

BIOLOGIA Y FACTORES PRONÓSTICOS EN LA LMC.

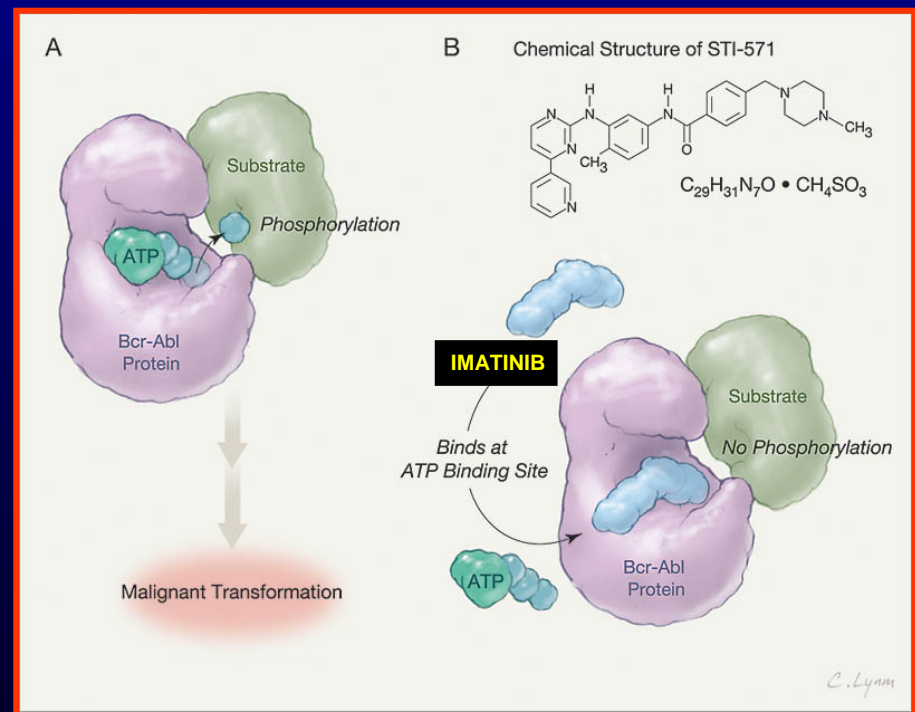
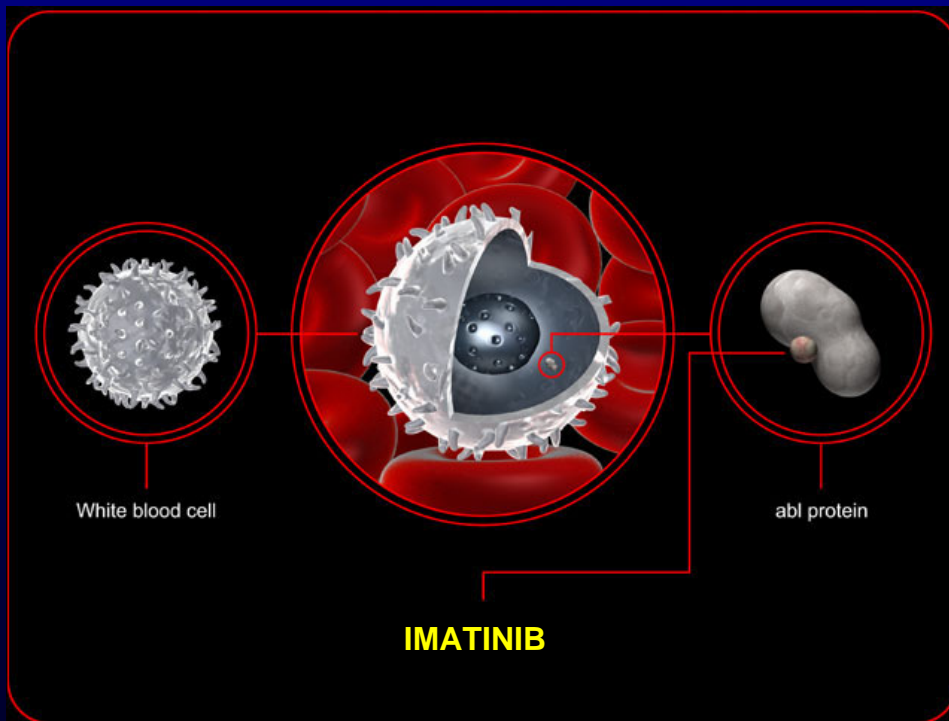
**Jose Román
Servicio Hematología
Hospital Reina Sofía
Córdoba**

**Post-ASH 2006.
26-Enero-2007**

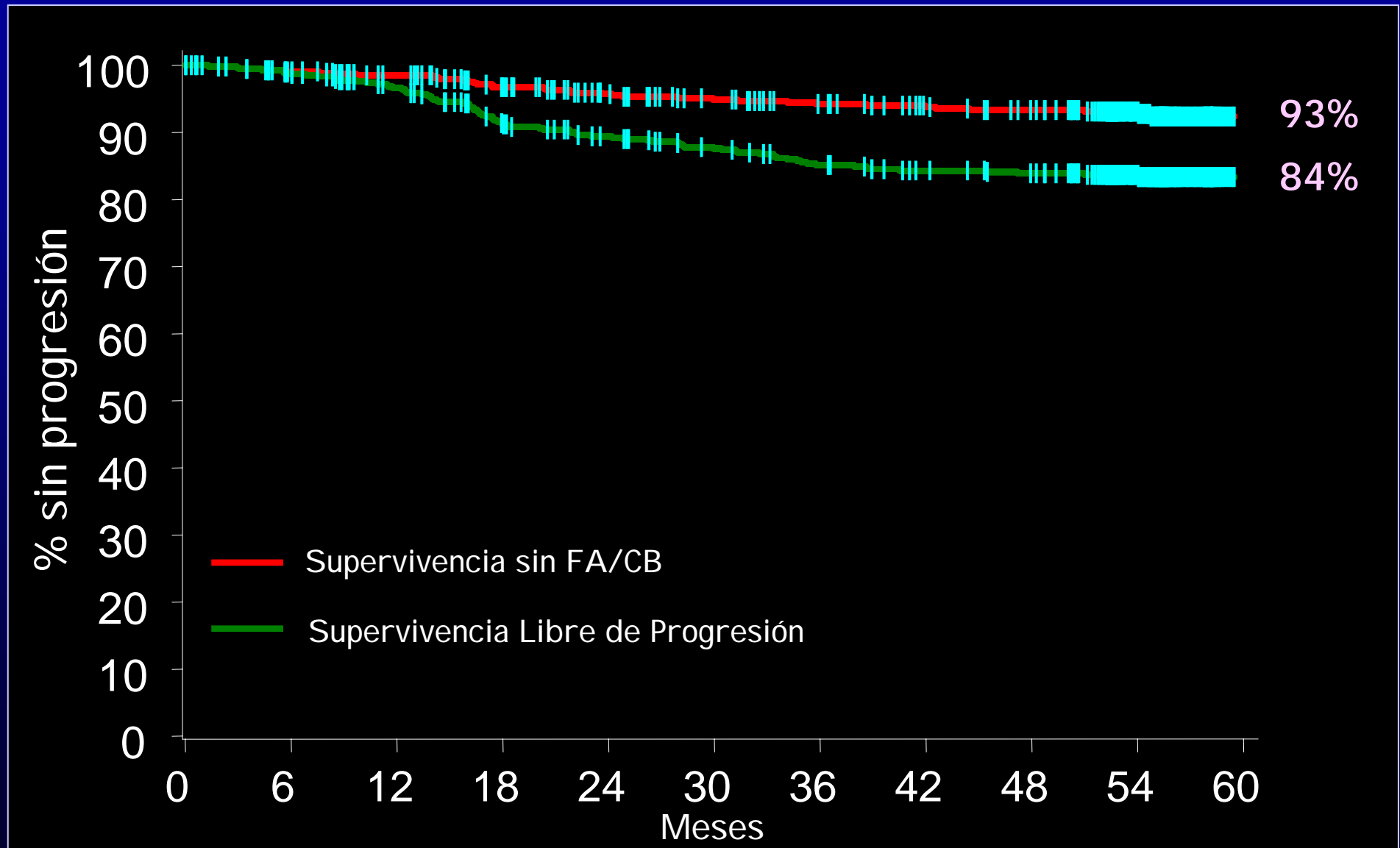
IMATINIB EN LA LMC.

IMATINIB ES UN INHIBIDOR DE LA ACTIVIDAD TIROSIN-CINASA DE BCR-ABL.

IMATINIB CONSTITUYE LA TERAPIA DE ELECCIÓN EN PRIMERA LÍNEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA LMC.

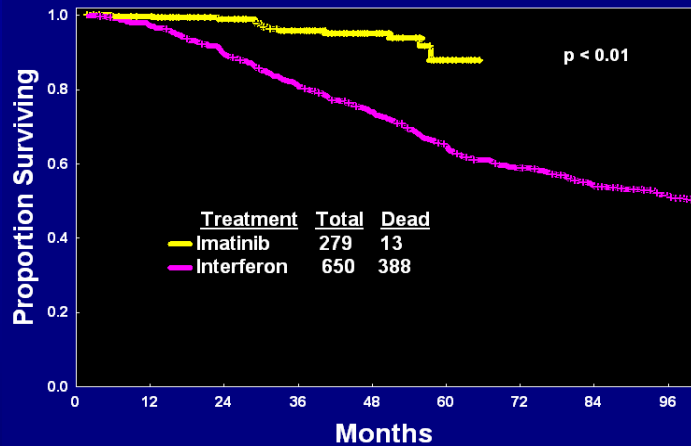


IMATINIB EN LA LMC.



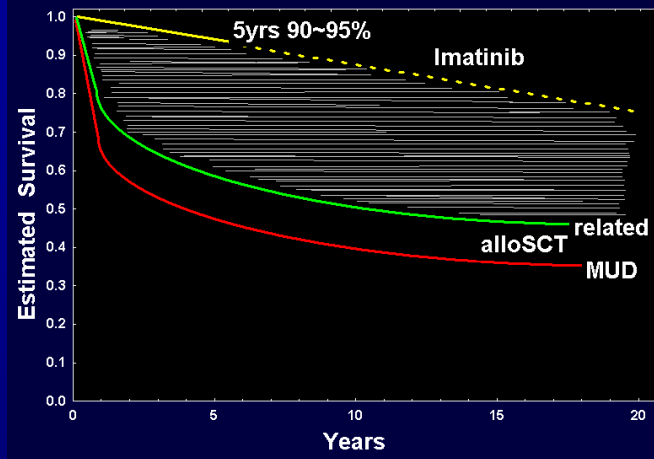
IMATINIB EN LA LMC.

