



Leucemia Mieloide Crónica: neoplasia con tratamiento basado en patogenia. Avances en otros SMPC

Susana Calderón Aedo
Medicina Interna-Hematología
Unidad de Hematología UACH-Hospital Clínico Regional
Valdivia

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

Contenidos:

LMC

- Historia
- Clínica
- Patogenia molecular
- Tratamiento y monitorización:
 - inhibidores de tirosin kinasa de primera generación
 - Mecanismos de recaída y resistencia
 - Inhibidores de segunda generación

SMP en la era JAK2

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA

■ HISTORIA

- 1845 J. H. Bennet y Virchow describen los primeros casos
- 1920: RDT esplénica.
- 1960: cromosoma Philadelphia
- 1969 Hydroxiurea  1975 trasplante, IFNα
- 1980: gen BCR-ABL: tirosin kinasa
- 1992 A. Levitzki propone uso de inhibidores de Tirosin Kinasa

LMC una enfermedad ligada a anormalidad molecular

■ LMC

- Trastorno clonal proliferativo de stem cells hematopoyéticas
- Curso clínico característico

■ Cromosoma Philadelphia (Ph)

- Anormalidad cromósica única

■ Tirosin kinasa Bcr-Abl

- causa la transformación de progenitores a clon maligno

Epidemiología

<u>Leucemia</u>	<u>Incidencia por 100,000*</u>
todas	6–10
LMC	1–2
LLC	2–3
LMA	2–3
LLA	1–2
Provincia de Valdivia : (1993-2002)	0,5

*1990, Western hemisphere.

LLC = chronic lymphoid leukaemia; AML = acute myeloid leukaemia; ALL = acute lymphoid leukaemia.

Black RJ et al. *Eur J Cancer*. 1997;33:1075-1107.

Epidemiología

- **Edad media de presentación : 45 - 55 años**
- **Incidencia incrementa con la edad**
 - 12% to 30% de pacientes >60 años
- **Hombre : mujer 1.3:1**
- **Presentación:**
 - 50% diagnóstico por ex. laboratorio de rutina
 - 90-95% diagnóstico en fase crónica

