

Respuesta molecular profunda con ponatinib en leucemia mieloide crónica en fase crónica con resistencia a imatinib y dasatinib: Reporte de caso y revisión de la literatura

Profound molecular response with ponatinib in chronic phase of chronic myeloid leukemia with resistance to imatinib and dasatinib: Case report and review of the literature

Carol Díaz^{1,a} , Carlos Zapata^{2,b} 

RESUMEN

Se reporta el caso de una mujer quien a la edad de 54 años fue diagnosticada de leucemia mieloide crónica en fase crónica; inició tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa de primera generación, y evidenció falla por ausencia de respuesta hematológica y citogenética. A pesar del cambio de tratamiento a un inhibidor de tirosina cinasa de segunda generación (dasatinib), no fue posible alcanzar niveles óptimos de respuesta, documentándose la positividad para la mutación T315I en dominio ABL de la tirosina cinasa desregulada BCR/ABL, frente a la cual el único medicamento que muestra actividad es ponatinib. Luego de iniciar tratamiento con ponatinib, se evidenciaron niveles óptimos de respuesta citogenética y molecular, así como una adecuada calidad de vida de la paciente.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mielógena crónica BCR-ABL positiva, proteínas tirosina quinasas, cromosoma Filadelfia.

SUMMARY

We report the case of a woman who at the age of 54 years was diagnosed with chronic myeloid leukemia in chronic phase; she began treatment with a first-generation tyrosine kinase inhibitor, and evidenced failure due to the absence of a hematological and cytogenetic response. Despite changing treatment to a second-generation tyrosine kinase inhibitor (dasatinib), it was not possible to achieve optimal levels of response, documenting positivity for the T315I mutation in the ABL domain of the deregulated BCR/ABL tyrosine kinase, compared to ponatinib, the only drug that shows activity. After starting treatment with ponatinib, optimal levels of cytogenetic and molecular response were evidenced, as well as an adequate quality of life for the patient.

KEYWORDS: BCR-ABL positive chronic myelogenous leukemia, Protein Tyrosine Kinases, Philadelphia Chromosome.

¹ Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

² Práctica Privada. Bogotá, Colombia.

^a Medica Especialista en Hematología Clínica.

^b Médico Especialista en Farmacología Clínica, Bogotá, Colombia.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica es una enfermedad mieloproliferativa maligna caracterizada por una proliferación desregulada de precursores mieloides que comprometen la formación de leucocitos (exceptuando linfocitos), eritrocitos y plaquetas, en la cual se ha identificado la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph⁺) que codifica la tirosina cinasa BCR-ABL constitutivamente activa, como condición característica de la enfermedad⁽¹⁾.

Desde la introducción de los inhibidores de tirosina cinasa (ITK) a principios del presente siglo, la progresión desde la fase crónica hacia fases más avanzadas ha tenido una notable disminución en su incidencia⁽²⁾, lo cual ha significado un cambio de paradigma en el tratamiento al lograr niveles de respuesta clínica (hematológica, citogenética y molecular) sustancialmente profundas que se corresponden con la mejora tanto en la sobrevida libre de progresión como la sobrevida general de los pacientes, que resulta ser en la actualidad comparable a la de la población general^(3,4). Sin embargo, al pasar de considerarse una enfermedad con alto potencial letal a una enfermedad crónica, la prevalencia de la enfermedad ha crecido de manera progresiva y se estima que alrededor del 25% de los pacientes requerirán cambios en su tratamiento con ITK por intolerancia⁽⁵⁾, o resistencia, frente a lo cual se ha documentado que alrededor del 40% de los pacientes no responderán adecuadamente a imatinib⁽⁶⁾, debido a múltiples mecanismos de resistencia (amplificación genética, mutaciones en ABL y bombas de eflujo de fármacos)⁽⁷⁾, dando lugar al desarrollo de nuevas moléculas de ITK con efecto en BCR-ABL.