Survival by Imatinib vs IFN in Early CP-CML



MD Anderson Experience.

Projected Survival with Imatinib vs Allogeneic SCT

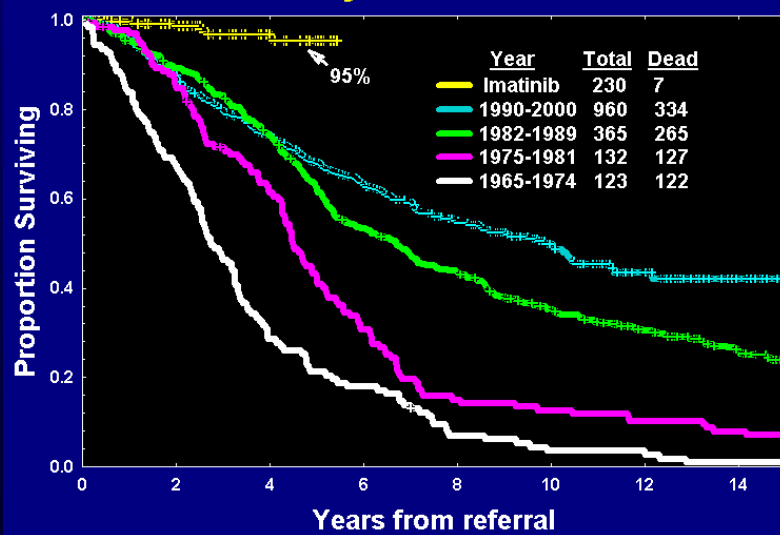


MD Anderson Experience.

LA PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA CON IMATINIB ES SUPERIOR A LAS DE OTRAS ALTERNATIVAS.

IMATINIB HA CAMBIADO LA HISTORIA NATURAL DE LA LMC.

Survival in Early Chronic Phase CML



MD Anderson Experience.

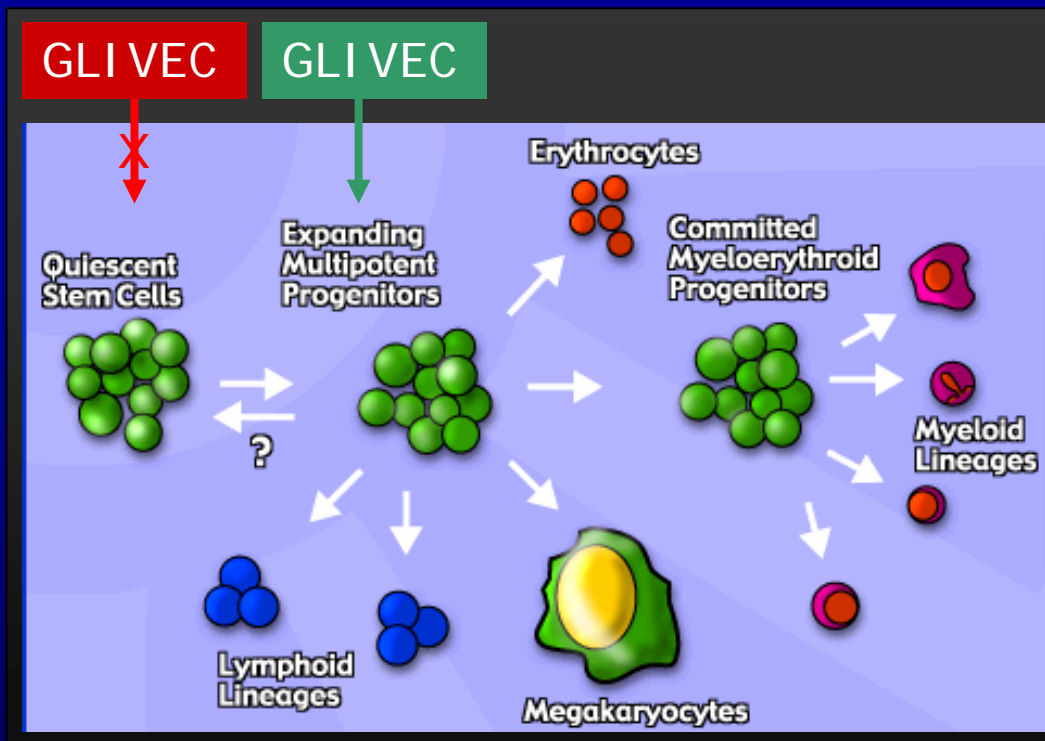
Annual Event Rates on First-line Imatinib

Year	All events*	AP/BC
1st	3.3%	1.5%
2nd	7.5%	2.8%
3rd	4.8%	1.6%
4th	1.5%	0.9%
5th	0.9%	0.6%

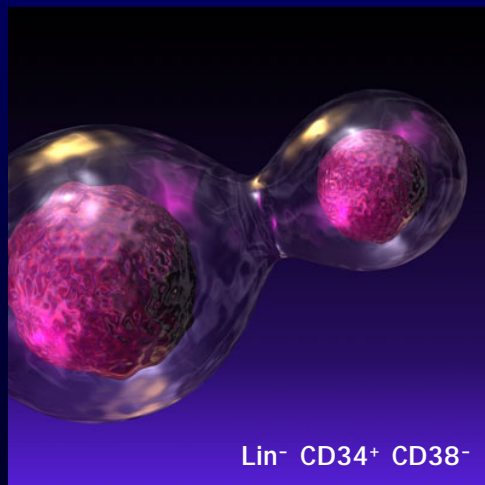
* All deaths or loss of response including progression to AP/BC

B Druker. IRI S Study. ASCO 2006

IMATINIB Y PRECURSORES EN LA LMC.



LAS CÉLULAS MADRES LMC MÁS PRIMITIVAS Y QUIESCENTES PRESENTAN UNA **ESCASA SENSIBILIDAD A LA ACCIÓN DE GLIVEC.**



- ✓ MANTIENE LA POSITIVIDAD BCR-ABL EN PACIENTES CON RESPUESTA CITOGÉNÉTICA COMPLETA.
- ✓ DETERMINA LA REAPARICIÓN DE BCR-ABL EN PACIENTES EN RESPUESTA MOLECULAR A LOS QUE SE RETIRA IMATINIB.

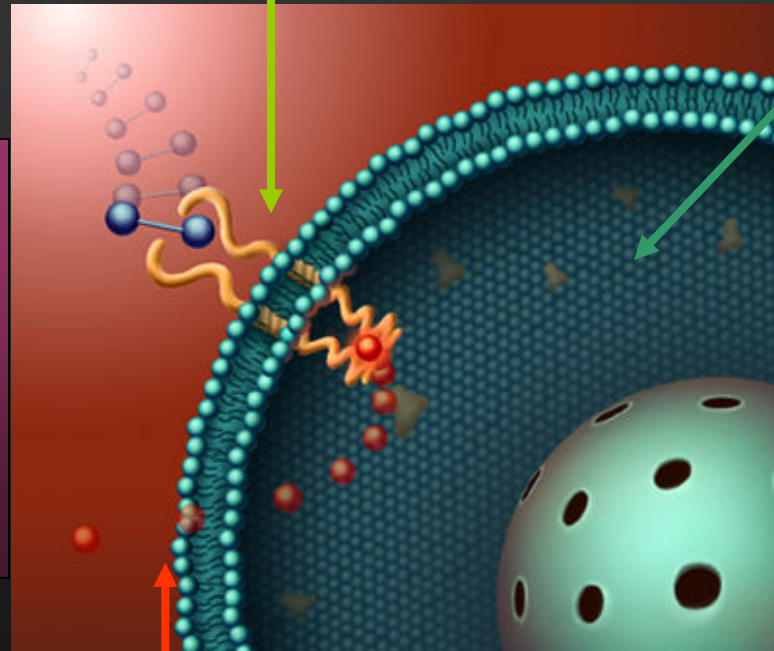
IMATINIB Y PRECURSORES EN LA LMC.

↓↓↓ OCT1

↑↑↑ BCR-ABL

IMBALANCE EN LOS
TRANSPORTADORES DE
IMATINIB:

- ✓ DESCENSO EN LA EXPRESIÓN DE LOS QUE INTRODUCEN EL FÁRMACO EN LA CÉLULA
- ✓ ELEVACIÓN DE LOS QUE SACAN EL FÁRMACO DE LA CÉLULA.



AUMENTO DE LA
ACTIVIDAD TIROSIN
CINASA

- ✓ INESTABILIDAD GENÓMICA
- ✓ 20% MUTACIONES SIN HABER RECIBIDO IMATINIB

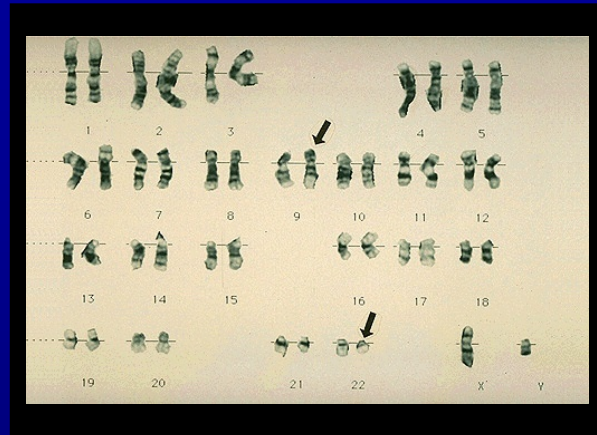
↑↑↑ ABCG2
↑↑↑ ABCB1

J Thomas et al. Blood 2004; 104(12); 3739

X Jiang et al. ASH 2006; Abstract 752.

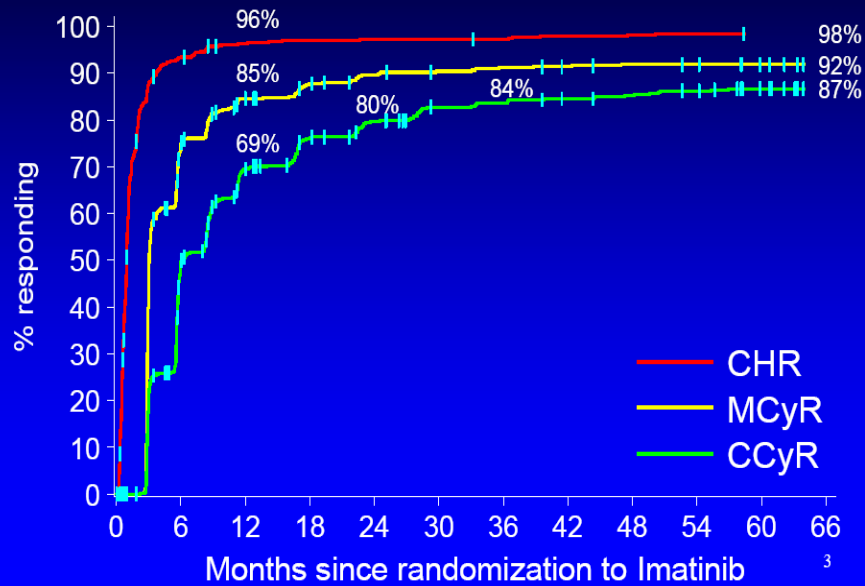
LA ELIMINACIÓN PRECOZ DE LA CÉLULA MADRE QUIESCENTE ES
ESENCIAL PARA EVITAR LA APARICIÓN DE MUTACIONES Y
PROBABLEMENTE PARA CURAR LA LMC.

SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA A GLIVEC.

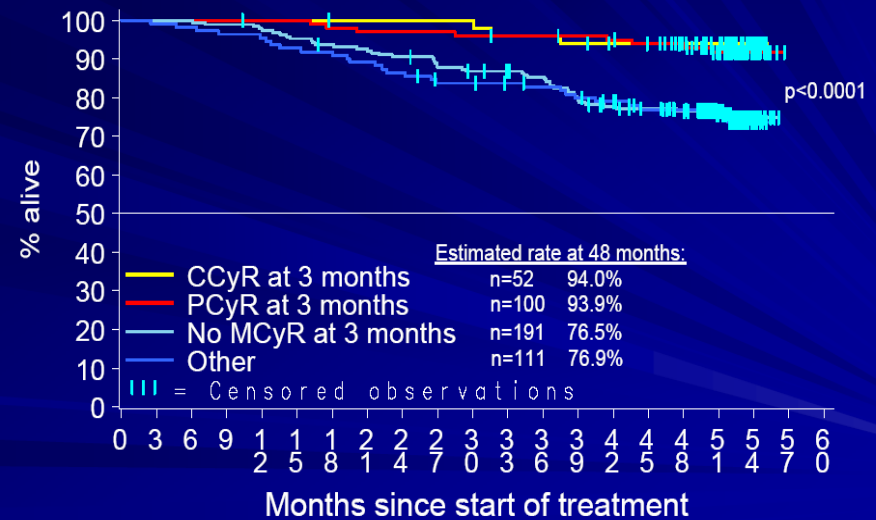


LA CITOGENÉTICA ES ESENCIAL. LOS PACIENTES CON RESPUESTA CITOGENÉTICA MAYOR/COMPLETA PRESENTAN MEJOR SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN.

Cumulative Best Response at 12 and 60 months on First-line Imatinib



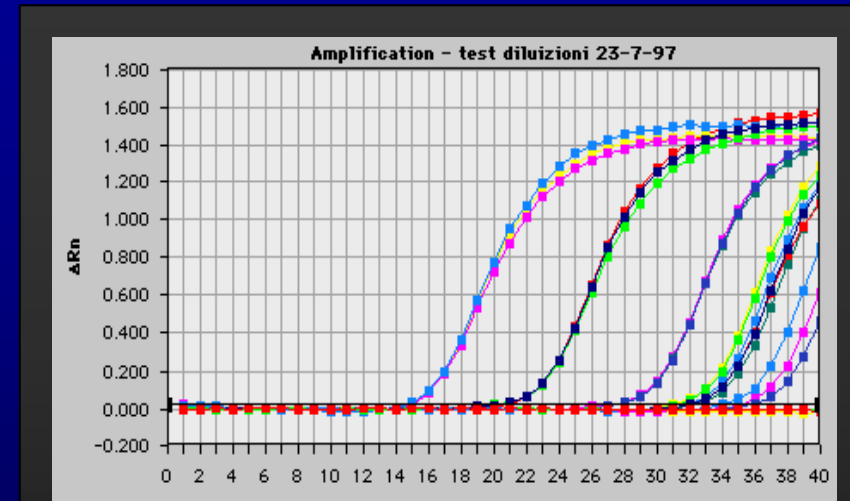
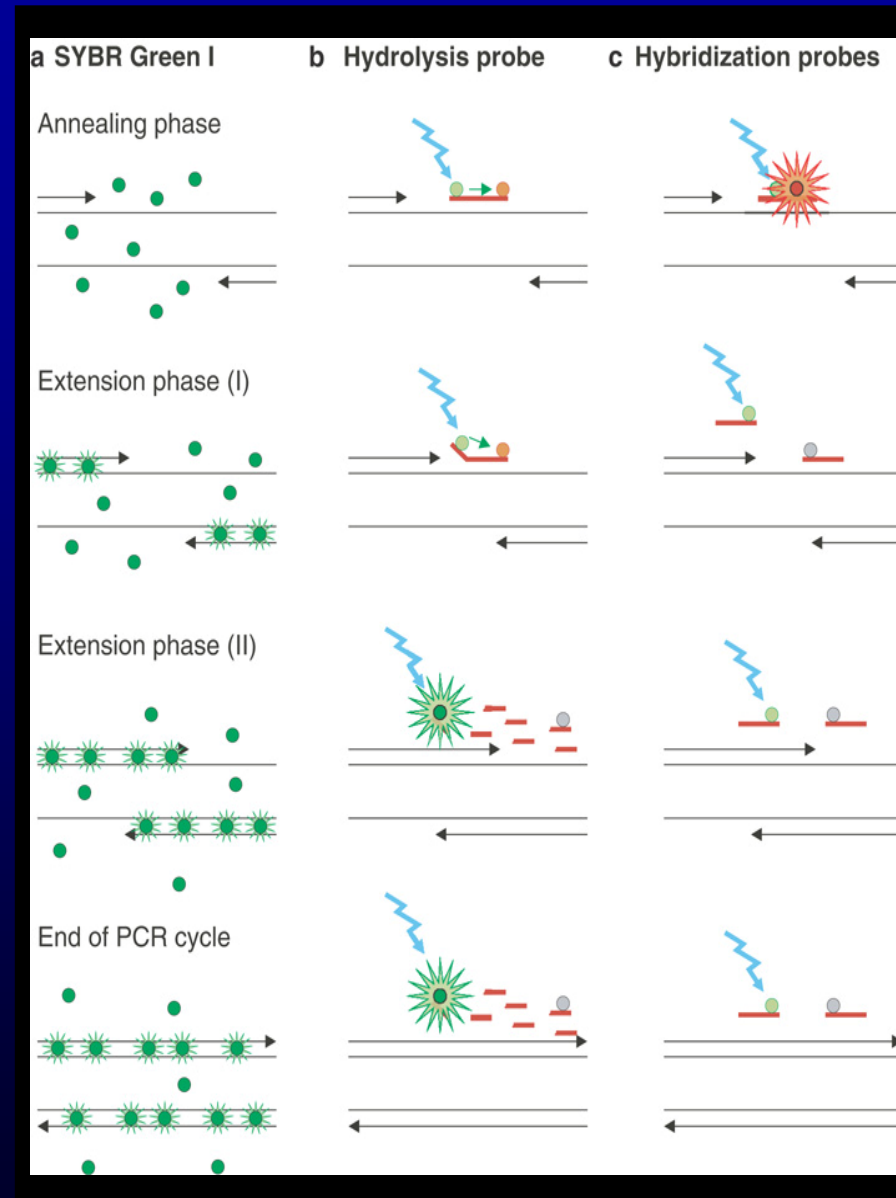
Overall survival at 48 months – CML late CP



MCyR = CCyR + PCyR

Silver et al, ASH 2004

SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA A GLIVEC.

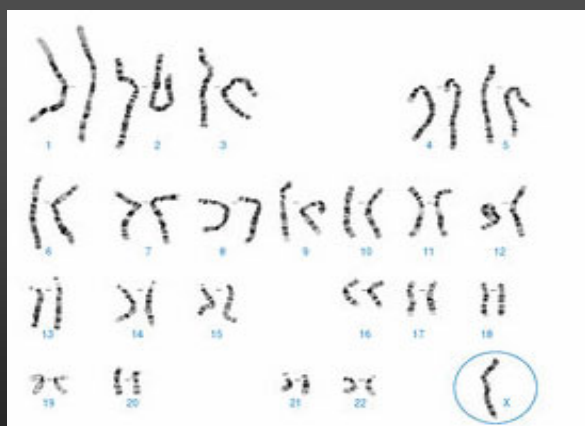


CONSEGUIDA LA REMISIÓN
CITOGENÉTICA, EL MÉTODO DE
ELECCIÓN PARA EL SEGUIMIENTO
ES LA **PCR CUANTITATIVA EN**
"TIEMPO REAL".

SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA A GLIVEC.

AUNQUE EL SEGUIMIENTO PUEDE HACERSE EN SP, ES RECOMENDABLE UN ASPIRADO CADA 6/12 MESES PARA EVALUAR EVOLUCIÓN CLONAL EN LA **CLONA Ph NEGATIVA**.

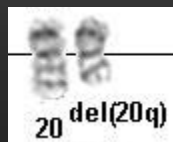
APARECE EN EL 7-11% DE PACIENTES TRAS UNA MEDIANA DE 7-18 MESES DE TRATAMIENTO TANTO CON **IMATINIB** COMO CON LOS **NUEVOS INHIBIDORES**.



PÉRDIDA Cr Y

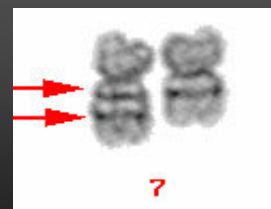


TRISOMÍA 8



DEL 20q

LA MAYORÍA TRANSITORIAS Y SIN SIGNOS DE MIELODISEPLASIA.
NO IMPACTO ADVERSO SOBRE LA SLP Y SG (> 4 años seguimiento).

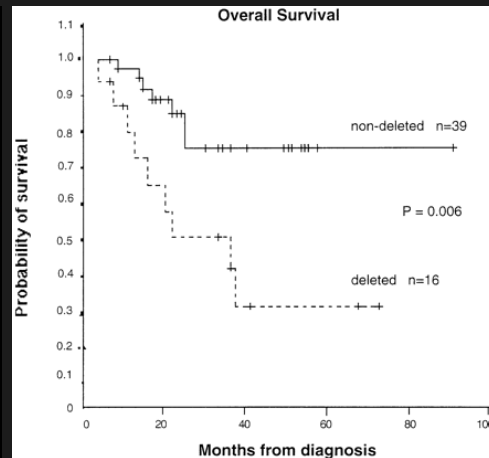
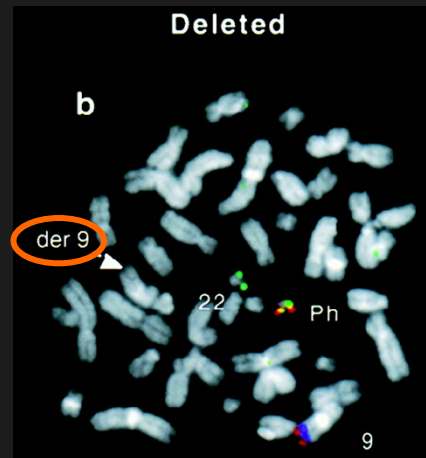


DELECIÓN 7q

PUEDE INDICAR LA APARICIÓN DE UN NUEVO CLON LEUCÉMICO.
ALTA PROBABILIDAD DE LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA.