Presentación clínica

■ **Asintomático** en ~50% de los casos

■ **Síntomas**

- Fatiga
- pérdida de peso/anorexia
- dolor abdominal

■ **Signos**

- esplenomegalia palpable

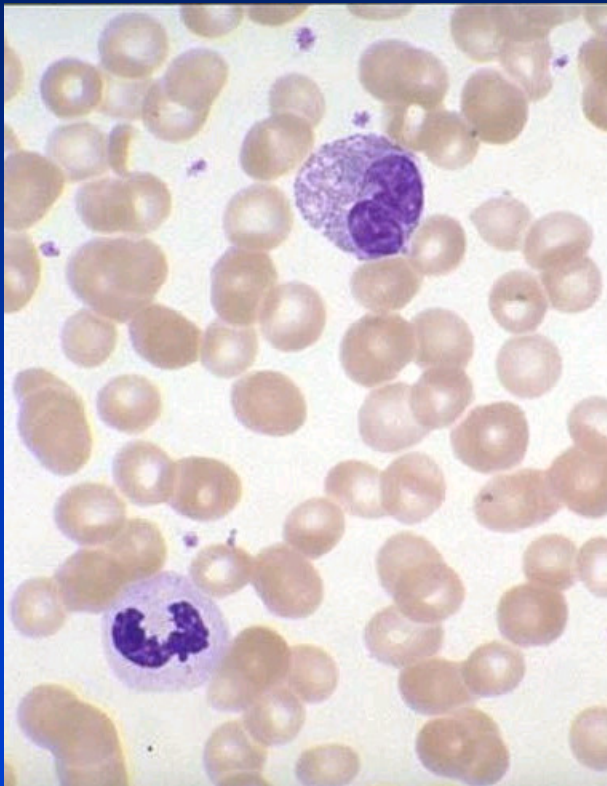
■ **Hemograma**

- Anemia
- Leucocitosis
 - recuento diferencial anormal
- Trombocitosis

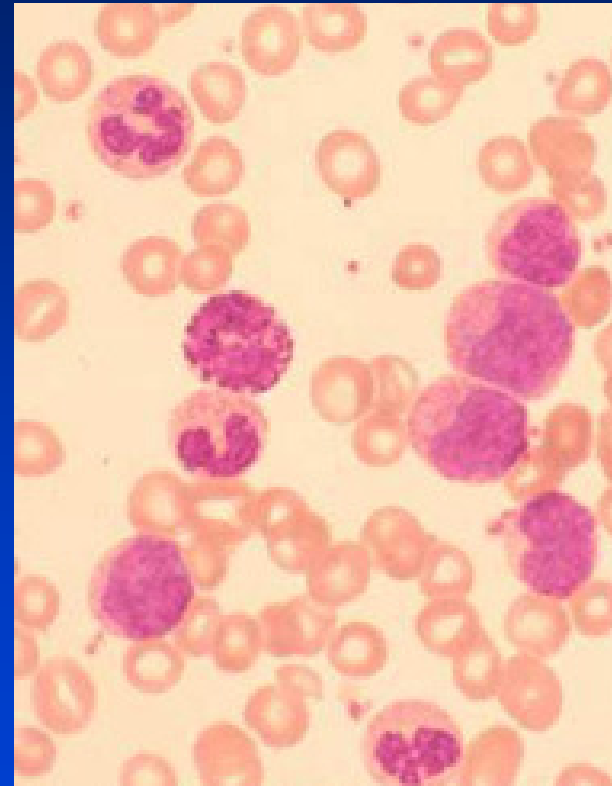
Basofilia

LMC: frotis sanguíneo

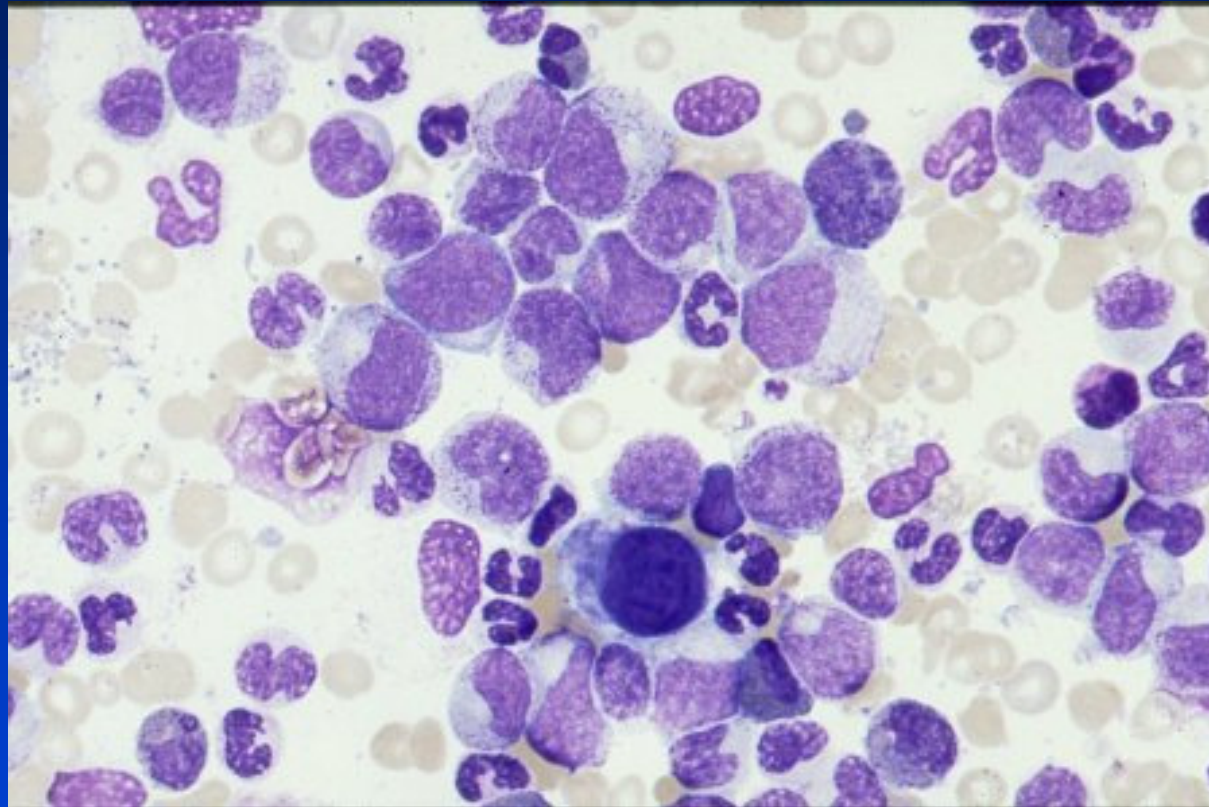
Normal



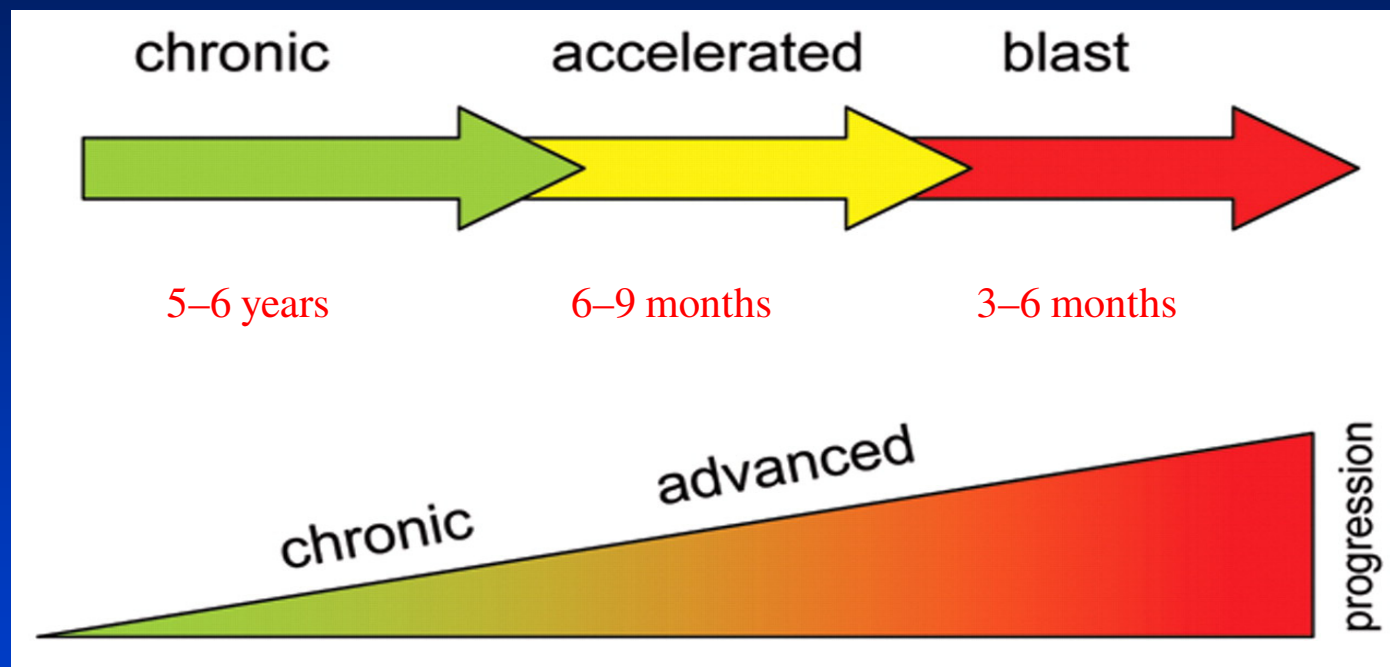
LMC fase crónica



LMC médula ósea



FASES LMC



Hematology 2007;2007:509-520

Parámetros de laboratorio por fase

Parámetro	fases		
	Crónica	Acelerada	Crisis Blástica
WBC	$\geq 20 \times 10^9/L$	—	—
Blastos	1%–15%	$\geq 15\%$	$\geq 30\%$
Basófilos	↑	$\geq 20\%$	—
Plaquetas	↑ or normal	↓ or ↑	↓
M. ósea	hiperplasia Mieloide	→	
Citogenética	Ph+	→	
Bcr-Abl	+	+	+

WBC = white blood cell; Ph+ = Ph chromosome–positive.

Prevalencia de Ph en neoplasias hematológicas

<u>Leucemia</u>	<u>% pacientes Ph+</u>
LMC	95
LMA	2
LLA (Adult)	15–30
LLA (Pediatria)	5

Citogenética Cromosoma Ph

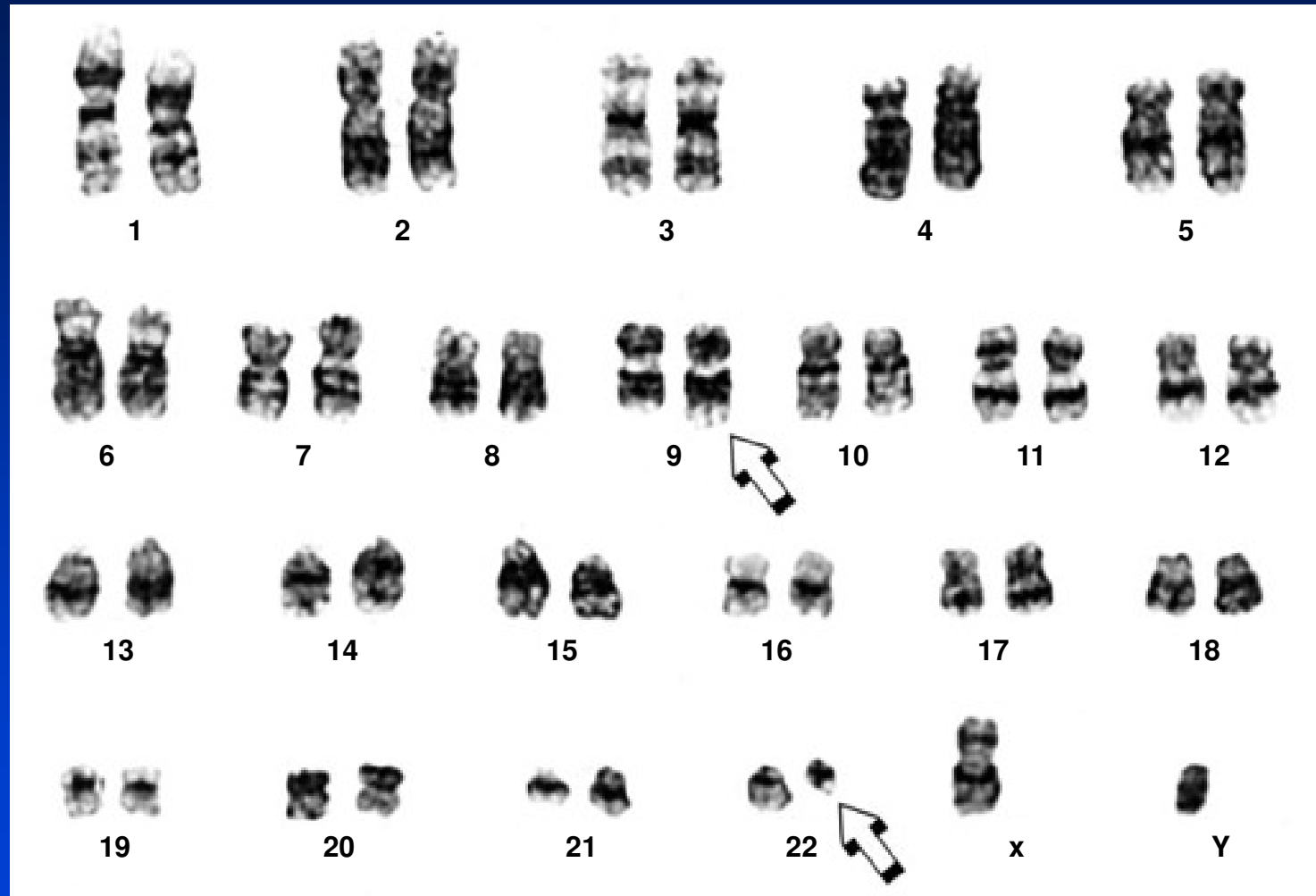
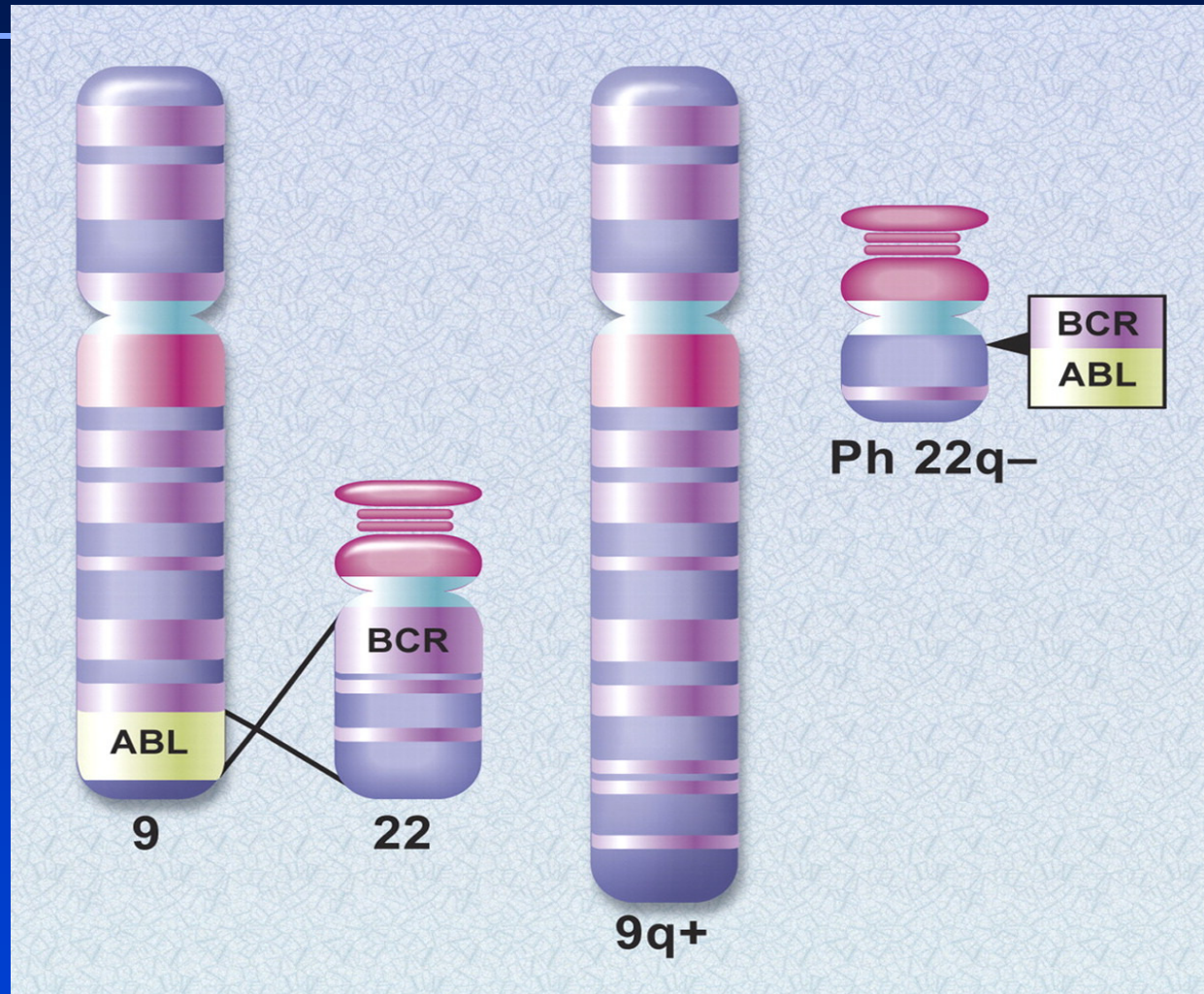


