Strategies for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2003;1(9):538-45, 559.
- Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR/ABL gene mutation or amplification. *Science*. 2001;293(5531):876-80.
- Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, La Rosée P, Müller MC, Lahaye T, Hanfstein B, et al. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*. 2002;16(11):2190-6.
- Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, Arthur C, Taylor K, et al. High frequency of point mutations clustered within the adenosine triphosphate-binding region of BCR/ABL in patients with chronic myeloid leukemia or Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who develop imatinib (STI571) resistance. *Blood*. 2002;99(9):3472-5.
- Roche-Lestienne C, Soenen-Cornu V, Gradel-Duflos N, Lai JL, Philippe N, Facon T, et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to

- STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood*. 2002;100(3):1014-8.
13. Roumiantsev S, Shah NP, Gorre ME, Nicoll J, Brasher BB, Sawyers CL, et al. Clinical resistance to the kinase inhibitor STI-571 in chronic myeloid leukemia by mutation of Tyr-253 in the Abl kinase domain P-loop. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(16):10700-5.
14. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, Paquette RL, Kuriyan J, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2002;2(2):117-25.
15. Novartis Pharmaceuticals Corporation. (2007). *Tasigna® (nilotinib) [Prescribing information]*. East Hanover, NJ: Author.
16. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, Manley PW, Mestan J, et al. In vitro activity of BCR-ABL inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005;65(11):4500-5.
17. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7(2):129-41.
18. Kantarjian HM, Hochhaus A, Cortes J, Martinelli G, Bhalla KN, Giles FJ, et al. Nilotinib is highly active and safe in chronic phase chronic myelogenous leukemia (CML-CP) patients with imatinib-resistance or intolerance. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:735.
19. le Coutre P, Giles FJ, Apperley J, Ottmann OG, Gattermann N, O'Brien SG, et al. Nilotinib is safe and effective in accelerated phase chronic myelogenous leukemia (CML-AP) patients with imatinib resistance or intolerance. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:471.
20. Kantarjian HM, Giles FJ, Hochhaus A, Bhalla KN, Ossenkoppele GJ, Gattermann N, et al. Nilotinib in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): Updated phase II results. *J Clin Oncol*. 2008;26:abstract 7010. Disponible en <http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?>
21. Hughes T, Saglio G, Martinelli G, Kim DW, Soverini S, Mueller M, et al. Responses and disease progression in CML-CP patients treated with nilotinib after imatinib failure appear to be affected by the BCR-ABL mutation status and types. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2007;110:320.