CONTROL ESTRECHO DEL PACIENTE

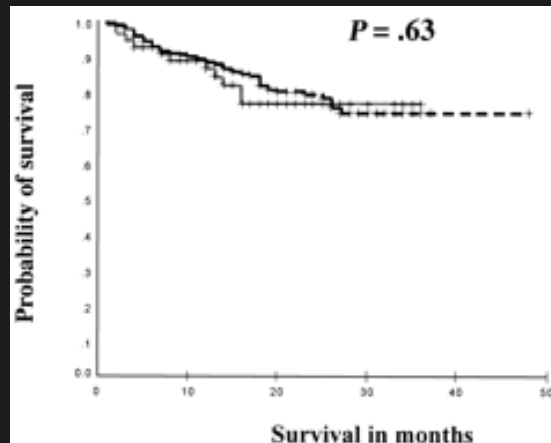
SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA A GLIVEC.



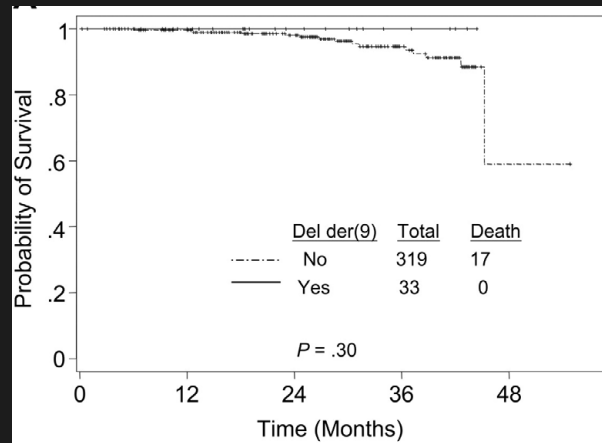
Warnings
 High risk
 Del9q+
 ACA in Ph+ cells

LA DEL9q+ ESTABLECÍA UN GRUPO DE MAL PRONÓSTICO EN LA ERA PRE-IMATINIB

Sinclair et al. Blood 2000.



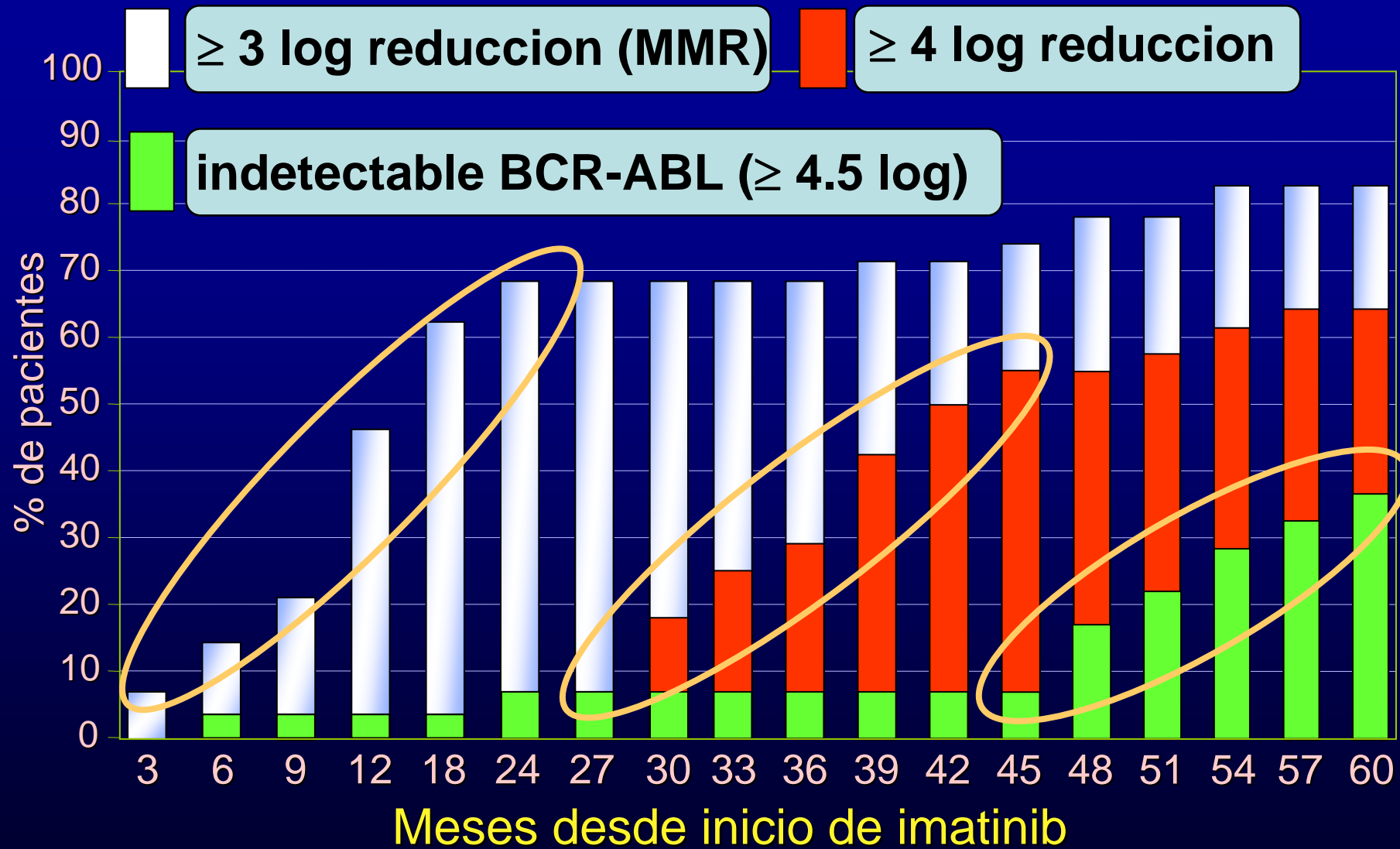
Huntly et al. Blood 2003.



Quintas-Cardama et al. Blood 2005.
 Castagnetti et al. ASH 2006. Abstract 2112.
 Corm et al. ASH 2006. Abstract 2113.

LA DEL9q+ NO PARECE TENER VALOR PRONÓSTICO EN LA ERA DEL IMATINIB

IMATINIB - RESPUESTA MOLECULAR.

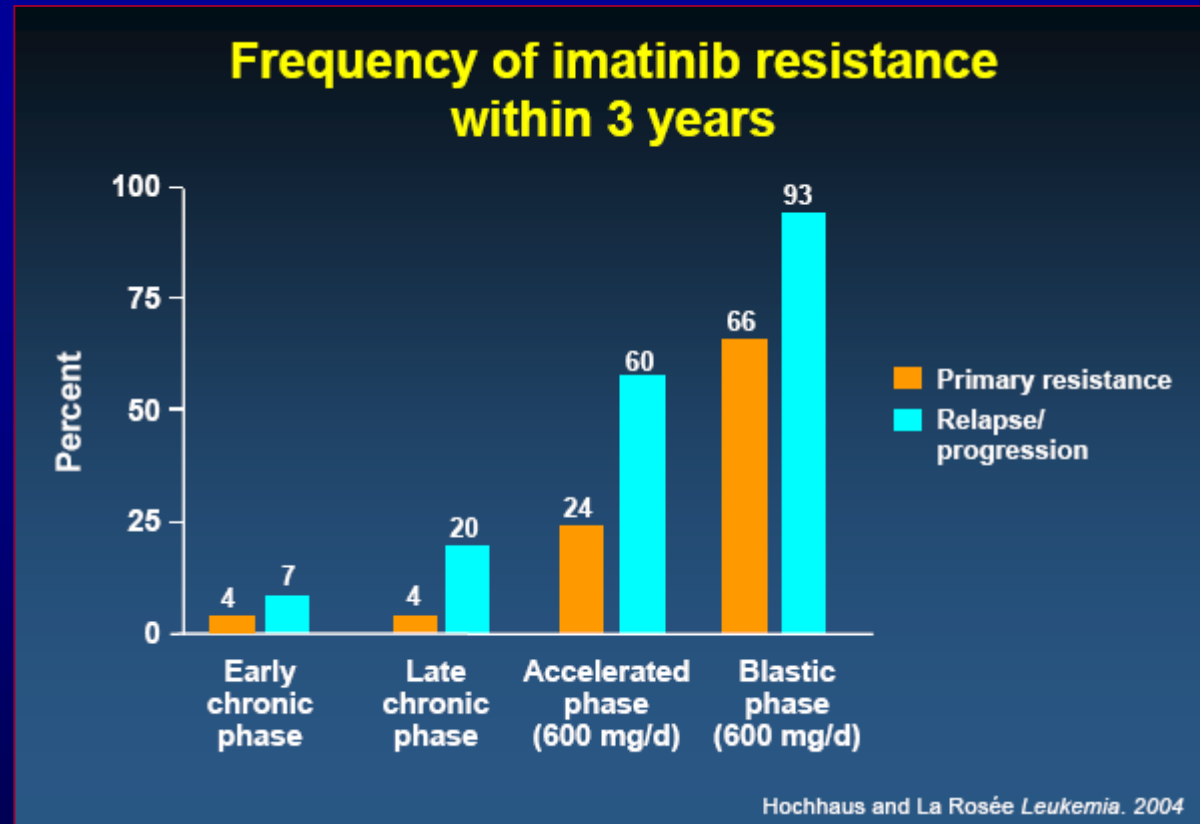


SEGUIMIENTO DE LA RESPUESTA A GLIVEC.



IMATINIB - RESISTENCIAS PRIMARIAS.