En Perú, de acuerdo a la información del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) se reporta la leucemia mieloide crónica entre las cinco neoplasias malignas más frecuentes⁽⁸⁾, con mayor incidencia en población masculina (relación hombre/mujer 1,6/1)⁽⁹⁾ siendo responsable del 4,5% de las defunciones totales, ubicándose como la sexta causa de muerte por cáncer. El 79,4% de los pacientes se diagnostica en fase crónica y la incidencia para el periodo 2000-2009 se calcula en 1,2 casos por 100000 habitantes⁽⁹⁾, ligeramente por debajo de lo reportado en Estados Unidos con 1,5-1,8 casos por 100 000 habitantes⁽¹⁰⁾.

En este reporte se muestra el resultado del uso de ponatinib, en el tratamiento de una paciente con

diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica quien no tuvo respuesta óptima al tratamiento con imatinib y posteriormente a dasatinib.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 54 años, con diagnóstico de leucemia mieloide crónica, en fase crónica, quien inició tratamiento de primera línea con imatinib a dosis de 400 mg/día, inicialmente con adecuada respuesta clínica. En su primer control a los 6 meses de tratamiento tuvo respuesta citogenética completa; en el segundo control a los 2 años y 2 meses de tratamiento se evidenció elevación del recuento leucocitario y plaquetario, ajustándose la dosis de imatinib a 500 mg/día, y en el tercer control hubo pérdida de la respuesta hematológica con aparición de síntomas como náuseas, intolerancia a la vía oral y fatiga, por ello, se aumentó la dosis a 600 mg/día de imatinib.

Valoración diagnóstica

Se remitió al Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen para estudio de resistencia y tratamiento de segunda línea. En la evaluación de respuesta molecular se reportó BCR-ABL^{IS} 25% y respuesta citogenética completa, solicitándose estudio mutacional para evaluar la presencia de T315I.

Dos meses después, estando aún pendiente el resultado del estudio mutacional, se inició tratamiento en segunda línea con dasatinib a 100 mg/día.

Al mes de tratamiento se encontró BCR-ABL^{IS} 34% y el estudio citogenético reportó la presencia de cromosoma Philadelphia en 20 metafases, compatible con pérdida de respuesta citogenética respecto a control anterior, no obstante, sin hallazgos en el aspirado de médula ósea compatibles con progresión de la enfermedad. El reporte de panel mutacional indicó mutación T315I en dominio ABL positivo. Dado lo anterior, se suspendió dasatinib y se inició hidoxicarbamida 500 mg c/8 horas por 6 meses con seguimiento hematológico, renal y hepático. Finalmente, en el mismo mes se solicitó valoración por la unidad de trasplante de médula ósea, que emitió opinión desfavorable para la realización del procedimiento, a pesar de contar con estudio de HLA reportando histocompatibilidad haploidéntica con 4 hermanos.

Para el control un año después, se reportó progresión en la pérdida de respuesta molecular con

BCR-ABLIS 49%, continuó con hidroxycarbamida 500 mg c/12 horas (disminución de la dosis debido a anemia).

Intervención terapéutica

A los 21 meses de tratamiento con hidroxycarbamida, se inició tratamiento con ponatinib a dosis de 45 mg/día manteniéndose por 5 meses, con posterior disminución a 15 mg/día -debido a la presentación de reacción psoriasiforme grado 1- por espacio de 18 días con posterior reajuste a 30 mg/día por 6 meses. A los 11 meses de tratamiento se ajusta nuevamente a 15 mg por presentar hipertrigliceridemia moderada, manteniéndose la dosis por 5 meses.

