



Dasatinib, una nueva molécula contra la leucemia

Guillermo J. Ruiz-Delgado,* Guillermo J. Ruiz-Argüelles,** Guillermo Ruiz-Reyes***

RESUMEN

El dasatinib (BMS-354825) es un inhibidor de la cinasa de tirosina BCR-ABL, cinasas SRC y otras cinasas oncogénicas. Es capaz de inhibir a 18 de 19 mutaciones BCR/ABL de las cinasas resistentes a su predecesor, el mesilato de imatinib. Impide la superproducción de las células cancerosas en la médula de los pacientes con leucemia granulocítica crónica o leucemia aguda linfoblástica con cromosoma Philadelphia+ que hayan mostrado resistencia o intolerancia a tratamientos anteriores con mesilato de imatinib (STI571) o nilotinib (AMN107).

Palabras clave: dasatinib, leucemia granulocítica crónica, leucemia aguda linfoblástica, cromosoma Philadelphia.

ABSTRACT

Dasatinib (BMS-354825) is an inhibitor of tyrosin kinases (BCR-ABL), SRC kinases and other oncogenic kinases. Is able to inhibit 18 of 19 BCR/ABL mutations of kinases resistant to its predecessor, imatinib. It prevents the overproduction of the cancerous cells in the marrow of the patients with chronic granulocytic leukemia or lymphoblastic acute leukemia with Philadelphia+ chromosome who had shown resistance or intolerance to previous treatments with imatinib or nilotinib.

Key words: Dasatinib, chronic granulocytic leukemia, lymphoblastic acute leukemia, Philadelphia chromosome.

La leucemia granulocítica crónica (LGC) es un síndrome mieloproliferativo maligno, relacionado con la traslocación cromosómica t(9q+;22q-), que produce el cromosoma Philadelphia (Ph1).¹ Este gen de fusión codifica la síntesis de una proteína quimérica (BCR-ABL) que se encuentra relacionada con la actividad descontrolada de la cinasa de tirosina,² característica de esta enfermedad. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la cinasa de tirosina que se administra por vía oral y produce remisiones hematológicas y citogenéticas en todas las fases de la LGC y en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) con cromosoma Philadelphia.^{3,4}

El mesilato de imatinib inició la era del tratamiento molecular contra el cáncer y forma parte del

tratamiento de primera línea para la LGC de reciente diagnóstico.⁵⁻⁷ Sin embargo, se han descrito varios mecanismos por los cuales se origina la resistencia a este fármaco, como las mutaciones puntuales en los módulos (*domains*) de la cinasa de BCR-ABL que producen incapacidad del imatinib para inhibir la actividad de las cinasas. Casi todos los pacientes en fase crónica de leucemia granulocítica crónica tratados con mesilato de imatinib tienen persistencia del transcrito BCR-ABL, determinado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), lo cual indica la existencia de células residuales leucémicas que podrían ser fuente de recaídas.⁸⁻¹⁰ Estas últimas son causadas casi siempre por las mutaciones en la cinasa del BCR-ABL que interfieren en la unión con el imatinib.¹¹⁻¹³

El dasatinib, también llamado BMS-354825, inhibe la actividad de las cinasas BCR-ABL, la de la familia SRC y otras cinasas oncogénicas específicas como la c-KIT, las cinasas del receptor *ephrin* (EPH) y del receptor del PDGF- β . Es un inhibidor potente y se une no sólo a la conformación inactiva de la enzima BCR-ABL, sino también a la activa.¹⁴⁻¹⁶ También inhibe a varias cinasas que coinciden con el grupo inhibido por el mesilato de imatinib.¹⁷ Dado que se une más fácilmente que el imatinib, el dasatinib actúa en contra de algunas de las mutaciones BCR-ABL de las cinasas resistentes al

* Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León.