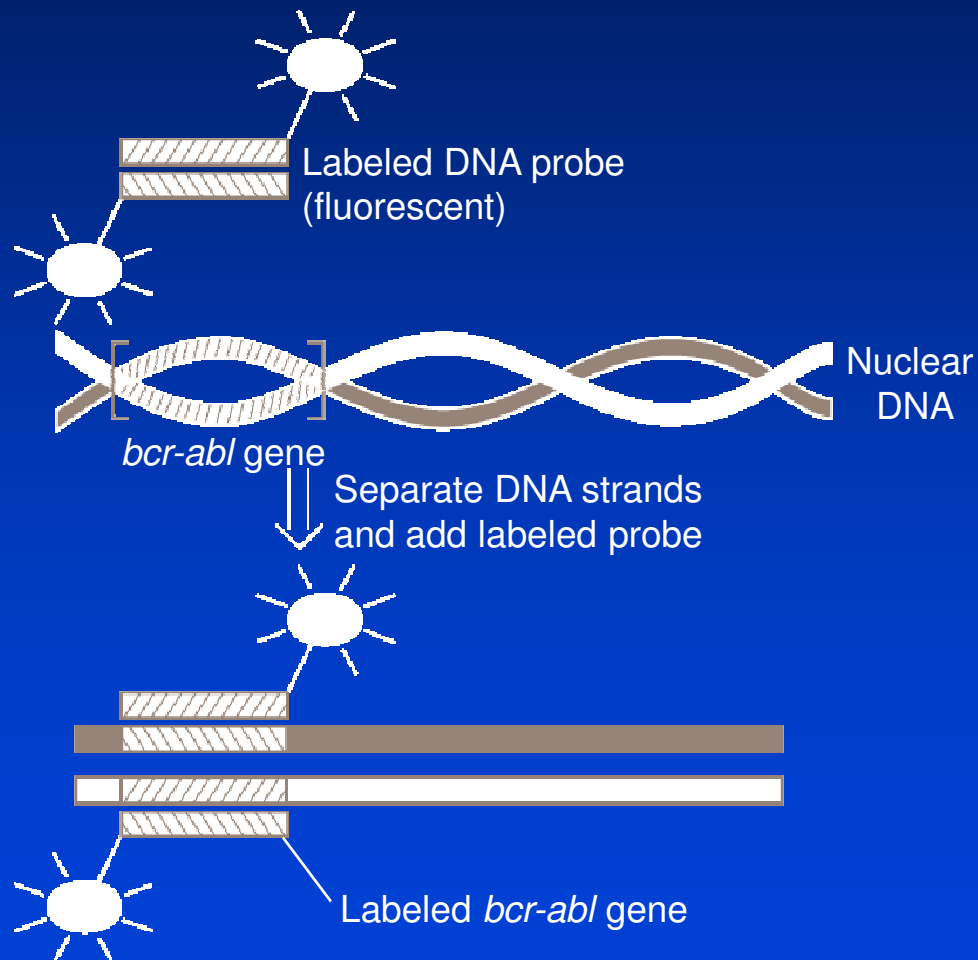
Figure 1 Schematic diagram of the translocation that creates the Philadelphia chromosome



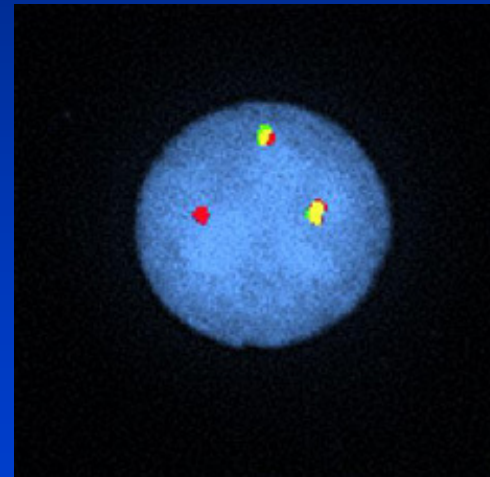
Druker, B. J. Blood 2008;112:4808-4817

Molecular Methods for Detecting *bcr-abl* at the Ph Chromosome

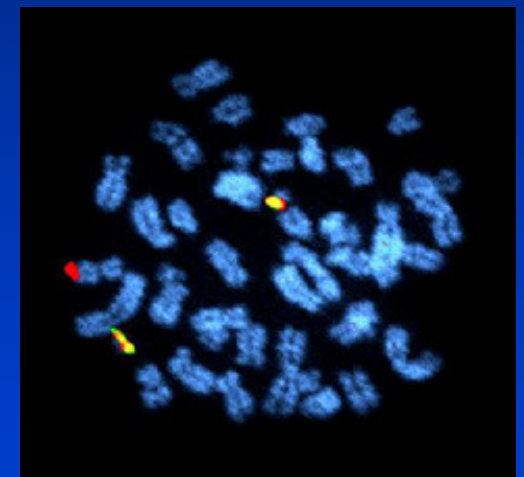
■ Fluorescence in situ hybridisation (FISH)



Interphase

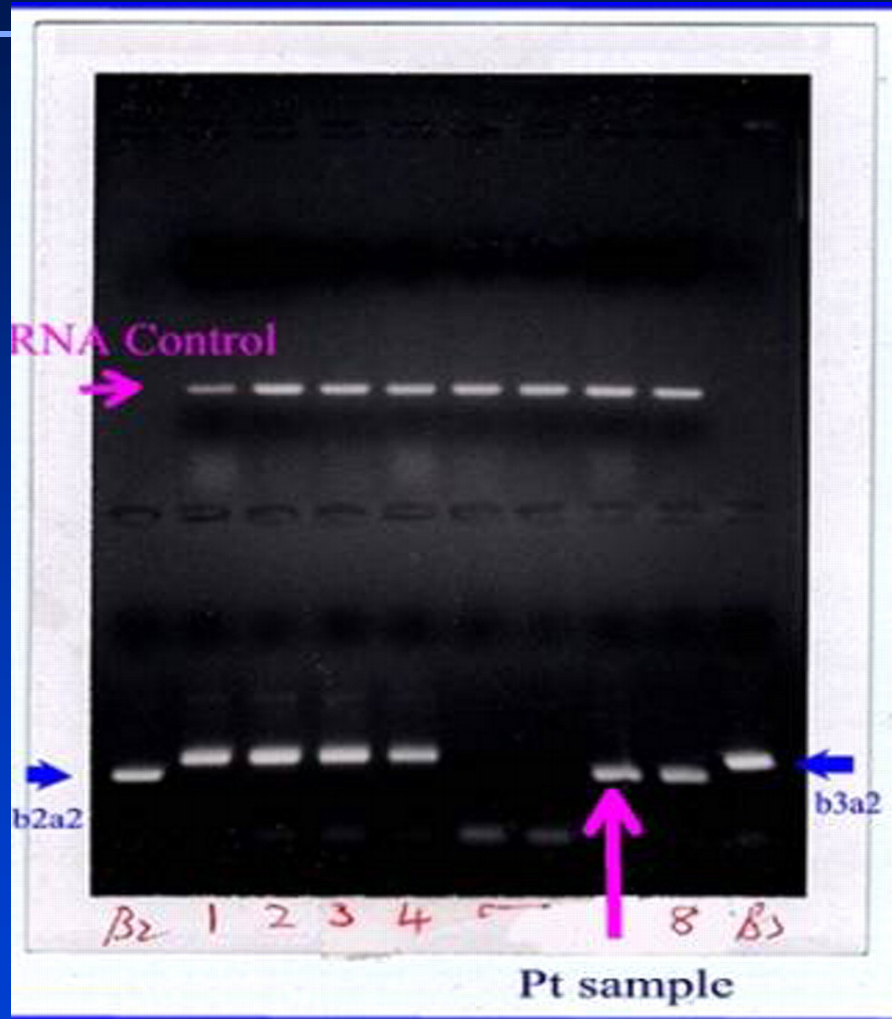
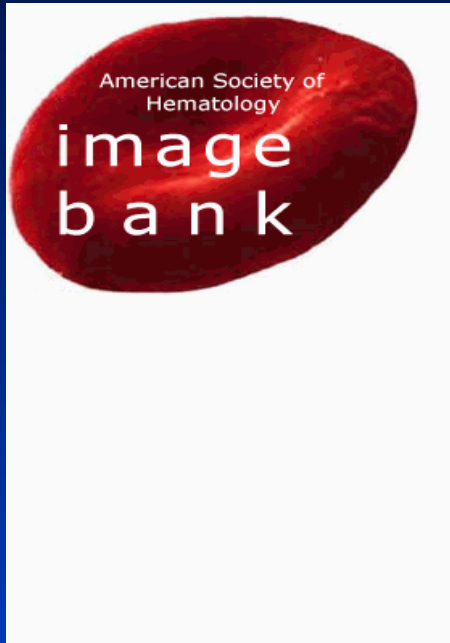