Resultados y seguimiento

En el control a los 5 meses, se evidenció una pérdida de respuesta dado BCR-ABLIS de 1% con previo de 0,03%, por lo cual y ante mejor control en niveles de triglicéridos, se incrementó la dosis a 30 mg/día, la que se mantiene en la actualidad. El último reporte de BCR-ABLIS fue de 0,053% (gráfico 1). En los controles posteriores al inicio de ponatinib, se evidenciaron respuesta hematológica y citogenética completas, sin ocurrencia de reacciones adversas hematológicas o no hematológicas en grado 3-4 de severidad, ni reporte de hallazgos clínicos o paraclínicos de seguridad compatibles con eventos oclusivos arteriales o venosos. En la tabla 1 se muestra el seguimiento paraclínico.

Tabla 1. Reportes seriados de control paraclínico (hemograma y química sanguínea).

	MES PARACLINICO						
	16 mes	17 mes	19 mes	20 mes	21 mes	22 mes	27 mes
HEMOGRAMA							
Recuento de leucocitos	6,76	4,45	6,18	6,71	10,79	8,62	9,1
Recuento de eritrocitos (x 10 ³)	3 180	3 710	4 390	4 790	4 620	4 890	5 160
Hemoglobina (g/dl)	11,1	12,3	13,9	14,2	13,6	14	14,5
Hematocrito (%)	34,0%	38,6%	42,6%	43,7%	40,3%	42,1%	43,3%
Recuento de plaquetas (x 10 ³)	1 458	304	308	238	221	285	212
VCM	107	103,8	96,9	91,3	87,2	86	84
HCM	35	33,2	31,6	29,7	29,5	28,5	28,1
BIOQUIMICO							
Amilasa (UI/l)		75	155	139	146		88
Lipasa (UI/l)		65	51	54	41		21
Triglicéridos (mg/dl)		175					377
Colesterol total (mg/dl)		158					264
Colesterol HDL (mg/dl)		47,4					42,1
Colesterol LDL (mg/dl)		81,6					125,1
Colesterol VLDL (mg/dl)		29					78,8
TGO (UI/l)		23					18
TGP (UI/l)		24					21
GGTP (UI/l)		23					21
Bilirrubina total (mg/dl)		0,4					0,34
Bilirrubina directa (mg/dl)		0,1					0,1
Bilirrubina indirecta (mg/dl)		0,3					0,24
Proteínas totales (gr/dl)		7					6,9
Albumina (gr/dl)		4,8					4,7
Globulina (gr/dl)		2,2					2,2

VCM: Volumen corpuscular medio; HCM: Hemoglobina corpuscular media

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; GGTP: Gama glutamil transpeptidasa.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