** Centro de Hematología y Medicina Interna de Puebla.

*** Laboratorios Clínicos de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo J. Ruiz-Delgado. Hospital Universitario, Departamento de Hematología, Universidad Autónoma de Nuevo León. Avenida Madero y Gonzalitos s/n, colonia Mitras, CP 64460, Monterrey, NL, México. Tel.: (555) 588-4106. E-mail: grui22@clinicaruiz.com

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: mayo, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

mesilato de imatinib. En modelos celulares, el dasatinib es capaz de inhibir a 18 de 19 mutaciones BCR-ABL de las cinasas resistentes al imatinib, en un rango de concentraciones similar al que se requiere para bloquear el tipo no mutado del BCR-ABL.^{14,18} La única excepción es una mutación dentro del reservorio de unión con el ATP de la cinasa de tirosina del ABL: la mutación T315I, que tiene alta resistencia al imatinib, el dasatinib y el análogo del imatinib: nilotinib (también llamado AMN-107),¹⁹ probablemente como resultado de una barrera causada por el remplazo de treonina por el residuo de isoleucina. La figura 1 muestra la conformación molecular del imatinib, dasatinib y nilotinib.

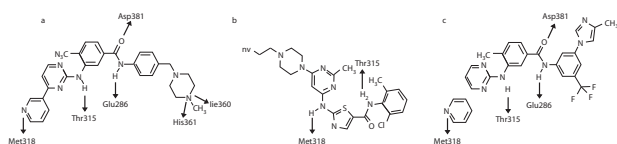


Figura 1. a) Imatinib, b) dasatinib, y c) nilotinib.

El dasatinib se prescribe a los pacientes con leucemia granulocítica crónica Ph1+ o leucemia aguda linfoblástica+, resistentes o intolerantes al tratamiento con mesilato de imatinib. La dosis recomendada para adultos es de 70 mg dos veces al día, por vía oral en la mañana y la noche, con o sin alimentos. La duración del tratamiento no se conoce en detalle: en algunos estudios clínicos se continuó hasta la evolución de la enfermedad o hasta que ya no fuera tolerado por el paciente. No se ha investigado el efecto de la suspensión del tratamiento después de conseguirse la respuesta citogenética completa. En estudios clínicos de pacientes adultos con leucemia granulocítica crónica o leucemia aguda linfoblástica Ph1+,¹⁴⁻²³ se pudo aumentar la dosis hasta 90 mg dos veces al día (LGC en fase crónica) o 100 mg dos veces al día (LGC en fase acelerada, blástica o LAL Ph1+) en pacientes que no alcanzaron la respuesta hematológica o citogenética. El ajuste de la dosis por efectos indeseables o por mielosupresión se hizo con interrupción o reducción y se transfundieron plaquetas y glóbulos rojos a los pacientes que lo requirieron; además, se administraron factores de crecimiento hematopoyético a los pacientes con mielosupresión resistente.

Se han tratado más de 1,500 pacientes en estudios clínicos con dasatinib.¹⁴⁻²³ La mayoría experimentó

reacciones adversas en algún momento, pero casi todas fueron de grado leve a moderado. El tratamiento se suspendió por reacciones adversas en 6% de los pacientes con leucemia granulocítica crónica en fase crónica, 5% en fase acelerada, 11% en fase blástica mieloide y 6% en fase blástica linfocítica o en leucemia aguda linfoblástica Ph+. La mayoría de los pacientes intolerantes al imatinib con LGC en fase crónica tolerará el tratamiento con dasatinib. Casi 30% de los pacientes manifestó la misma toxicidad que con imatinib (13% padeció toxicidad no-hematológica similar al tratamiento anterior de imatinib), aunque la reacción fue de menor gravedad y no obligó a la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron retención de líquidos (incluyendo derrame pleural), diarrea, erupción cutánea, cefalea, hemorragias, fatiga, náuseas y disnea. En 4% de los pacientes se detectó neutropenia febril relacionada con el tratamiento. Las reacciones adversas como: derrame pleural, ascitis, edema pulmonar y derrame pericárdico con o sin edema superficial pueden describirse colectivamente como *retención de líquidos*. La prescripción de dasatinib se relaciona con casos graves de retención de líquidos en 7% de los pacientes; derrames pleurales y pericárdicos graves en 4% y menos de 1% de los pacientes, respectivamente. La ascitis grave y el edema generalizado se observaron, en cada caso, en menos de 1%. Menos de 1% de los pacientes manifestó edema pulmonar no cardiogénico grave. Los casos de retención de líquidos se trataron con diuréticos o corticoesteroides. Se observaron también hemorragias, desde petequias y epistaxis hasta hemorragias graves digestivas y del sistema nervioso central. Se produjeron hemorragias graves del SNC en menos de 1% de los pacientes; tres casos fueron mortales y dos concomitantes a trombocitopenia grado 4. Se han informado hemorragias digestivas graves en 5% de los pacientes, quienes requirieron interrupción del tratamiento y transfusiones; se produjeron otras hemorragias graves en 2% de los pacientes. La mayor parte de los episodios hemorrágicos ocurrió en pacientes con trombocitopenia grave. En varios estudios clínicos se recomienda que el tratamiento con imatinib se suspenda al menos siete días antes de comenzar el tratamiento con dasatinib.