Metaphase



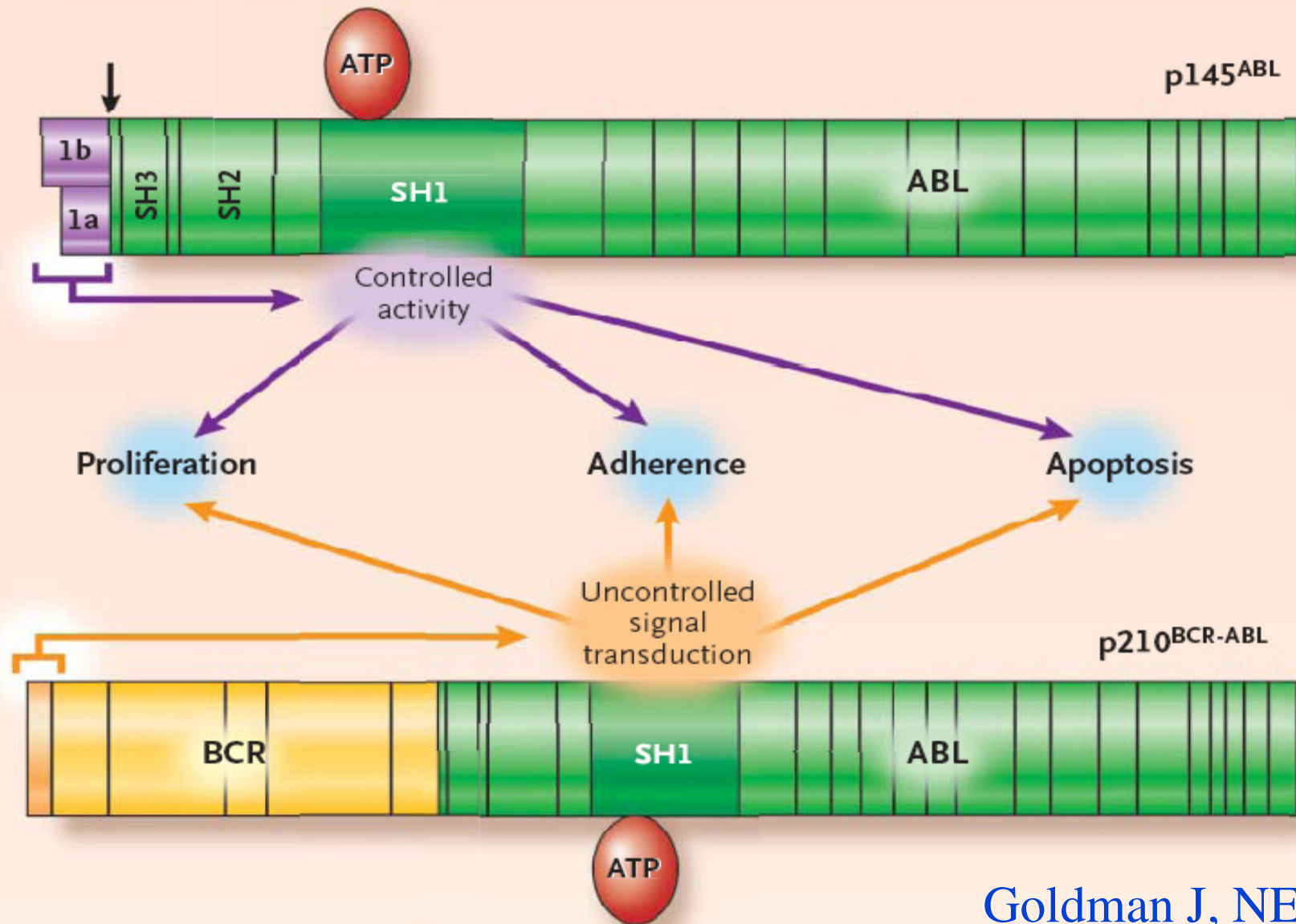
Courtesy of Charles Sawyers, UCLA.

Biología molecular PCR



Maslak, P. ASH Image Bank 2001;2001:100202

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA



Goldman J, NEJM,

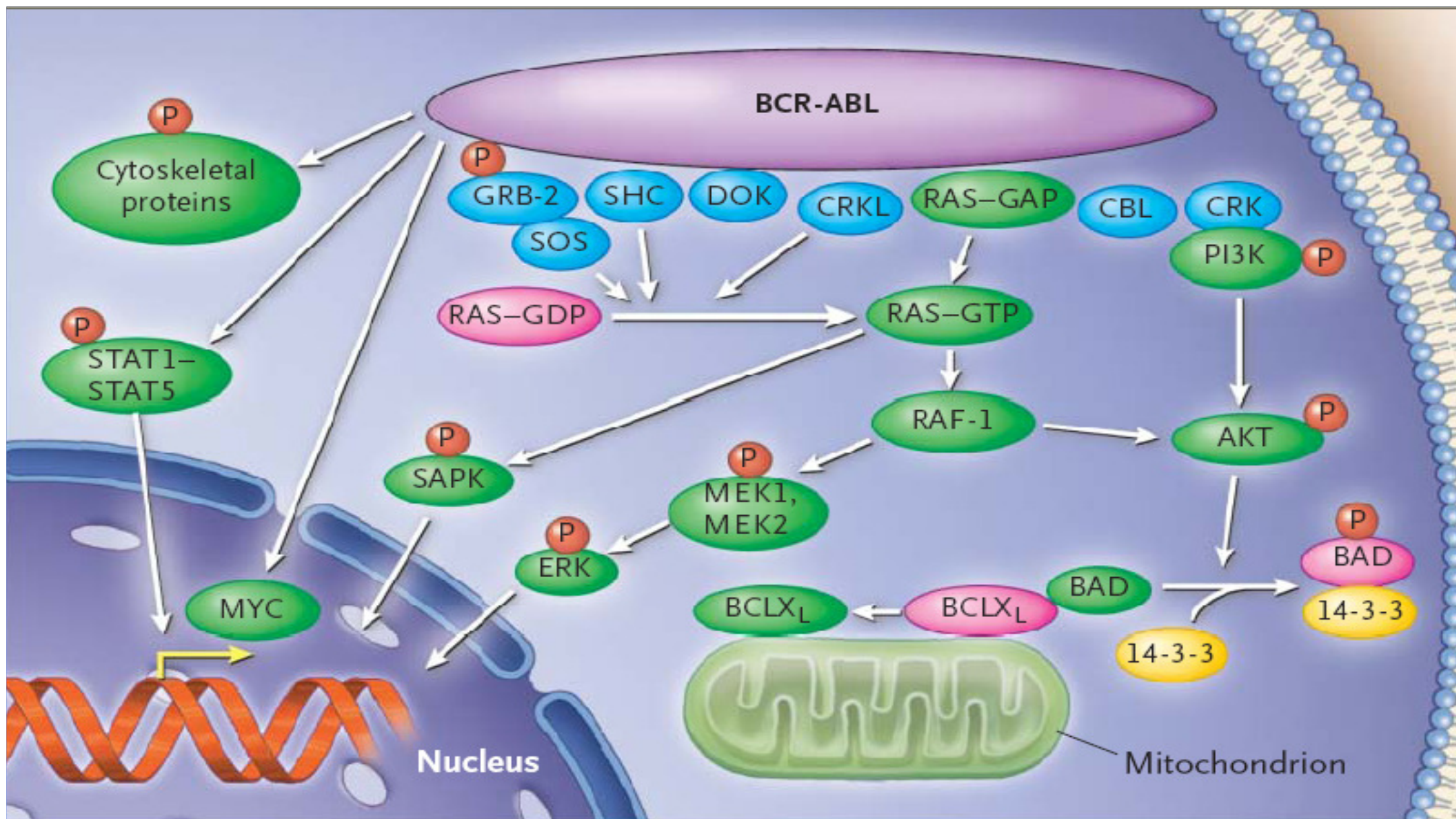
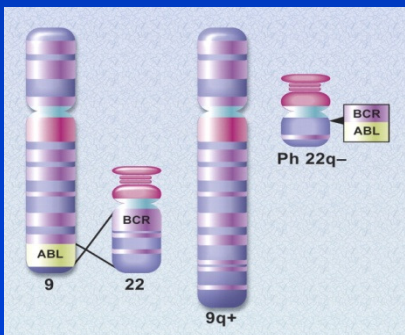
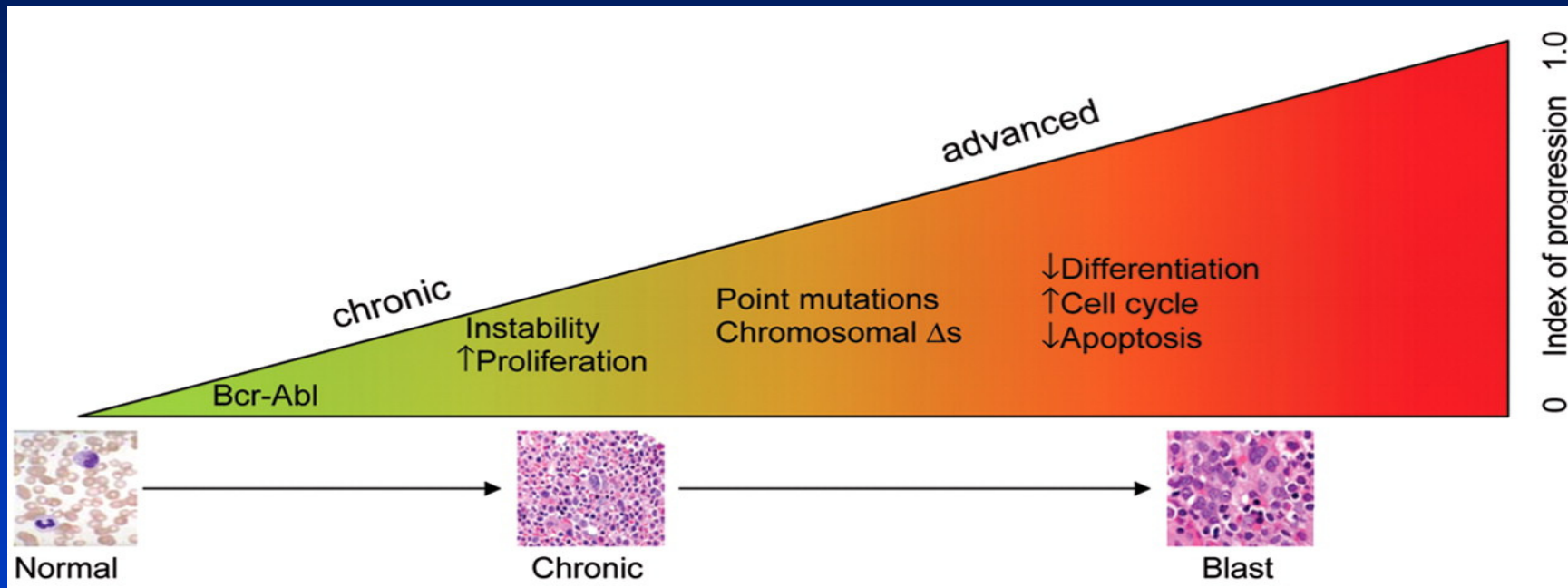


Figure 3. Signal-Transduction Pathways Affected by BCR-ABL.