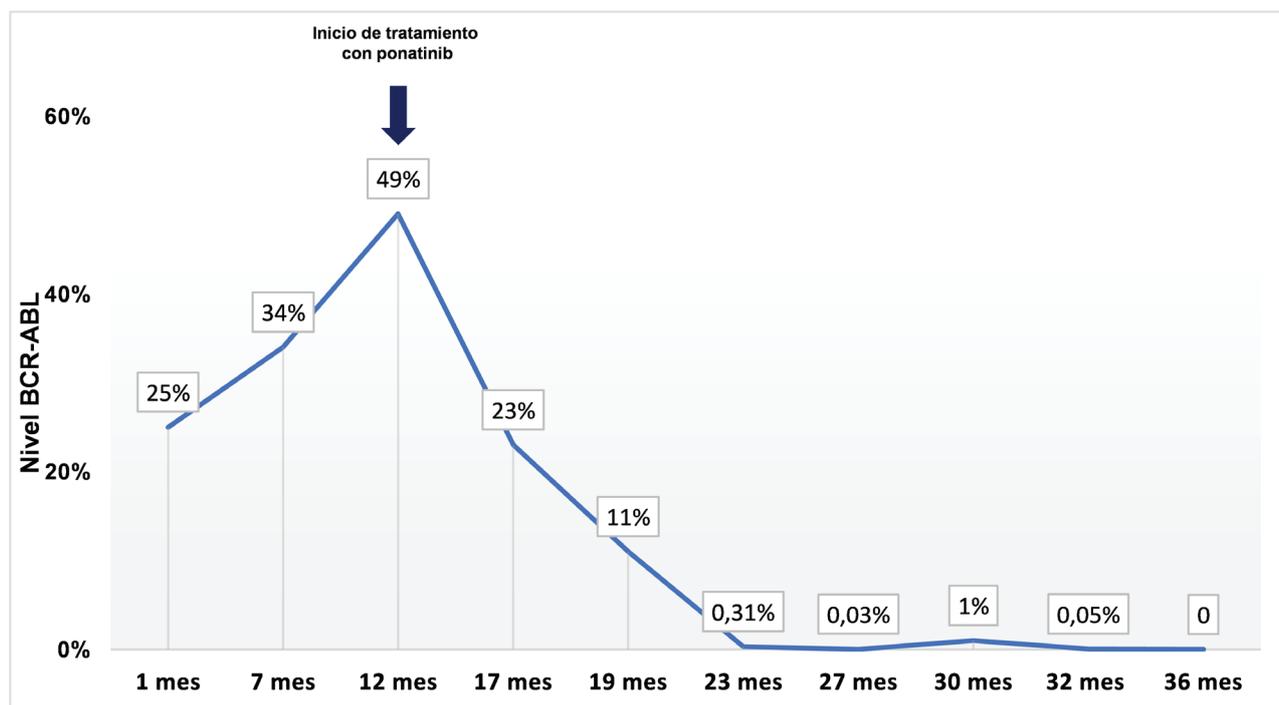


Gráfico 1. Evolución de la respuesta molecular. Datos desde la remisión al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

DISCUSIÓN

En el tratamiento de la leucemia mieloide crónica se ha documentado pérdida de la respuesta a los ITK en al menos uno de cada tres pacientes que se encuentran en fase crónica; sin embargo, la frecuencia puede ser mayor en fases avanzadas de la enfermedad (11). Dentro de los diferentes mecanismos de resistencia descritos, se considera que las mutaciones del dominio cinasa de BCR-ABL o sitio de unión del ATP (se han documentado más de 70 mutaciones entre simples y compuestas) son las principales responsables de la pérdida/falta de respuesta. Alrededor de 50% de dichas mutaciones responsables de resistencia al tratamiento, pueden ser tratadas con ITK de segunda generación (dasatinib, nilotinib o bosutinib) (12,13), no obstante la respuesta no siempre es completa, máxime si se tiene en cuenta que ninguno de los ITK de primera y segunda generación, inhiben la mutación T315I del BCR-ABL en la que se incorpora un voluminoso residuo de isoleucina donde en principio (BCR-ABL no mutado) debería haber una treonina en la posición 315 (mutación guardián o gatekeeper), llevando a que la isoleucina bloquee el acceso al sitio activo por parte de todos los ITK exceptuando ponatinib (14); esta molécula diseñada con técnicas de química computacional, con la facultad de evadir el bloqueo estérico de la isoleucina que impide el acople de los demás ITK al sitio activo gracias a un novedoso enlace

triple entre dos carbonos extendido desde la base de la purina (14,15), demostrando en modelos preclínicos una completa inhibición de la actividad de BCR-ABL con o sin mutaciones simples y la mayoría de las mutaciones compuestas a concentraciones IC50 de 40nM (16). Tal nivel de efecto inhibitorio no sólo permite alcanzar respuestas citogenéticas y moleculares de manera más rápida y profunda, sino que además reduce el riesgo de aparición de nuevas mutaciones y por ende la posibilidad de recaída y progresión en la enfermedad (17,18).