Algunos estudios clínicos

Fase blástica de LGC

En esta etapa se han hecho estudios fase II: 74 pacientes en fase mieloblástica (FMB) y 42 en fase blástica linfoblástica (FLB). A los ocho meses de seguimiento, el dasatinib indujo respuestas hematológicas en 34 y 31% de los pacientes en FMB y FLB, y respuestas citogenéticas mayores en 31 y 50% de estos pacientes, respectivamente. Las respuestas fueron rápidas y duraderas: 88 y 46% de FMB y FLB alcanzaron una respuesta hematológica mayor, que no progresó tras ocho meses de seguimiento.²⁰

Fase acelerada de LGC

También se hicieron estudios fase II: 107 pacientes en fase acelerada con resistencia o intolerancia al imatinib. A los ocho meses de seguimiento, 81, 64 y 39% de los pacientes alcanzaron respuestas totales, mayores y completas hematológicas, respectivamente, mientras 33 y 24% lograron remisiones completas citogenéticas. De los 69 pacientes que lograron respuestas completas y hematológicas, siete progresaron. Tras 10 meses, 76% de los pacientes supervivía sin evolución de la enfermedad.

Fase crónica de LGC

En esta etapa se realizaron estudios fase II para establecer la eficacia e inocuidad del dasatinib en dosis de 70 mg cada 12 h. A los ocho meses de seguimiento, el dasatinib produjo reacciones notables, pues 52 y 90% de los pacientes logró respuestas completas citogenéticas y hematológicas, respectivamente. Las respuestas fueron duraderas y sólo 2% de los pacientes que lograron respuestas citogenéticas progresó o murió. El dasatinib también estimuló respuestas moleculares, disminuyendo los transcritos BCR-ABL, de 66 a 2.6% a los nueve meses.²²

Pacientes con LGC resistente al imatinib

Los pacientes con leucemia granulocítica crónica resistente al tratamiento con imatinib y nilotinib tuvieron resultados alentadores con dasatinib. En un estudio de 23 pacientes con LGC (19 de ellos en fases acelerada o blástica), se administró dasatinib posterior a la falla del tratamiento con imatinib o nilotinib. Del total, 57% respondió al dasatinib; 43% tuvo respuesta hematológica completa, incluyendo a 30% que logró

respuestas citogenéticas (dos completas, cuatro parciales y una menor).²³

Pacientes con LGC intolerantes a imatinib

En los pacientes con leucemia granulocítica crónica en fase crónica resistente al tratamiento o que no toleraron el imatinib, se realizaron algunos estudios en fase I. En un estudio en que se administró dasatinib (15 a 240 mg al día) vía oral en ciclos semanales, una o dos veces por día, se obtuvo la respuesta completa hematológica en 37 de 40 pacientes en fase crónica, y respuestas hematológicas mayores en 31 de 44 pacientes en fase acelerada, blástica o leucemia aguda linfoblástica Ph1+. En estas dos fases, los rangos de respuestas citogenéticas mayores fueron de 45 y 25%, respectivamente. Las respuestas fueron sostenidas en 95% de los pacientes en fase crónica y 82% en pacientes en fase acelerada, con una mediana de seguimiento de más de 12 y 5 meses, respectivamente. Casi todos los pacientes con crisis blástica linfóide y LAL Ph1+ tuvieron una recaída en seis meses. Las respuestas se detectaron en los genotipos BCR-ABL, con excepción de la mutación T315I, que confiere resistencia *in vitro* al dasatinib, al imatinib y al nilotinib.²⁴