The cellular effects of BCR-ABL are exerted through interactions with various proteins that transduce the oncogenic signals responsible for the activation or repression of gene transcription, of mitochondrial processing of apoptotic responses, of cytoskeletal organization, and of the degradation of inhibitory proteins.⁷⁷ The key pathways implicated so

Evolución LMC



Hematology 2007;2007:509-520

Opciones terapéuticas

Inhibidores Tirosin Kinasa

■ Primera generación:

- Imatinib

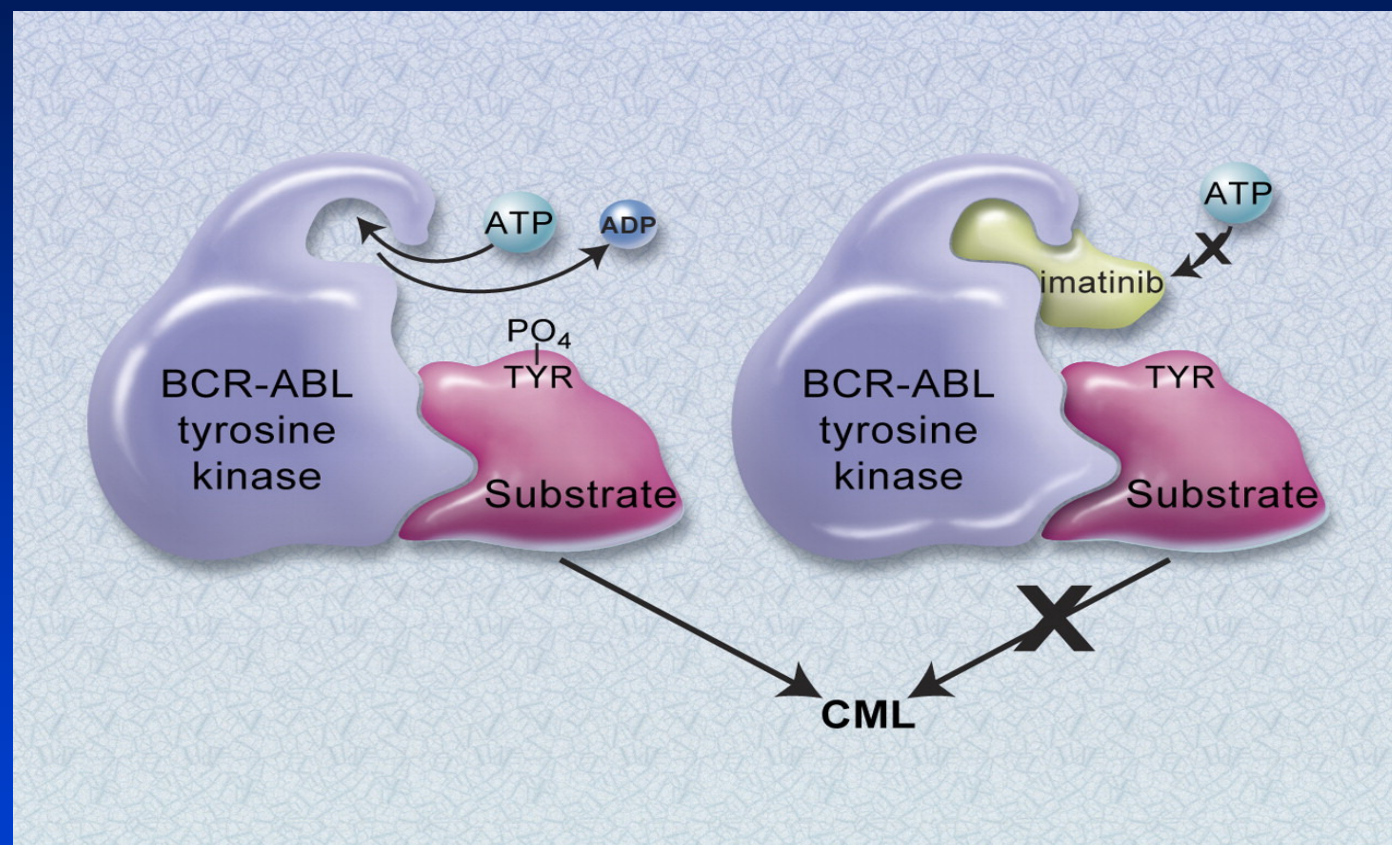
■ Segunda generación

- Dasatinib
- Nilotinib
- Bosutinib

Bcr-Abl como blanco Terapéutico para LMC

- Bc es detectado en 95% de pacientes con LMC
- Bcr-Abl es la anormalidad causal de LMC
- La tirosin kinasa Bcr-Abl es activada constitutively intracelularmente
- La actividad tirosin kinasa es requerida para el funcionamiento celular
- Imatinib: actúa sobre la causa de la LMC

Mecanismo de Acción de Imatinib



Druker, B. J. Blood 2008;112:4808-4817

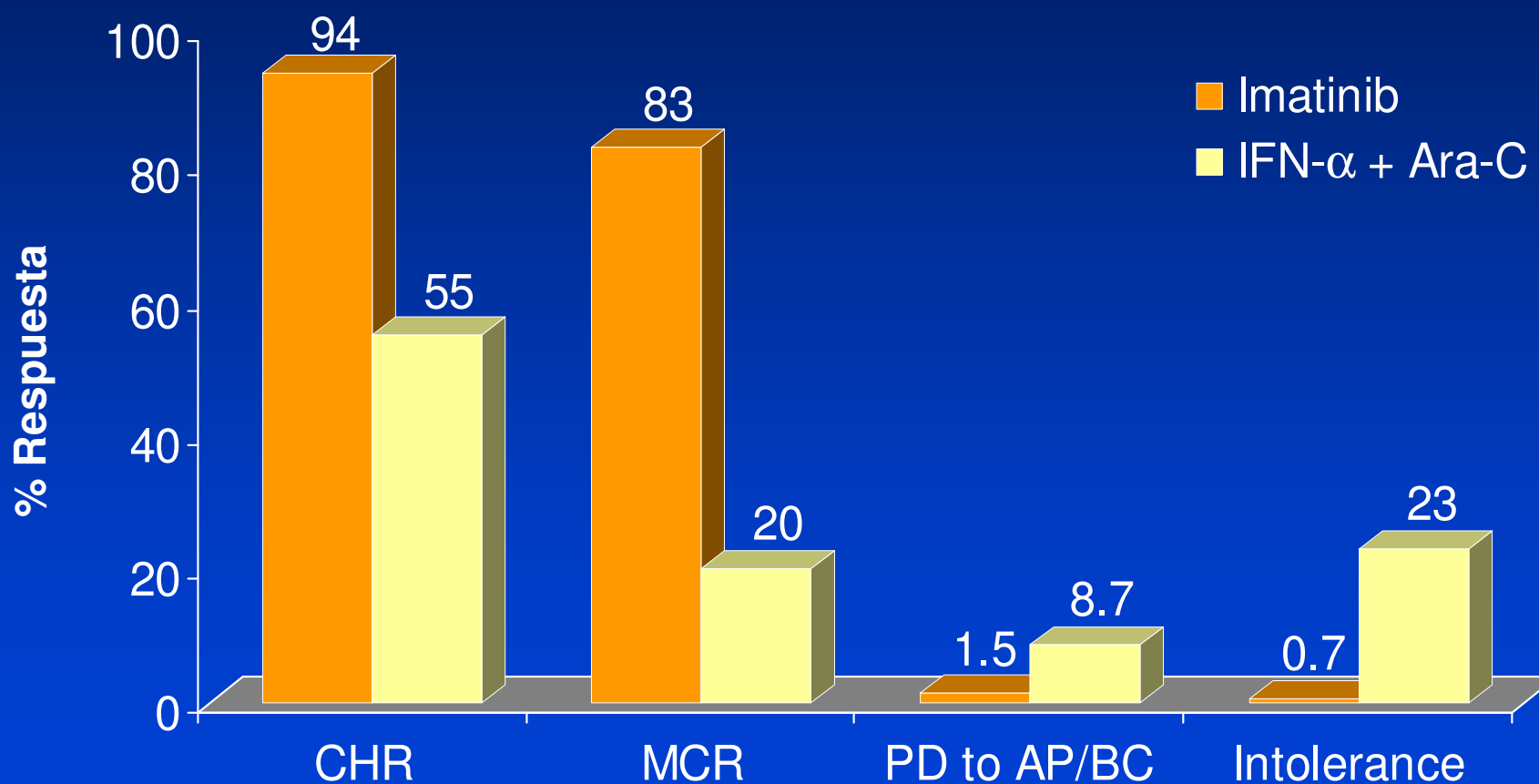
Table 1. Definitions of response.

Level of Response	Definition
Complete hematologic response (CHR)	Normal full blood count and white cell differential count, no evidence of extramedullary disease
Minimal cytogenetic response	66%-95% Ph-positive metaphases*
Minor cytogenetic response	36%-65% Ph-positive metaphases*
Partial cytogenetic response	1%-35% Ph-positive metaphases*
Complete cytogenetic response (CCR)	0% Ph-positive metaphases*
Major cytogenetic response (MCR)	0%-35% Ph-positive metaphases*
Major molecular response (MMR)	≥ 3 -log reduction of BCR-ABL mRNA
Complete molecular response (CMR)	Negativity by RT-PCR

*Based on the analysis of at least 20 metaphases.