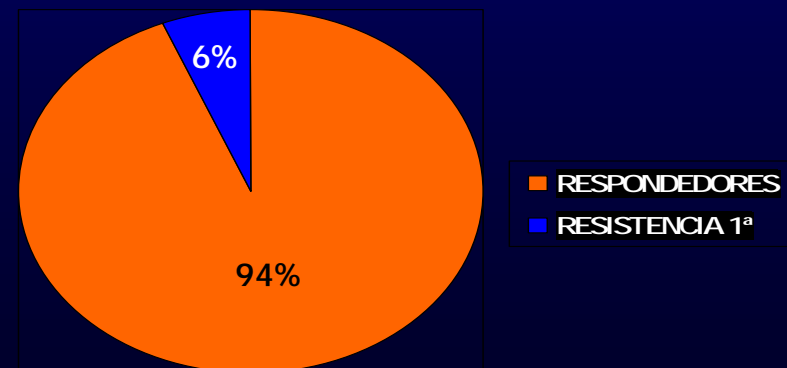
Time	Failure
Dx	-
3 mos	No HR
6 mos	< CHR No CR
12 mos	< PCR
18 mos	< CCR



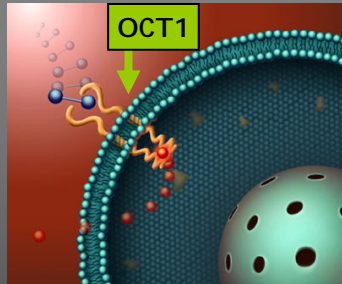
H. Carlos Haya (Málaga) y R. Sofía (Córdoba)

Total de 62 LMC-FC precoz. Imatinib 1ª línea

A Jimenez-Velasco & J Roman-Gomez, datos 2006.



IMATINIB - RESISTENCIAS PRIMARIAS.



hOCT 1 and resistance to imatinib

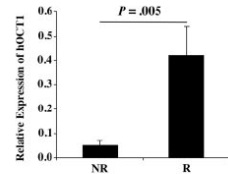


Figure 1. The pre-imatinib *hOCT1* expression level in nonresponders (NRs) and responders (Rs).

Crossman et al. Blood 2005

Wang et al. ASH 2006. Abstract 2145

Log Reduction BCR-ABL based on OCT-1 Activity

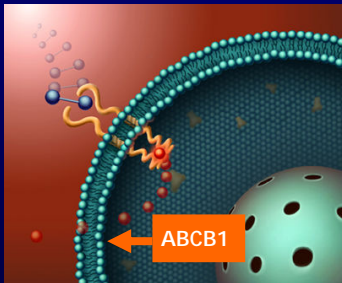
Months	6M	12M	18M	24M
Low OCT-1 Activity n=19	1.9	2.4	2.6	2.5
High OCT-1 Activity n=23	2.07	2.9	3.6	3.8
p value	0.05	0.05	0.003	0.007

Low OCT-1 Activity

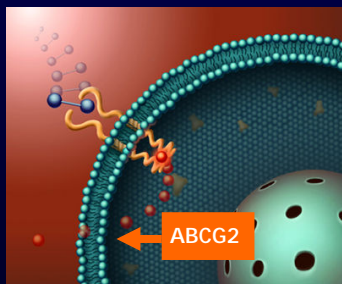
<600mg n=10	1.4	1.7	1.7	2.4
600mg n=9	2.7	2.6	2.9	3.6
p value	0.01	0.023	0.046	0.042

White et al. ASH 2006. Abstract 738

SI EXISTE BAJA ACTIVIDAD DE OCT-1 ES NECESARIO AUMENTAR LA DOSIS PARA CONSEGUIR UNA REDUCCIÓN DE BCR-ABL EQUIPARABLE A LOS QUE TIENEN ACTIVIDAD ALTA O NORMAL DE OCT-1



- ✓ SOBRE-EXPRESIÓN EN LÍNEAS RESISTENTES A IMATINIB (Mahon et al. Blood 2003)
- ✓ SU TRANSFECCIÓN A LÍNEAS ORIGINA RESISTENCIA (Mahon et al, Blood 2003)
- ✓ DEMOSTRADO EN FASES AVANZADAS Y LAL Ph+ (Illmer et al, Leukemia 2004)
- ✓ NO PARECE RELACIONADO CON LA RESPUESTA INICIAL DEL PACIENTE (Wang et al. ASH 2006. Abstract 2145)
- ✓ LA SOBRE-EXPRESION FAVORECE LA PÉRDIDA DE RESPUESTA/MUTACIONES (White et al. ASH 2006. Abst 2144)



- ✓ IMATINIB ES UN INHIBIDOR Y NO SUSTRATO DE ABCG2 (Jordanides et al. Blood 2006)
- ✓ NO PARECE RELACIONADO CON LA RESPUESTA INICIAL DEL PACIENTE (Wang et al. ASH 2006. Abstract 2145)

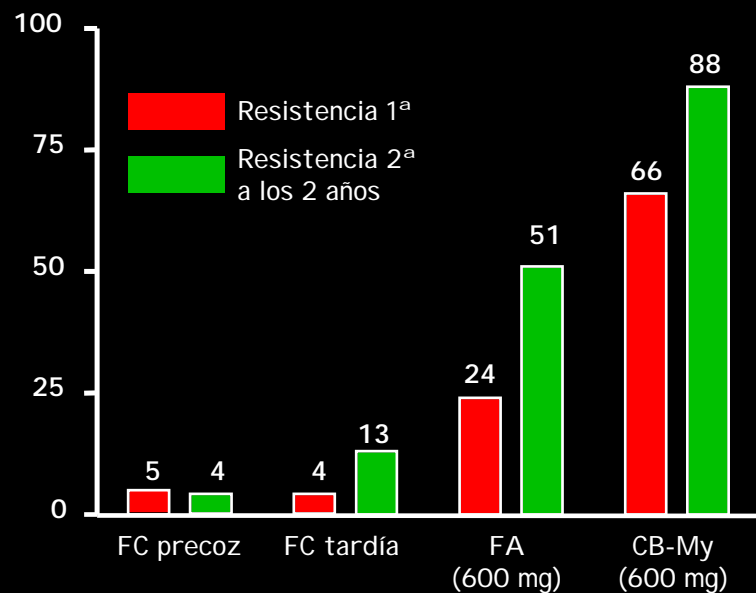
IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.

Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia:
recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet

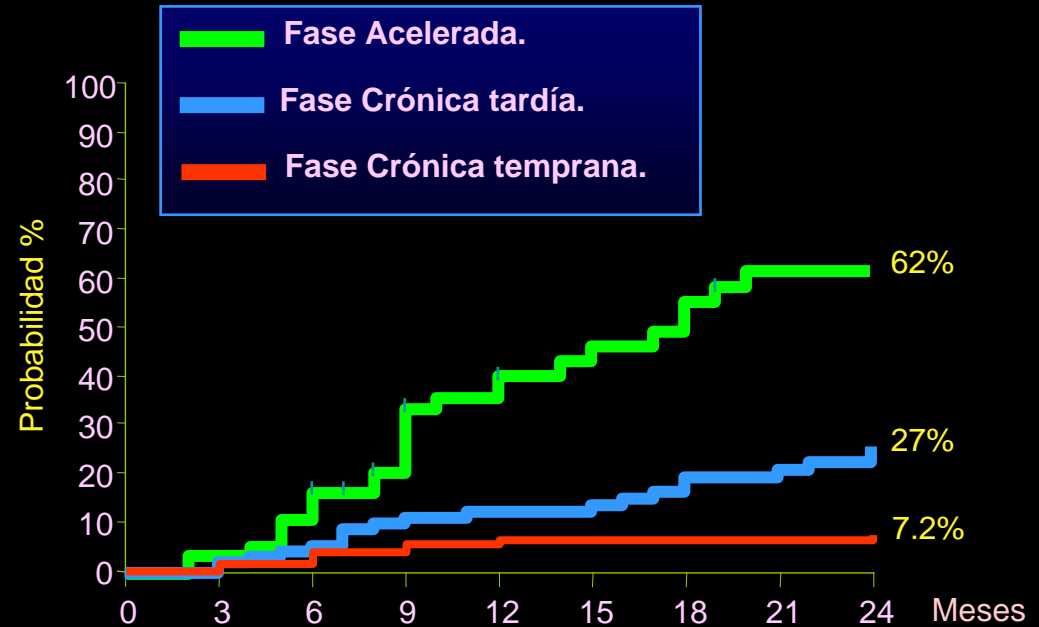
BLOOD, 15 SEPTEMBER 2006 • VOLUME 108, NUMBER 6

Anytime Loss of CHR*, loss of CCgR†, mutation‡

*To be confirmed on 2 occasions unless associated with progression to AP/BC.
†To be confirmed on 2 occasions, unless associated with CHR loss or progression to AP/BC.
‡High level of insensitivity to IM.



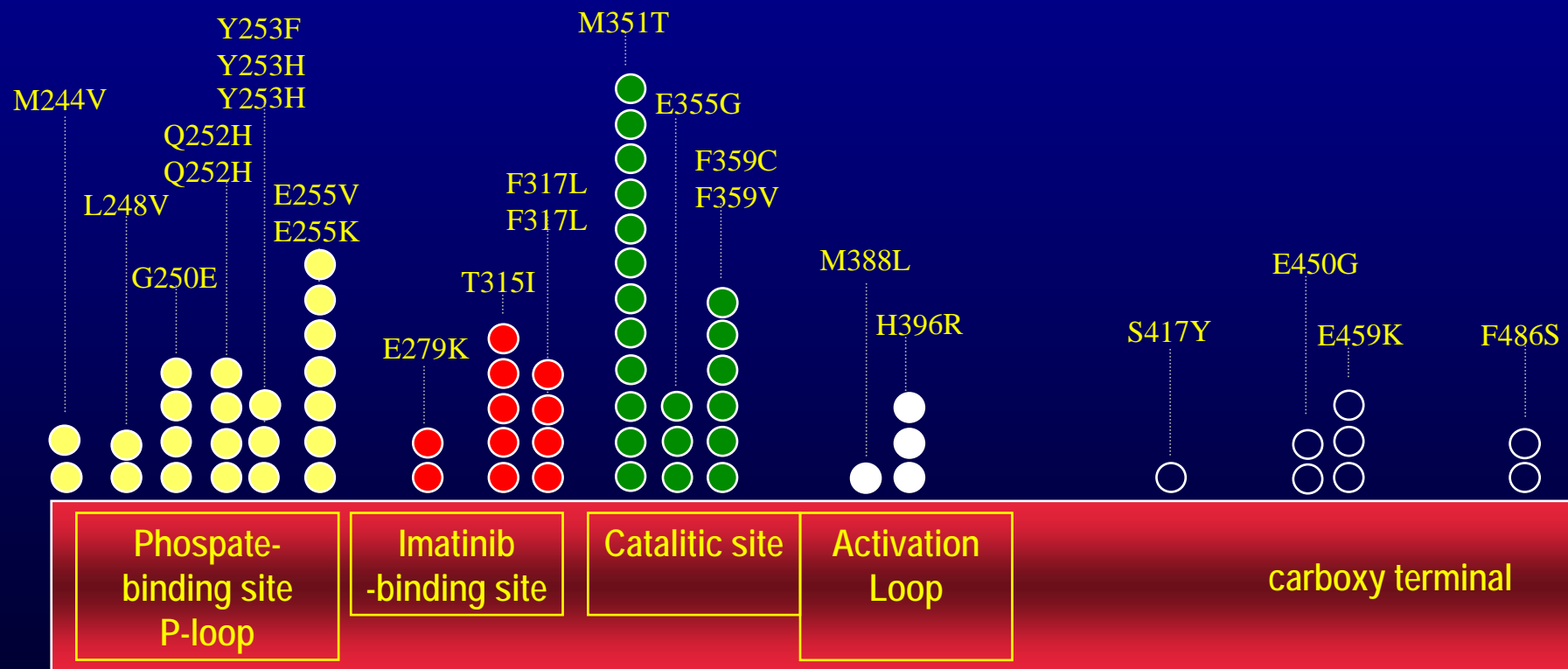
Cortesía de Rege Cambrin and G. Saglio (2006).