En cuanto a eficacia clínica, ponatinib ha demostrado resultados robustos en pacientes con falla a por lo menos dos esquemas previos de ITK sin importar la presencia o no de la mutación T315I, razón principal de su aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) en diciembre de 2012 y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en julio de 2013 para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica con resistencia/intolerancia a dasatinib o nilotinib así como para el manejo de la leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo (LLA Ph+) (19,20), luego de publicarse el ensayo clínico pivotal (PACE), donde en referencia a pacientes con mutación T315I en fase crónica a 12 meses se evidenció: (i) respuesta citogenética mayor 70%, (ii) respuesta citogenética completa 66% y (iii) respuesta molecular

mayor de 56%, con un porcentaje de (iv) permanencia en remisión citogenética mayor por 2 años de 87% (99% para pacientes T315I positivos), (v) sobrevida libre de progresión de 67% (75% para pacientes T315I positivos) y (vi) sobrevida global de 86 %⁽¹⁵⁾. Al evaluar la seguridad, los eventos adversos no hematológicos más frecuentes fueron eritema cutáneo (34%), sequedad de piel (32%) y dolor abdominal (22%), en referencia a los hematológicos más frecuentes grados 3-4 se documentó trombocitopenia (37%), neutropenia (19%) y anemia (13%). Adicionalmente se reportaron eventos trombóticos arteriales en 9% de los pacientes (cardiovasculares 5,1%, cerebrovasculares 2,4% y vasculares periféricos en el 2%), los cuales se presentaron con mayor frecuencia en quienes tenían factores de riesgo cardiovascular no controlados (21).

Con base en tales resultados y la subsecuente inquietud respecto a seguridad, se diseñó el ensayo OPTIC para evaluar la respuesta a ponatinib con diferentes regímenes de dosificación en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica y establecer el perfil óptimo de eficacia/seguridad para la molécula. El análisis interino del estudio⁽²²⁾ reportó un mayor beneficio clínico al iniciar con 45 mg/día y una reducción a 15 mg/día una vez logrado BCR-ABLIS <1%, evidenciando además una baja incidencia de eventos arterio-oclusivos a dicha dosis y por tanto un perfil de seguridad favorable; dando lugar a una nueva indicación suplementaria aprobada por FDA para el uso de este medicamento⁽²³⁾.

Por tanto y teniendo en cuenta la conducta terapéutica descrita en nuestra paciente con muy buenos resultados en cuanto al control de la enfermedad (logrando respuestas moleculares profundas en un tiempo menor a 7 meses), sin evidencia de eventos adversos graves de tipo arterio-oclusivo, se recomienda valorar el uso de ponatinib para pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica que muestren respuesta inadecuada o pérdida de respuesta, así mismo, la pronta realización de estudios mutacionales de acuerdo a las recomendaciones de las guías NCCN⁽²⁴⁾ y ELN⁽²⁵⁾ con el objetivo de ajustar oportunamente el tratamiento, evitando la progresión hacia fases avanzadas donde se compromete notablemente la eficacia de los ITK, ensombreciéndose significativamente el pronóstico.

En conclusión, Ponatinib es un inhibidor de tirosina cinasa que se ha constituido en una alternativa terapéutica de probada eficacia, el cual ha permitido alcanzar adecuados niveles de respuesta citogenética y molecular en nuestra paciente, mostrando de momento

un óptimo control de la enfermedad y el logro de una elevada calidad de vida, con un perfil de seguridad favorable.

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

El artículo fue financiado con apoyo económico propio. Los autores declaran no tener conflictos de interés, sean estos de orden económico, institucional, laboral o personal.

Contribución de autoría:

CD y CZ: participaron en el diseño del estudio, recolección de los datos, interpretación de los hallazgos; redacción del artículo y revisión crítica con aporte al contenido intelectual; aprobación de la versión final a ser publicada y son responsables por la veracidad del contenido del artículo.

Correspondencia:

Carol Díaz
Correo Electrónico: caroldiazbardales@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 2003; 349(15):1451-64.
2. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net Blood. 2006; 108(6):1809-20.
3. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol.* 2016; 34(24):2851-7.
4. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol.* 2015; 2(5):e186-93.
5. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016; 30(8):1648-71.
6. Kropf P, Barnes G, Tang B, Pathak A, Issa J-P. Burden of tyrosine kinase inhibitor failure in patients with chronic myeloid leukemia. *J Leuk.* 2014; 3(1): 1-6.