Imatinib es Superior a IFN- α + Ara-C

IRIS : resumen a los 12-Meses



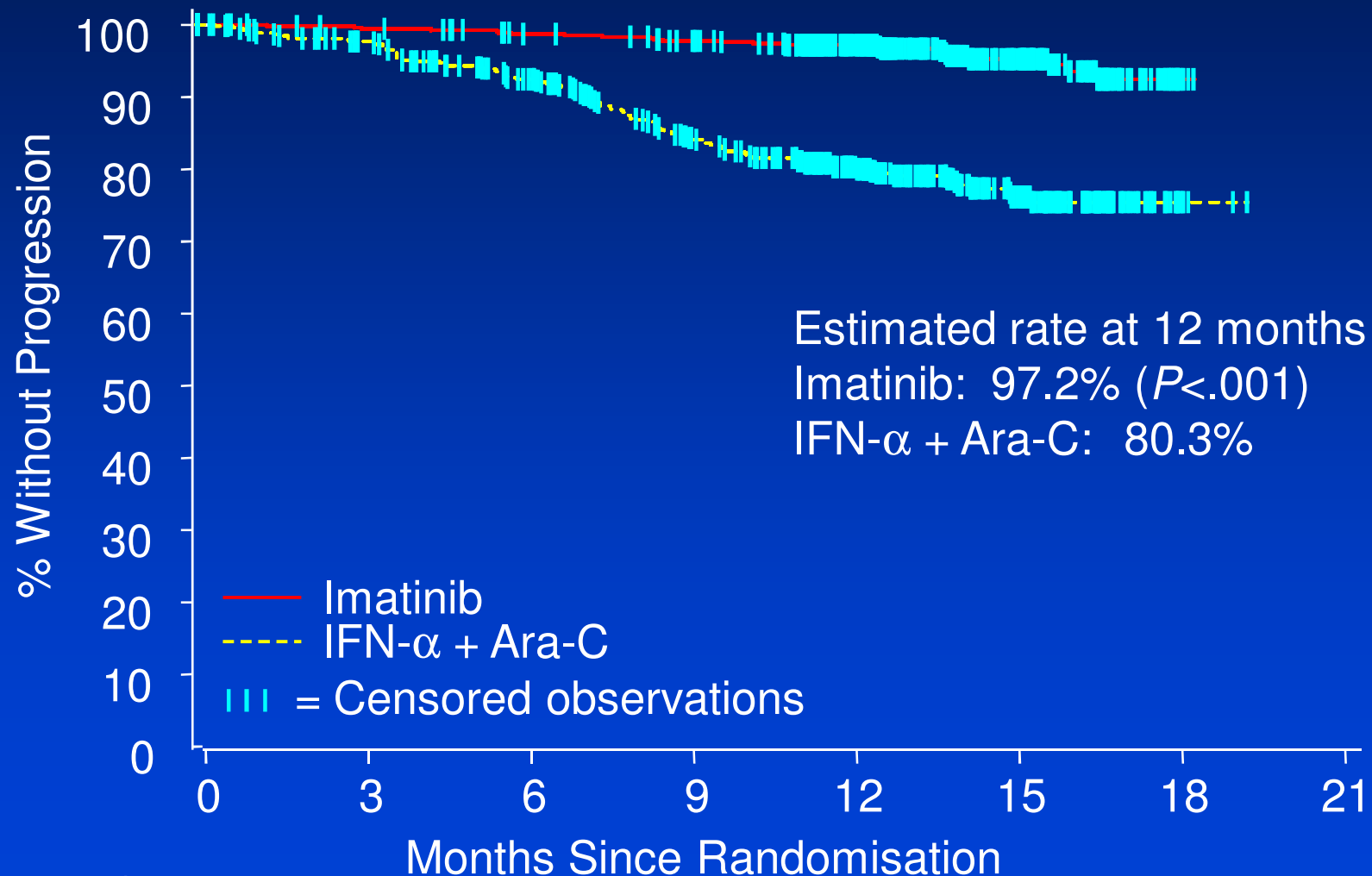
CHR = complete haematological response; MCR = major cytogenetic response; PD = progressive disease; AP = accelerated phase; BC = blast crisis.

Imatinib Efectivamente Induce mejor tasa de respuesta citogenética mayor

Cytogenetic Response	Imatinib (n=553)	IFN- α + Ara-C (n=553)
Major ($\leq 35\%$ Ph+, MCR)*	457 (83%)	112 (20%)
• Complete (0% Ph+)*	375 (68%)	41 (7%)
• Partial (1%–35% Ph+)	32 (15%)	71 (13%)

* $P < .001$.

Higher Estimated Rate of Progression-Free Survival* With Imatinib



*Any progression.

IRIS 7 años seguimiento

- *Chronic Myeloid Leukemia - Clinical Trials I*
- International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Stephen G O'Brien, MD, PhD^{1,*} et al
- Conclusiones: La respuesta con imatinib permanecen duraderas a los 7 años con
 - Tasa de FFP to AP/BC 93%,
 - EFS 81%, and OS 86%.
 - Sólo 1 paciente progresó entre el año 6 y 7.
 - La tasa de MMR de 85–90% a los 5–6 años.

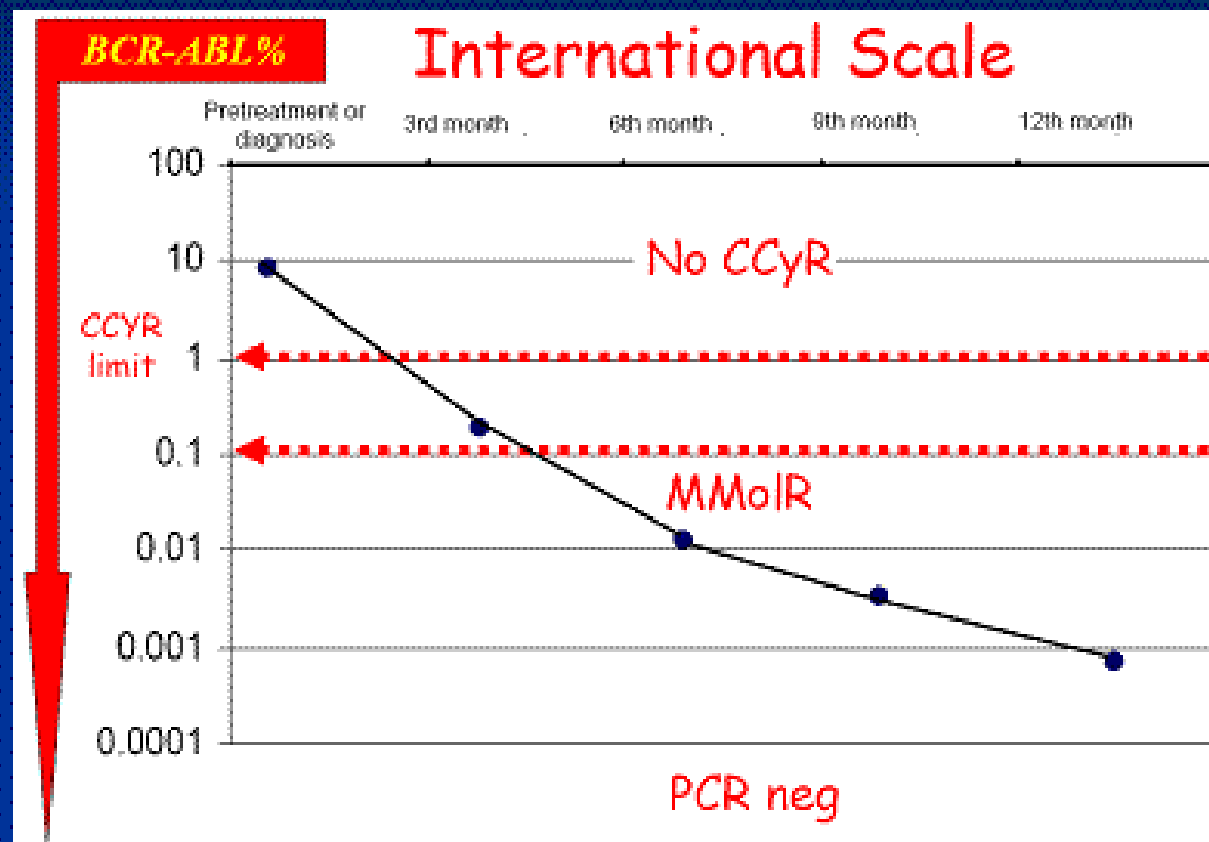
Monitorización Respuesta Citogenética

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

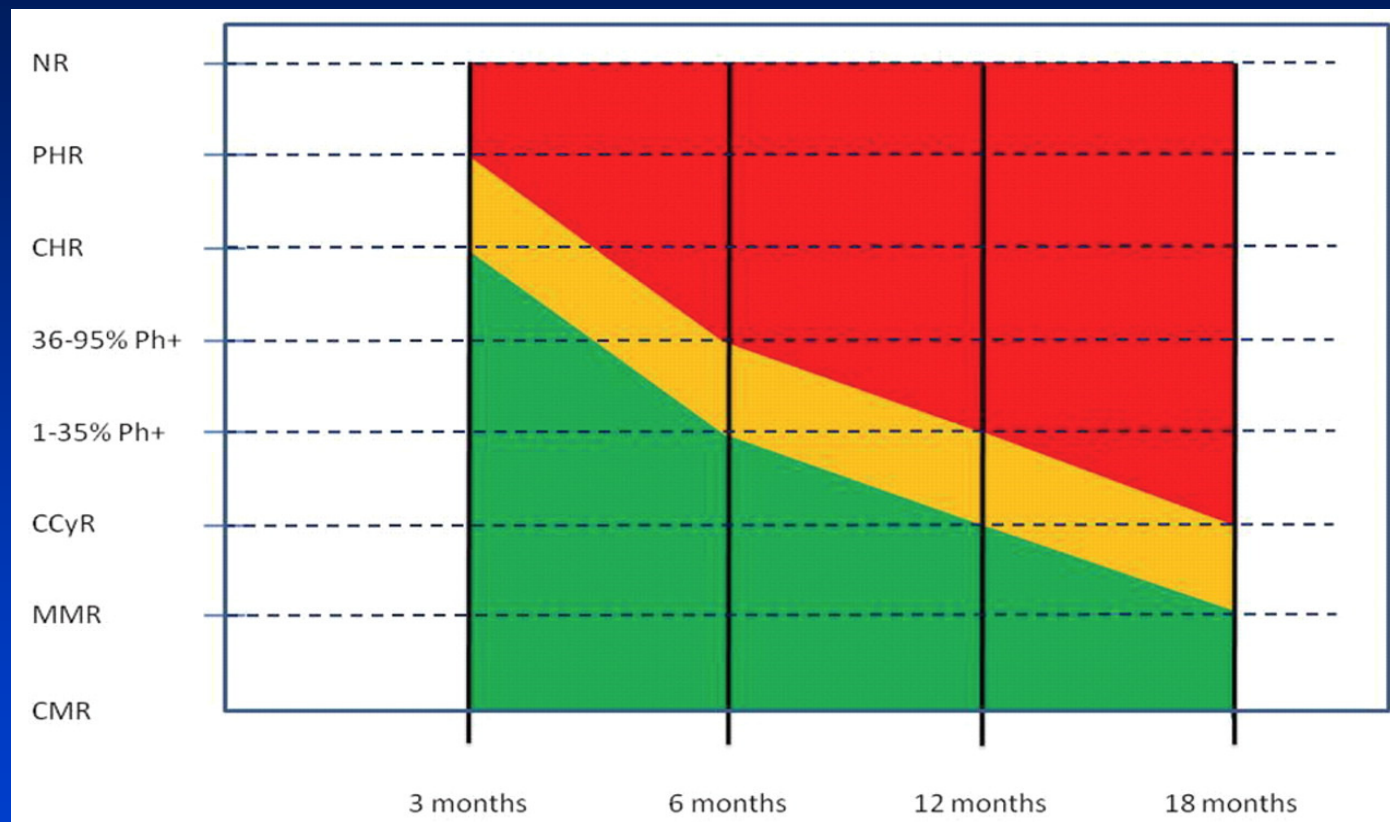
- Repetir la citogenética inicial
- 3 meses después de iniciada la terapia y continuar cada 3-6 meses¹
- Si una respuesta citogenética mayor no se ha alcanzado a los 12 meses, se recomienda un cambio en la terapia