Cortesía de T. Hughes (2006).

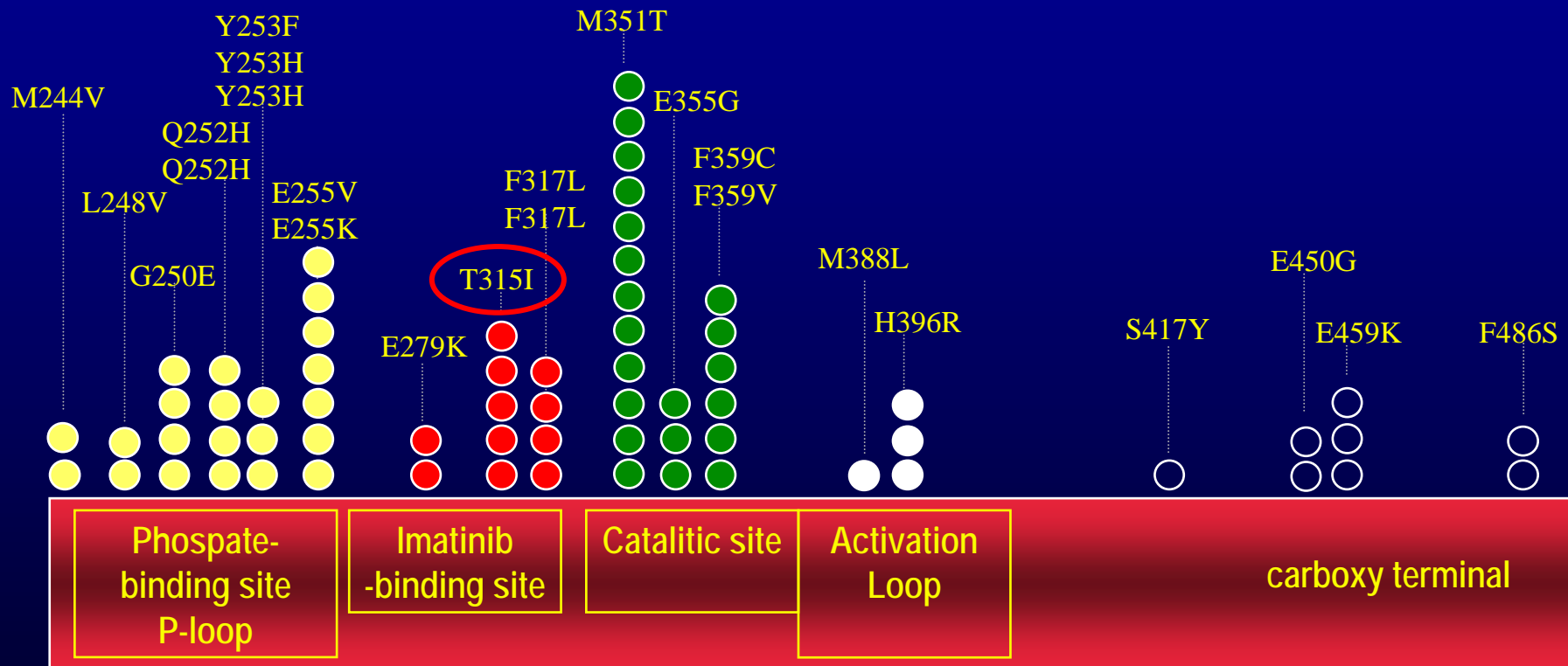
IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.

LAS MUTACIONES EN EL DOMINIO ABL CINASA CONSTITUYEN LA CAUSA MAS FRECUENTE DE PERDIDA DE RESPUESTA Y RESISTENCIA AL IMATINIB



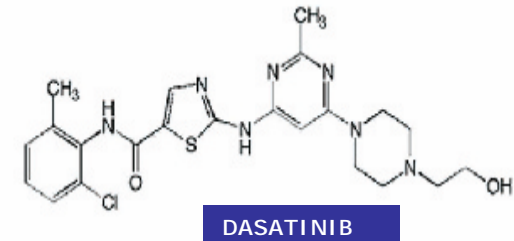
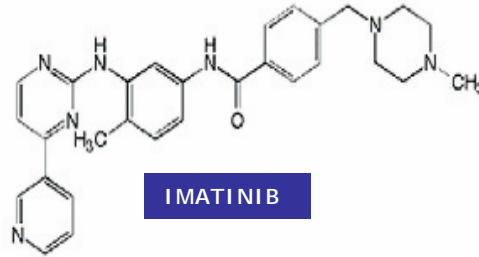
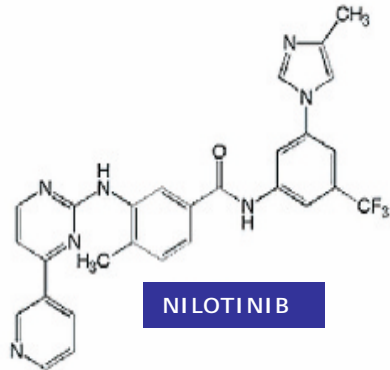
IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.

MUTACION T315I

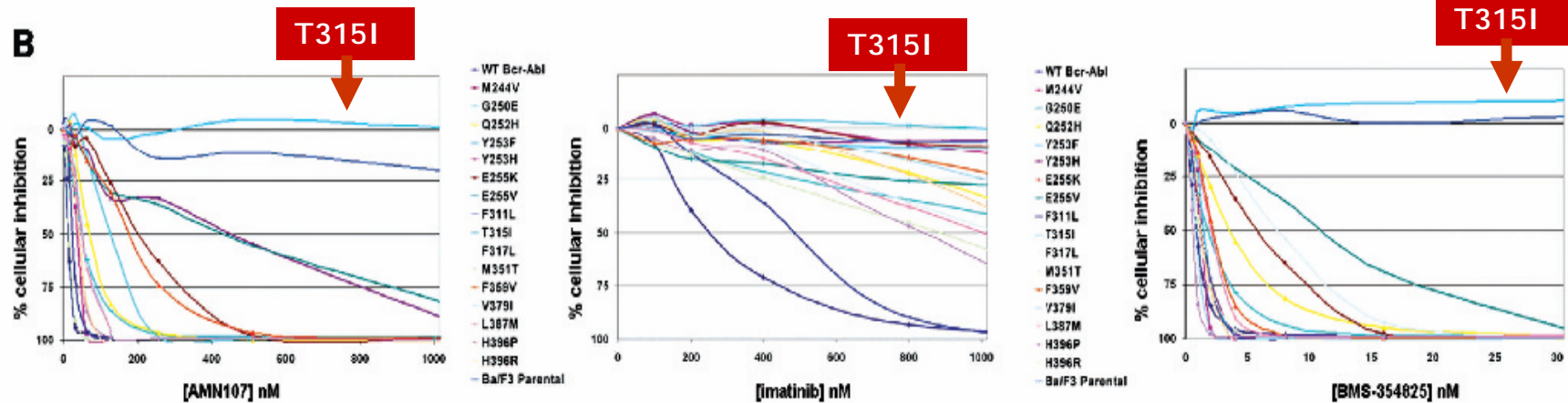


IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.

A

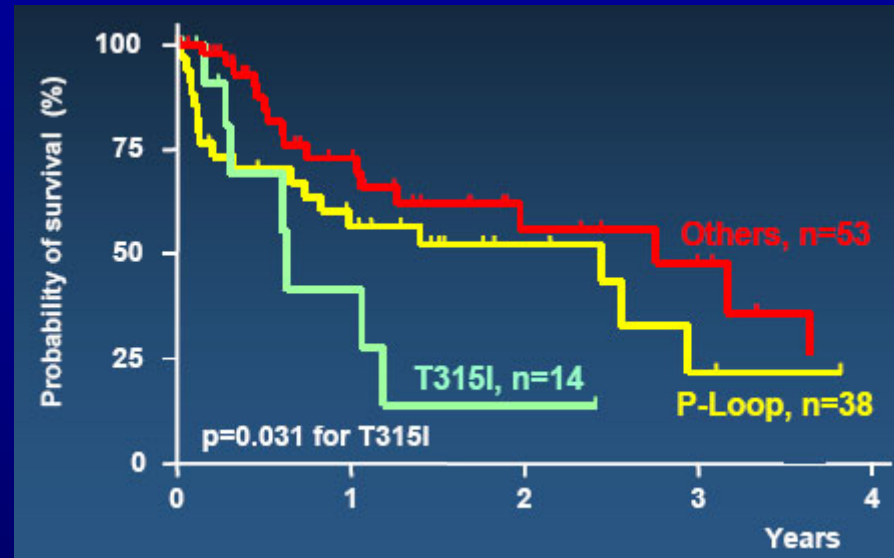


B



LA MUTACIÓN T315I OCASIONA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON TODOS LOS INHIBIDORES EMPLEADOS ACTUALMENTE EN LA PRACTICA CLINICA (IMATINIB, NILOTINIB Y DASATINIB).

IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.