Experiencia en México

Desde hace varios años se han tratado pacientes con LGC y LAL Ph1+ con mesilato de imatinib y los resultados han sido similares a los informados en la bibliografía mundial. Un problema que no puede soslayarse con la administración de este medicamento es su costo elevado. Se calcula que, con la dosis mínima diaria recomendada de mesilato de imatinib (400 mg/día), un paciente gasta mil pesos diarios, sólo en el medicamento. Por ello, el trasplante de médula ósea alogénica en pacientes con LGC se ha popularizado en países en desarrollo; se calcula que con el costo de 200 días de tratamiento con mesilato de imatinib se puede efectuar en América Latina un trasplante de médula ósea alogénica.²⁵ La creación de instituciones o grupos de apoyo a pacientes que precisan de este fármaco ha sido decisiva en países en desarrollo y ha permitido tratar y beneficiar a muchos pacientes.

En México se han tratado algunos pacientes con dasatinib por medio del "uso compasivo" y no se conoce aún cuál será su costo.

CONCLUSIONES

El tratamiento molecular dirigido contra el cáncer es una realidad. La prescripción del mesilato de imatinib puede considerarse como el inicio de esta época. El desarrollo de nuevas moléculas con mayores ventajas se ejemplifica con el desarrollo y empleo del dasatinib. Es claro que de la mejor comprensión de la biología molecular del cáncer y otras enfermedades se derivarán tratamientos cada vez más efectivos y específicos, con el propósito de beneficiar a los pacientes.

REFERENCIAS

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330-40.
2. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990;247:824-30.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
4. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346:645-52.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathman I, 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.
6. Silver RT, Talpaz M, Sawyers CL. Four years follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (CML) treated with imatinib in three large phase II trials. *Blood* 2004; 104:11(Abtract 23).
7. Guilhot F. Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long-term benefit for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) treated with imatinib (IM) therapy: update from the IRIS Study. *Blood* 2004;104:10(Abtract 21).
8. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;349:1423-32.
9. Graham SM, Jorgensen HG, Allan E, Pearson C, 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.
10. Bhatia R, Holtz M, Niu N, Gray R, et al. Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood* 2003;101:4701-7.
11. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293:876-80.
12. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, 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;2:117-25.
13. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Grigg A, 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;99:3472-5.
14. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004;305:399-401.
15. Lombardo JJ, Lee FY, Chen P, Norris D, et al. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-amino) thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J Med Chem* 2004;47:6658-61.
16. Tokarski J, Newitt J, Lee F, Lombardo L, et al. The crystal structure of Abl kinase with BMS-354825, a dual SRC/ABL kinase inhibitor. *Blood* 2004;104:553(Abtract).
17. Carter TA, Wodicka LM, Shah NP. Inhibition of drug resistant mutants of ABL, KIT, and EGF receptor kinases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:11011-6.
18. O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, 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;65:4500-5.
19. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügggen J, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005;7:129-41.
20. Cortes J, Rousselot P, Kim DW, Ritchie E, 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(8):3207-3213.
21. Guilhot F, Apperley J, Kim D-W, Bullorsky EO, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia in accelerated phase. *Blood* 2007;109(10):4143-50.
22. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007;109(6):2303-9.
23. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Nicaise C, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure. *Blood* 2007;109(2):497-9.
24. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531-41.
25. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Morales-Toquero A, Gutiérrez-Aguirre CH, et al (Latin American Cooperative Oncohematology Group). The early referral for reduced-intensity stem cell transplantation in patients with Ph1 (+) chronic myelogenous leukemia in chronic phase in the imatinib era: results of the Latin American Cooperative Oncohematology Group (LACOHG) prospective, multicenter study. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:1043-7.