BIOLOGÍA MOLECULAR PCR CUANTITATIVO

Escala Internacional



Hitos de respuesta terapéutica en pacientes dg reciente en fase crónica LMC tratados con dosis estandar imatinib



Hematology 2008;2008:491-506

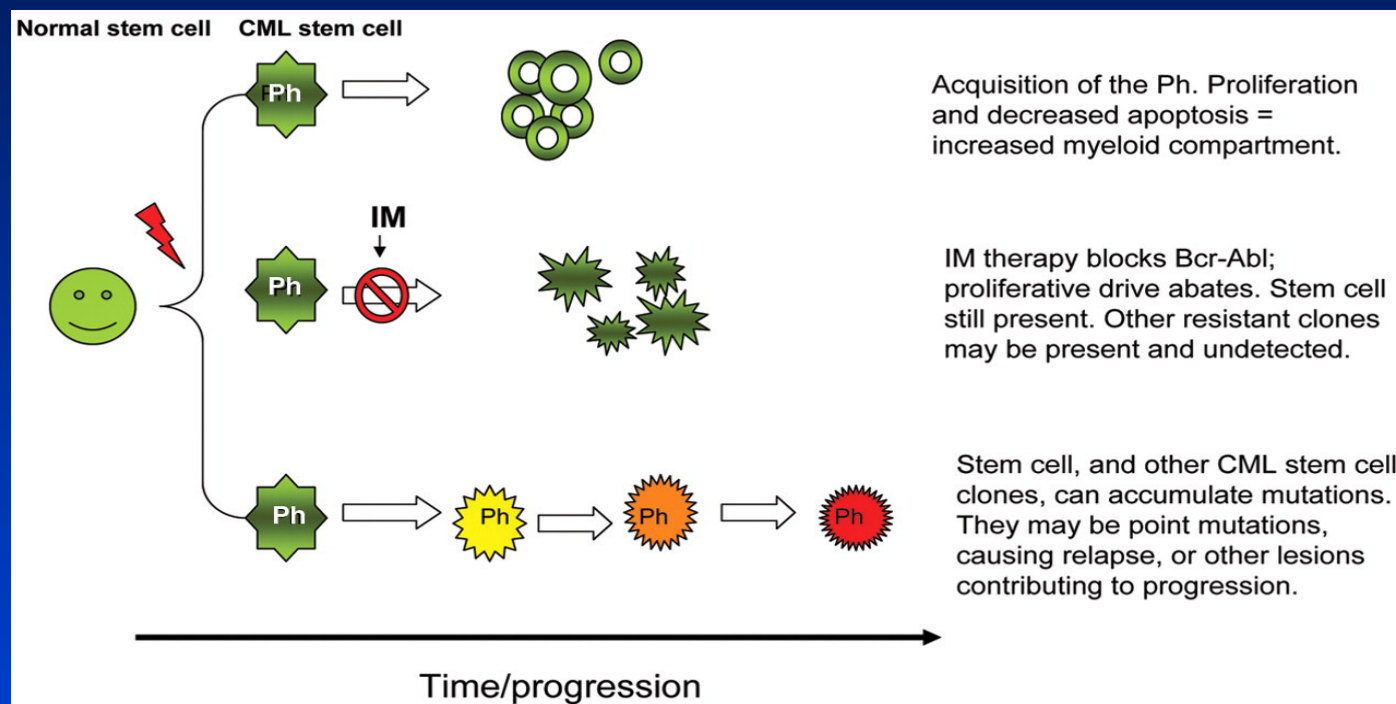
Fracaso a tratamiento:

- Ausencia de respuesta hematológica a los 5 meses
- Ausencia de respuesta citogenética a los 18 meses

Imatinib: Conclusiones

- Imatinib es una terapia de primera línea efectiva en pacientes de reciente Dg. LMC en fase crónica
- Imatinib induce tasa rápidas de respuesta hematológica y citogenética comparado con IFN-a + Ara-C
- Imatinib es superior a IFN-a + Ara-C en eficacia, seguridad y, calidad de vida
- Imatinib puede ser considerado como la terapia estandar de primera línea para LMC

LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA



Hematology 2007;2007:509-520

Mecanismos asociados a resistencia o recaída con Imatinib

Table 3 Molecular or cytogenetic mechanisms associated with hematologic resistance to or relapse on imatinib

<i>Mechanism</i>	<i>Primary resistance n = 23^a</i>	<i>Relapse n = 43^a</i>	<i>Total n = 66^a</i>
Genomic amplification of BCR-ABL	2/7	–/25	2/32
Overexpression of BCR-ABL transcripts	3/18	4/37	7/55
Mutation of the ATP binding site	–/23	23/43	23/66
Clonal evolution	5/9	14/27	19/36
No mechanism detectable ^b	15	11	26

Comparación de Inhibidores Kinasa

	Imatinib (STI571) Gleevec*	Nilotinib (AMN 107) Tasigna*	Dasatinib (BMS354825) Sprycel*	Bosutinib (SK606)
vía	Oral	Oral	Oral	Oral
Potencia	1	~25	~300	~ 200
v_{1/2} (horas)	20	15	5½	24
Dosis	400 mg QD	400 mg BID	100 mg QD	500 mg QD
Metabolismo	CYP ₄ A ₄ CYP ₂ D ₆	CYP ₃ A ₄ CYP ₂ C ₈ CYP ₂ C ₉ CYP ₂ D ₆	CYP ₃ A ₄ FMO ₃ CYP ₂ C ₈	CYP ₃ A ₄
Abl KD	Inactiva	Inactiva	Inactiva & Activa	Inactiva& Activa

¿Cuál de los inhibidores de segunda línea usar?

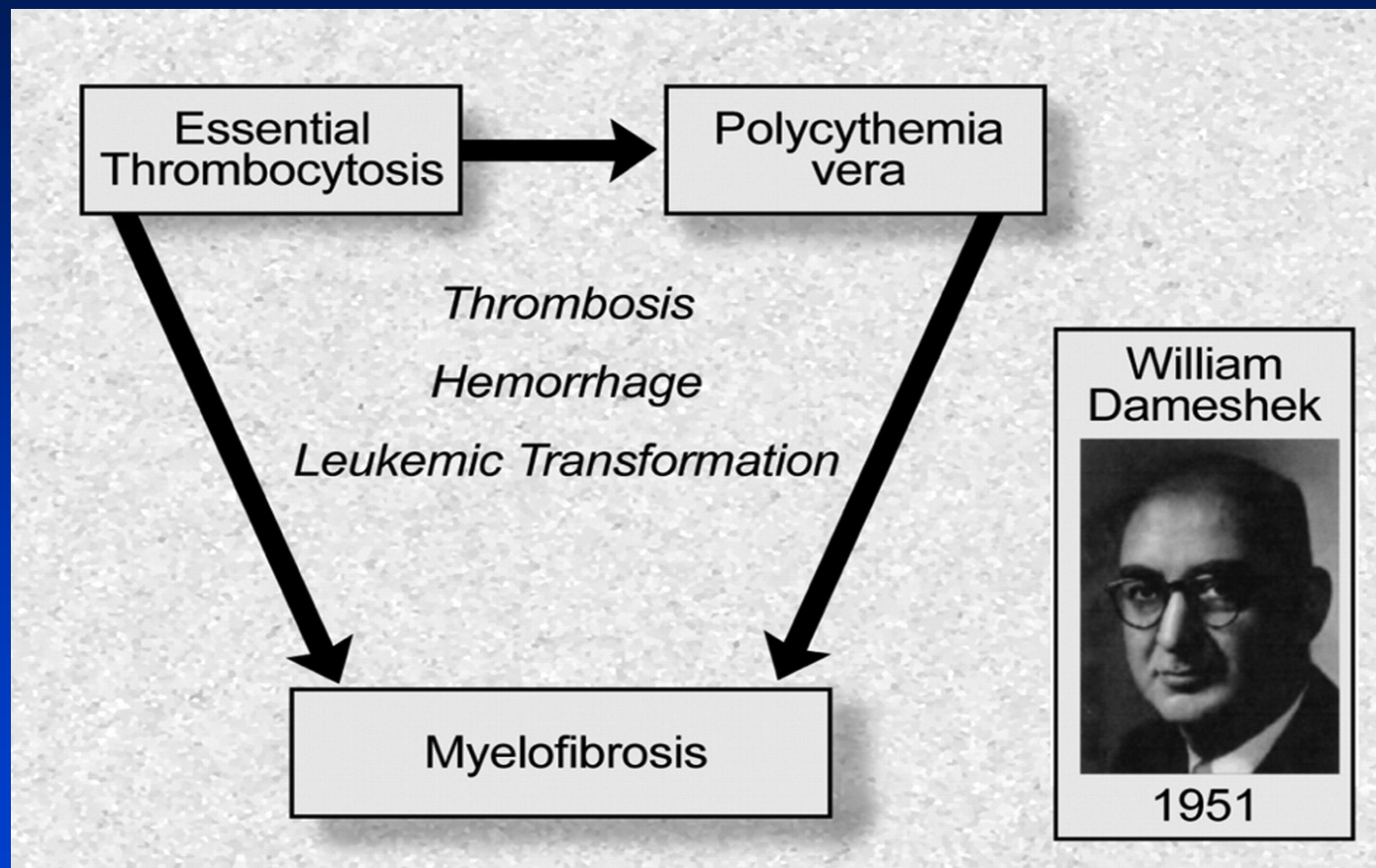
evaluar Co-morbididades

	Dasatinib	Nilotinib
Liver Disease	√	X
Pancreatitis	√	X
Chest/lung pathology	X	√
Auto-immune disease	X	√
Heart disease	?	?