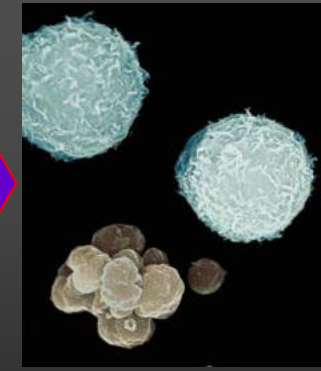
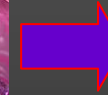
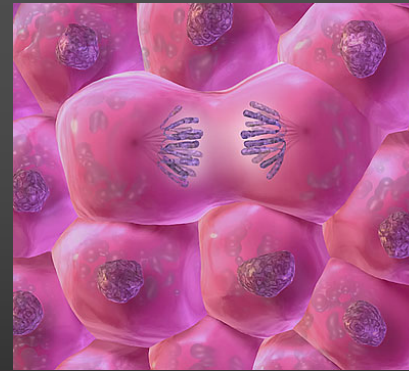
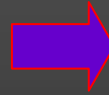
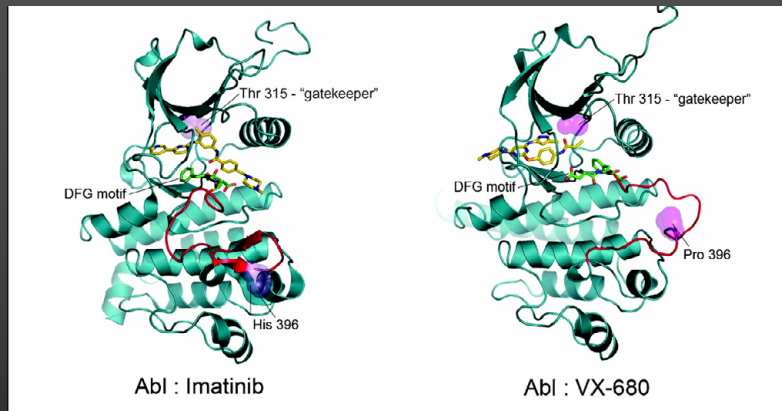
Mueller et al. 2006

MUTACIÓN T315I PAPEL CLÍNICO CONTROVERTIDO

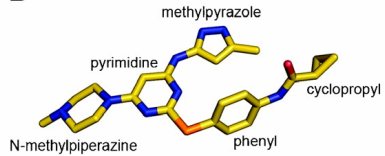
LA SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES NO PARECE TAN DESFAVORABLE COMO PREVIAMENTE ESTABA DESCRITO, NO EXISTIENDO DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA COMPARADA CON LAS DE OTRAS MUTACIONES.

Jabbour et al. ASH 2006. Abstract 2189.
Nicolini et al. ASH 2006. Abstract 2190.

IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.

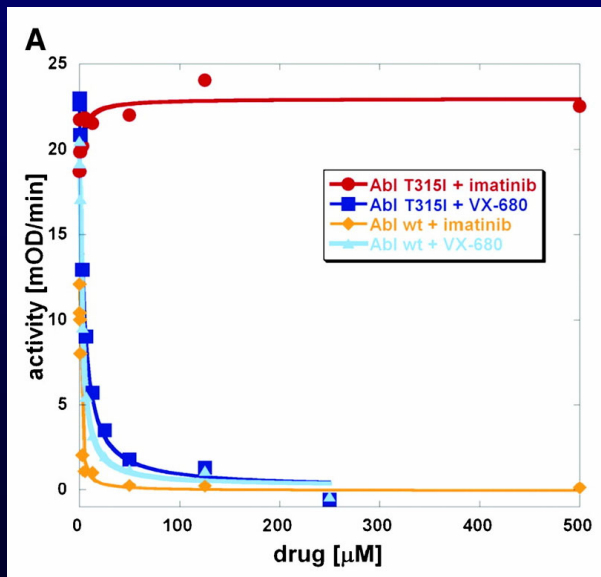


B



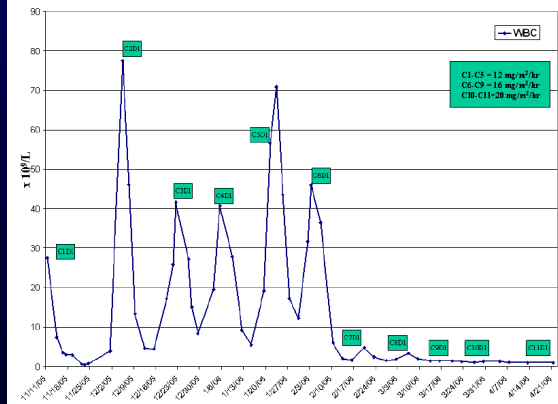
MK-0457 (VX-680) ES UN INHIBIDOR MULTICINASA (AURORA, FLT3, JAK2)

ORIGINA MITOSIS ABERRANTES Y MUERTE POR APOPTOSIS.



MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation

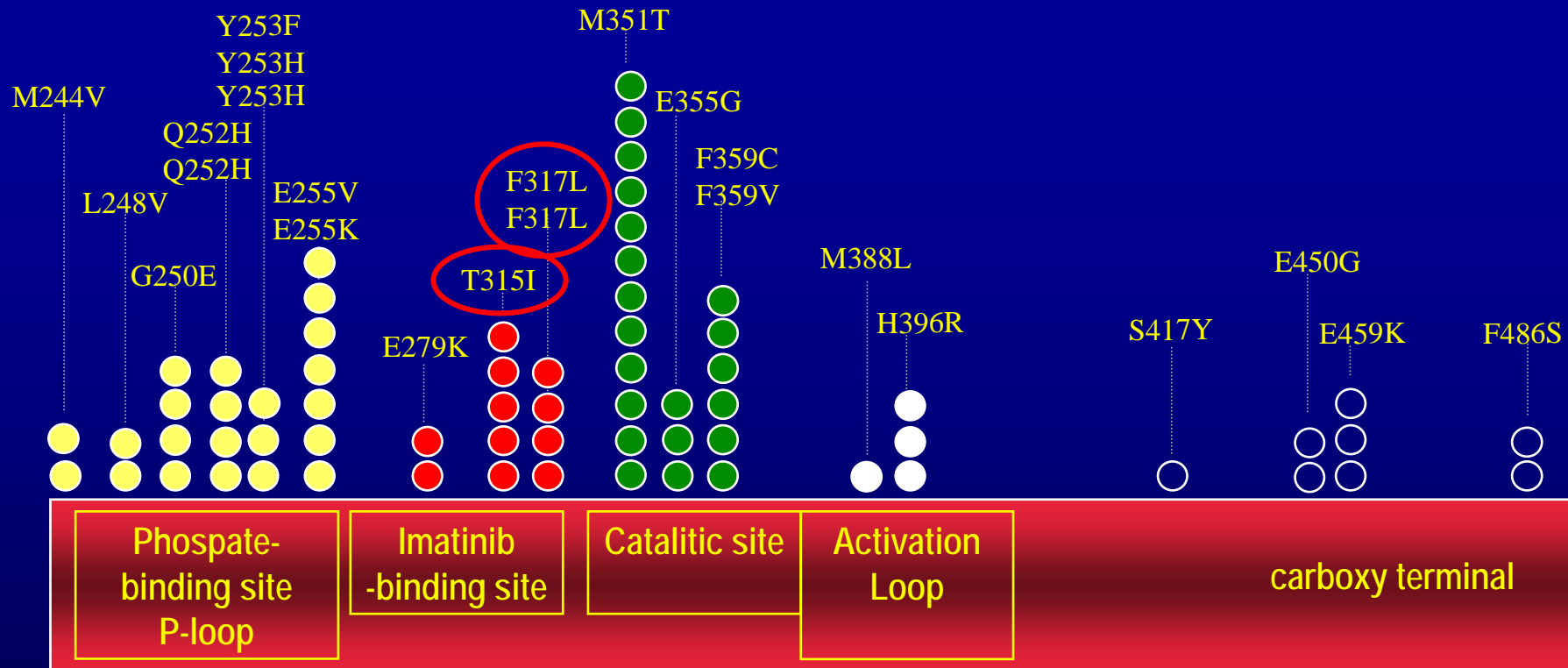
Francis Giles,¹ Jorge Cortes,¹ Dan Jones,¹ Donald Bergstrom,² Hagop Kantarjian,¹ Steven J. Freedman²



TIENE ACTIVIDAD *IN VITRO* E *IN VIVO* FRENTE A BCR-ABL CON MUTACIÓN T315I

Giles et al. ASH 2006. Abstract 163.
Giles et al. ASH 2006. Abstract 253.
Bergstrom et al. ASH 2006. Abstract 637.
Tibes et al. ASH 2006. Abstract 1362.
Pollard et al. ASH 2006. Abstract 1368.
Shah et al. ASH 2006. Abstract 2175.

DASATINI B - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.



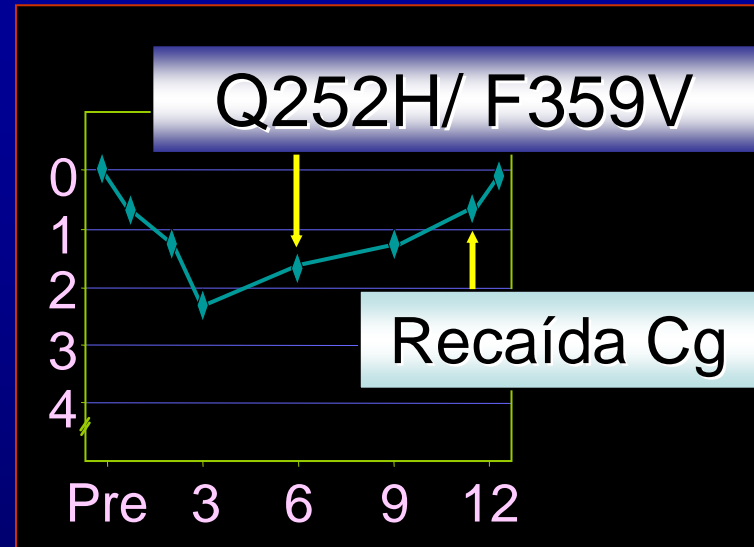
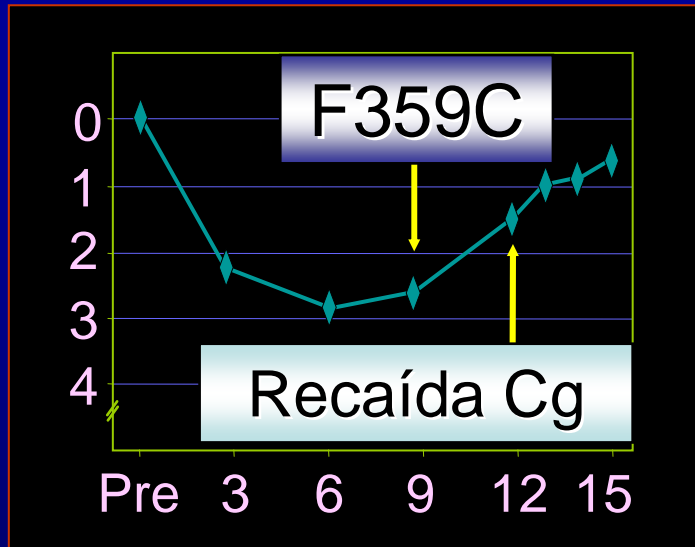
Acquired resistance						
9	CP	WT	CHR	minor	15	T315I
10	CML/lyBC	G250E	NEL	none	8	F317L
11	CML/lyBC	Y253H	CHR	complete	9	T315I
12	CML/lyBC	WT	CHR	complete	4	T315I
13	CML/lyBC	E255K	CHR	none	3	E255K, T315I
14	CML/lyBC	D276G	CHR	complete	7	T315I
15	CML/lyBC	WT	CHR	partial	9	F317L
16	Ph+ ALL	E255K	CHR	NE	4	T315I
17	Ph+ ALL	Y253H	CHR	complete	13	T315A, F317L, D276G
18	Ph+ ALL	M351T	CHR	complete	13	M351T, F317L
19	Ph+ ALL	WT	CHR	complete	6	F317I
20	Ph+ ALL	WT	CHR	complete	4	K356R

DASATINI B SELECCIONA CLONES MUTADOS EN LOS RESIDUOS 315-317, PERDIENDO LA RESPUESTA AL FÁRMACO.