REPORTE DE CASO / CASE REPORT

7. Patel AB, O'Hare T, Deininger MW. Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Chronic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017; 31(4):589-612.
8. Navarro J, Carracedo C, Samanez C, et al. Uso de recursos sanitarios para tratar la leucemia mieloide crónica en Perú. *Acta Méd Peruana.* 2010;27:53-61.
9. Moreno LK. Aspectos epidemiológicos y características clínico-hematológicas en pacientes diagnosticados con LMC (Leucemia Mieloide Crónica) atendidos en el INEN (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas) durante el período 2000-2009. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015.
10. Howlader N, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2018. Bethesda: National Cancer Institute; 2021. (Citado el 28 de mayo del 2021). Disponible en: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/sections.html#content.
11. Goldman JM. Ponatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(22):2148-9.
12. Gozgit JM, Schrock A, Chen T-H, Clackson T, Rivera VM. Comprehensive Analysis Of The In Vitro Potency Of Ponatinib, and All Other Approved BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs), Against a Panel Of Single and Compound BCR-ABL Mutants. *Blood.* 2013; 122(21):3992.
13. Rivera V, Branford S, Nicolini F-E, et al. A Multi-Institutional Retrospective Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Clinical and Preclinical Efficacy According to BCR-ABL Mutation Status in CP-CML Patients. *Blood.* 2015; 126:2790.
14. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med.* 2012; 367(22):2075-88.
15. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A Phase 2 Trial of Ponatinib in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *N Engl J Med.* 2013; 369(19):1783-96.
16. O'Hare T, Deininger MW, Eide CA, Clackson T, Druker BJ. Targeting the BCR-ABL signaling pathway in therapy-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(2):212-21.
17. Soverini S, Mancini M, Bavaro L, Cavo M, Martinelli G. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. *Mol Cancer.* 2018; 17(1):49.
18. Zhou T, Commodore L, Huang WS, et al. Structural mechanism of the Pan-BCR-ABL inhibitor ponatinib (AP24534): lessons for overcoming kinase inhibitor resistance. *Chem Biol Drug Des.* 2011; 77(1):1-11.
19. European Medicines Agency. Iclusig (ponatinib) Información general sobre Iclusig y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE. Amsterdam: The Agency; 2018. (Citado el 28 de mayo del 2021). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/iclusig-epar-summary-public_es.pdf.
20. Drugs.com. FDA Approves Iclusig. New York; Drugs.com; 2021. (Citado el 28 de mayo del 2021). Disponible en: <https://www.drugs.com/support/contact.html>.
21. Januzzi JL, Garasic J, Kasner S, et al. An independent review of arterial occlusive events (AOEs) in the ponatinib (PON) phase II PACE trial (NCT01207440) in patients (pts) with Ph+ leukemia. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl):7550.
22. Cortes JE, Lomaia E, Turkina A, et al. Interim analysis (IA) of OPTIC: A dose-ranging study of three ponatinib (PON) starting doses. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15_suppl):7502.
23. Takeda Pharmaceutical Company. U.S. FDA Approves Supplemental New Drug Application for Takeda's ICLUSIG® (ponatinib) for Adult Patients with Resistant or Intolerant Chronic-Phase CML. Tokio: Takeda; 2020. (Citado el 28 de mayo del 2021). Disponible en: <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2020/u.s.-fda-approves-supplemental-new-drug-application-for-takeda-clusig-ponatinib-for-adult-patients-with-resistant-or-intolerant-chronic-phase-cml/>.
24. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020; 18(10):1385-415.
25. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4):966-84.

Recibido: 14/02/2022

Aceptado: 24/03/2022