Conclusiones

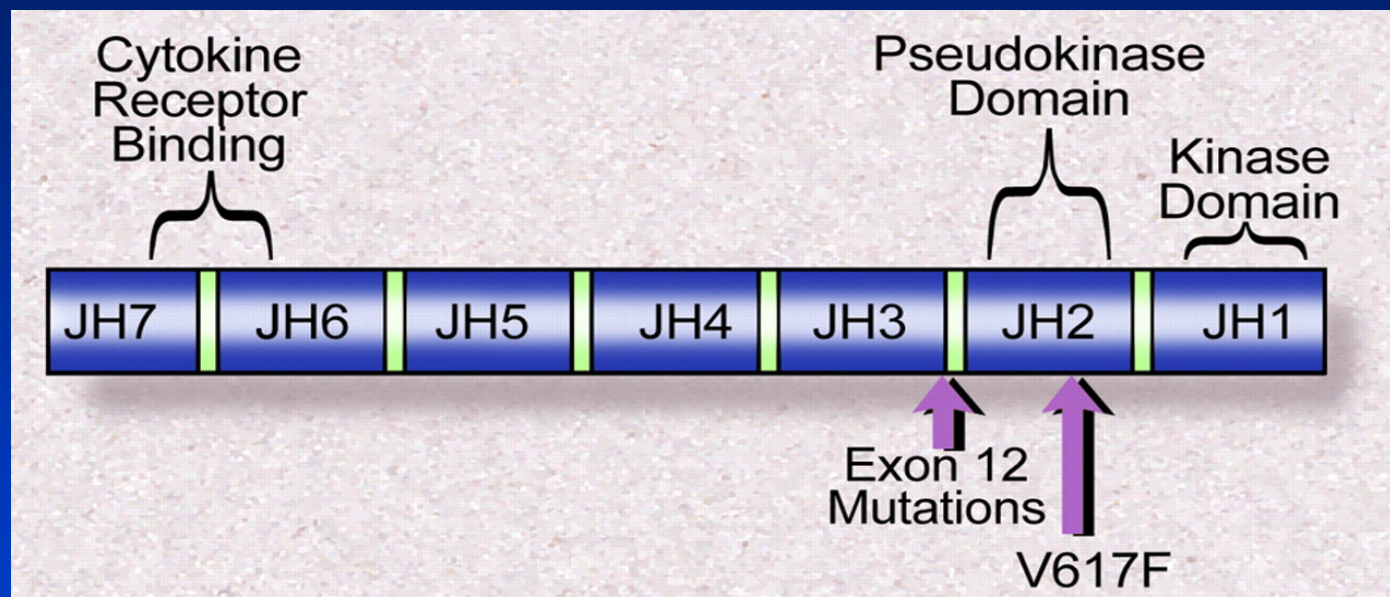
- Imatinib representa el mejor tto para LMC pero la resistencia a este fármaco ha hecho necesario cambios en la terapia
- Dasatinib y nilotinib son los representantes de la segunda generación de inhibidores de a TK son efectivos y seguros en pacientes resistentes o intolerantes a imatinib

Síndromes mieloproliferativos Philadelphia negativo clasificación de W. Dameshek



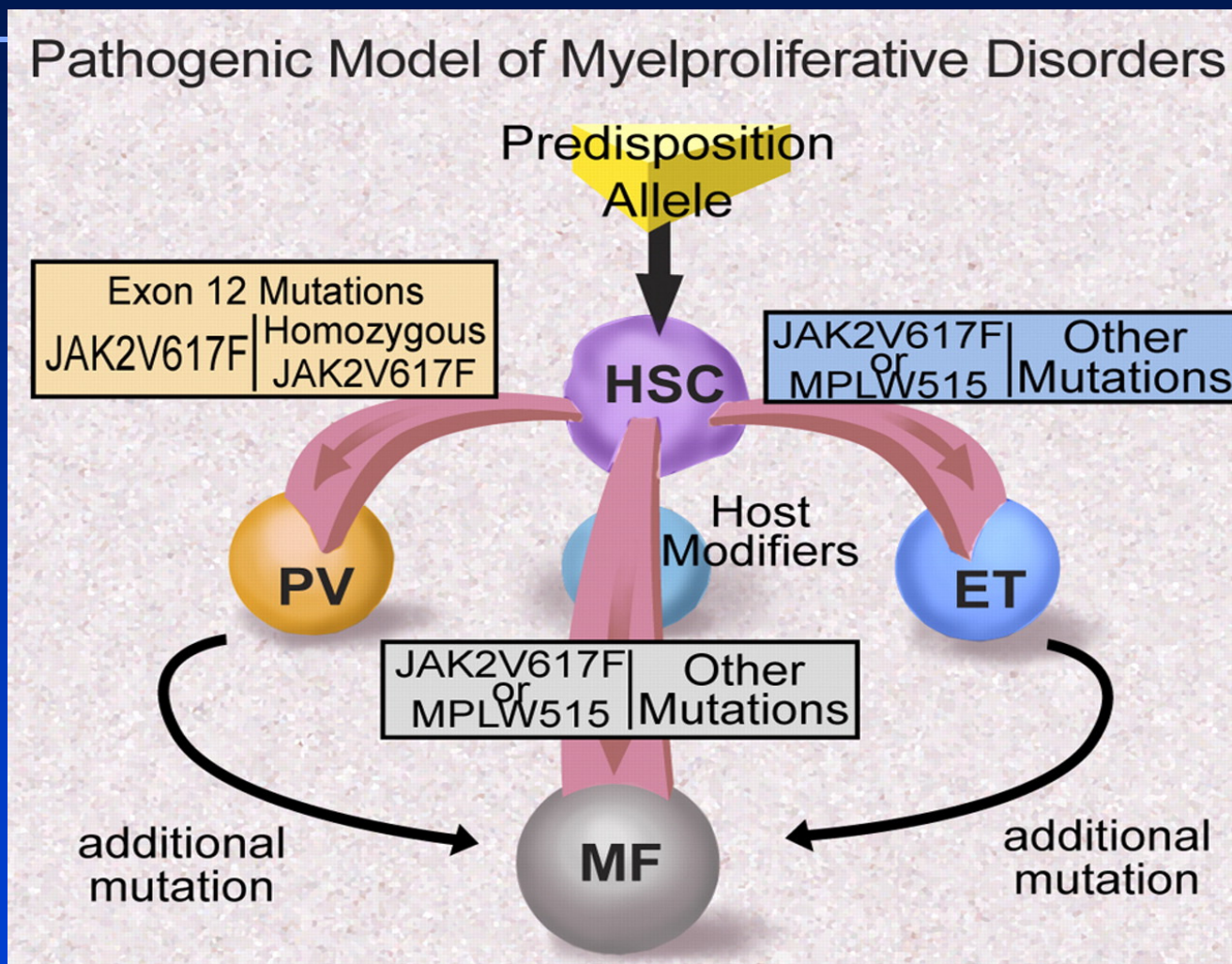
Levine, R. L. et al. Blood 2008;112:2190-2198

Figure 2 Janus homology domains of the JAK family of kinases



Levine, R. L. et al. Blood 2008;112:2190-2198

Modelo propuesto para la patogenia de los SMP



Levine, R. L. et al. Blood 2008;112:2190-2198

Table 1. Semi-molecular classification of myeloproliferative disorders (MP).

	Main Categories	Subcategories
I. Classic MPD	1. <i>BCR-ABL</i> -positive 2. <i>BCR-ABL</i> -negative	Chronic myeloid leukemia (CML) A. Polycythemia vera (~100% <i>JAK2V617F</i> ⁺) B. Essential thrombocythemia (~50% <i>JAK2V617F</i> ⁺) C. Myelofibrosis (~50% <i>JAK2V617F</i> ⁺)

AyalewTefferi

Classification, Diagnosis and Management of Myeloproliferative Disorders in the *JAK2V617F* Era
 Hematology, Jan 2006; 2006: 240 - 245.

Table 2. World Health Organization (WHO) criteria for polycythemia vera (PV). Diagnosis of PV requires the presence of the first two A criteria together with either any one other A criterion or two B criteria.

A Criteria

1. Elevated red cell mass > 25% above mean normal predicted value, or hemoglobin > 18.5 g/dL in men, 16.5 g/dL in women, or > 99th percentile of method-specific reference range for age, sex, altitude of residence.
2. No cause of secondary erythrocytosis, including:
 - a. Absence of familial erythrocytosis
 - b. No elevation of erythropoietin due to;
 - = 92%) Hypoxia (arterial PO₂
 - High oxygen affinity hemoglobin
 - Truncated erythropoietin receptor
 - Inappropriate erythropoietin production by tumor
3. Splenomegaly
4. Clonal genetic abnormality other than Philadelphia chromosome or *BCR-ABL* fusion gene in marrow cells
5. Endogenous erythroid colony formation *in vitro*

B Criteria

1. Thrombocytosis > $400 \times 10^9/L$
2. Leukocytosis > $12 \times 10^9/L$
3. Bone marrow biopsy showing panmyelosis with prominent erythroid and megakaryocytic proliferation
4. Low serum erythropoietin levels