UN SOLO FÁRMACO DIFÍCILMENTE PODRÁ CONTROLAR LAS FASES AVANZADAS DE LA ENFERMEDAD.

Soverini et al. ASH 2006. Abstract 836.
Muller et al. ASH 2006. Abstract 748.
Shah et al. ASH 2006. Abstract 751.

IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.



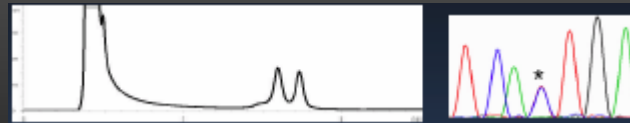
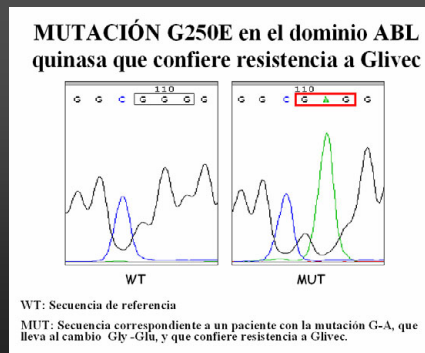
¿ QUE INCREMENTO DE BCR-ABL ES NECESARIO PARA INICIAR ESTUDIO DE MUTACIONES ?

PREGUNTA TODAVÍA ABIERTA

- ✓ INCREMENTO AL DOBLE DE BCR-ABL (Branford et al, Blood 2004).
- ✓ ELEVACIONES CONSECUTIVAS DE BCR-ABL (Wang et al, Haematologica 2006).
- ✓ INCREMENTO DE 5 VECES (0.5 LOG) EN BCR-ABL (Press et al, ASH 2006. Abstract 2152).
- ✓ INCREMENTO DE 10 VECES (1 LOG) EN BCR-ABL (Grupo Español Biología Molecular, 2006).

IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.

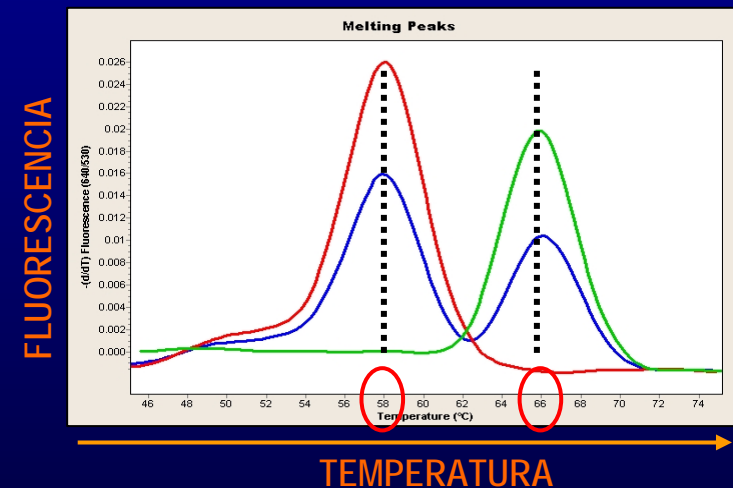
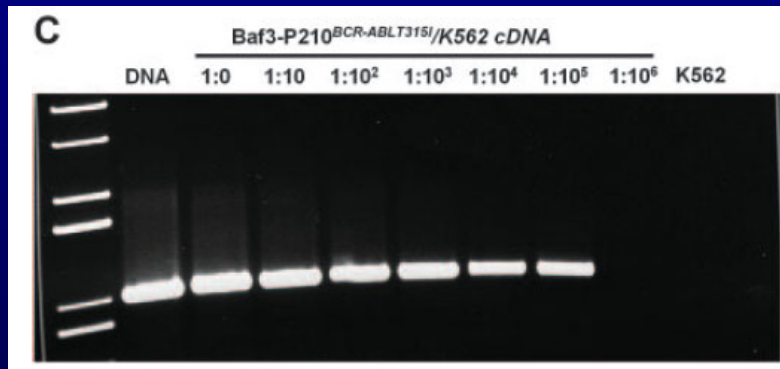
	Secuenciación	HPLC
Sensibilidad	25-40%	0.1-10%
Screening	SI	SI
Laboriosa	+++	++
Ventajas	Screening	Screening
Desventajas	Poca sensib.	Instrumentacion



- ✓ PERMITE LA DETECCIÓN DE UN AMPLIO NUMERO DE MUTACIONES EN UN NIVEL DE SENSIBILIDAD CLÍNICAMENTE RELEVANTE.
- ✓ MUY LABORIOSAS Y NECESITAN INSTRUMENTACIÓN ESPECIAL.

IMATINIB - RESISTENCIAS ADQUIRIDAS.

	ASO-PCR	MELTING
Sensibilidad	0.1-0.001%	5-10%
Screening	NO	NO
Laboriosa	++	+
Ventajas	Sensibilidad	Rapidez-Sensibilidad
Desventajas	No screening	No screening



- ✓ FALSOS POSITIVOS.
- ✓ DETECCIÓN DE MUTACIONES A NIVELES MUY BAJOS QUE NO SON CLINICAMENTE RELEVANTES.

Heinrich et al, ASH 2006. Abstract 2334.
Jimenez-Velasco et al, 2007 (Manuscrito en preparación).

NUEVOS FÁRMACOS PARA LA LMC.

IMATINIB

STANDARD-ALTA DOSIS.

COMPETIDORES DEL ATP CON
MECANISMO DIFERENTE AL STI.
FAMILIA PYRIDOLPIRIMIDINA
NILOTINIB

INHIBIDORES DUALES
CINASAS ABL SCR
DASATINIB, INNO-406

FÁRMACOS QUE IMPIDEN LA
ACTIVACIÓN DE RAS.

INHIB. FARNESYLTRANSFERASA.
BMS 214662

INHIBIDORES DE CAPERONAS.

IPI-504

INHIBIDORES AURORA CINASA

MK-0457, VE-465

BH3 MIMÉTICOS.

ABT-737

INHIBIDORES VIA WNT.

MCC-001

INHIBIDORES DEACETILASAS DE
HISTONAS.

VORINOSTAT

- ✓ SON MÁS POTENTES QUE IMATINIB.
- ✓ POTENCIAN LA ACCIÓN DE IMATINIB.
- ✓ SON EFICACES FRENTE A RESISTENCIAS.
- ✓ POCA ACCIÓN SOBRE LA CELULA QUIESCENTE.

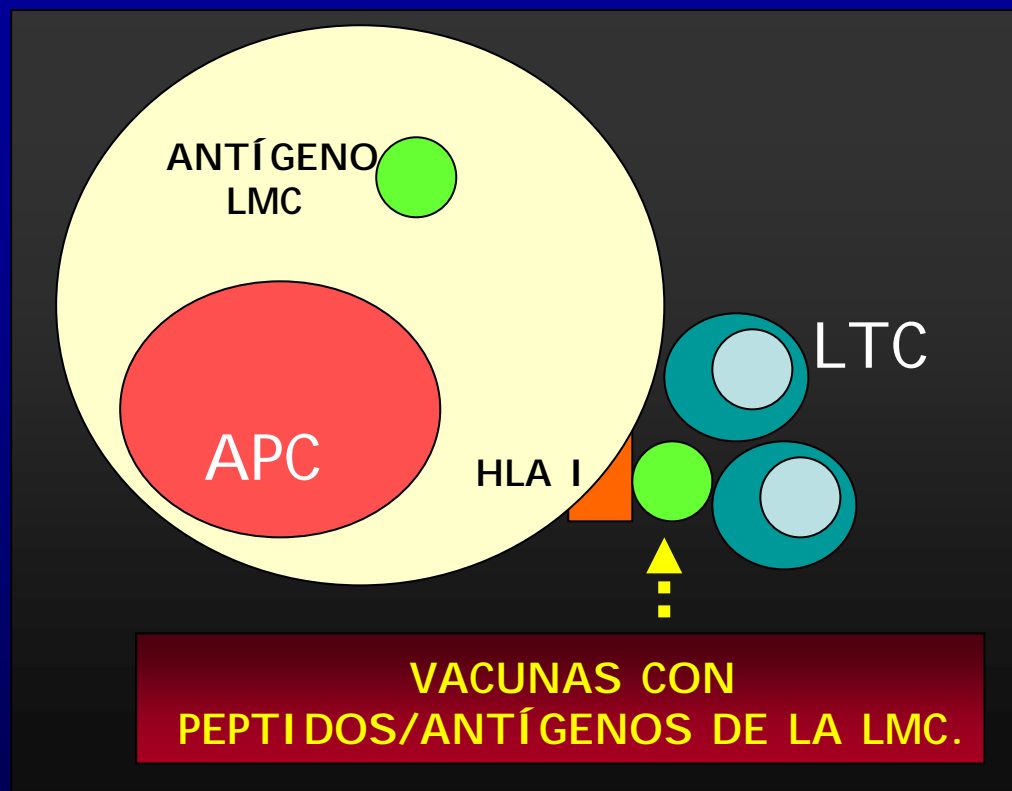


¿ EFICAZ FRENTE A CELULAS MADRES QUIESCENTES ?

LA COMBINACIÓN DE UN INHIBIDOR POTENTE Y DE UN
INHIBIDOR EFICAZ FRENTE A LA CÉLULA MÁS PRIMITIVA
PODRÍA CURAR LA LMC.

Kavalerchik et al. ASH 2006. Abstract 238.
Tauchi et al. ASH 2006. Abstract 1358.
Aoki et al. ASH 2006. Abstract 2143.
Kretzner et al. ASH 2006. Abstract 2165.
Kuroda et al. ASH 2006. Abstract 2178.
Peng et al. ASH 2006. Abstract 2183.

VACUNACION PARA LA LMC.



VACUNA CON PEPTIDOS B3A2/B2A2

VACUNA CON ANTÍGENOS DE LINEA K562

VACUNA CON PEPTIDOS DE LA PROTEINA DE SHOCK AG-858

VACUNACIÓN CON ANTÍGENOS LMC, CREANDO UNA RESPUESTA CITOTÓXICA T QUE ELIMINA ENFERMEDAD RESIDUAL POST-TTO. EFICACES EN ENSAYOS CUANDO LA MASA TUMORAL ES BAJA.