

Colección

Temas Maestros

Serie

Leucemia

Indice General

Dirección, Fuentes Científicas.....	3
Artículos Originales	
A - Aspectos Genéticos de la Leucemia Linfocítica Crónica	
<i>Viggo Jønsson, Oslo, Noruega</i>	4
Reseñas distinguidas	
1 - Leucemia Mieloide Crónica en la Era de los Inhibidores de la Tirosina Quinasa: ¿Cuál es el “Mejor” Tratamiento?	
<i>Current Oncology Reports</i>	6
2 - Estudio de Fase III, Aleatorizado, Abierto, de 400 mg contra 800 mg de Imatinib Diario en Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica de Reciente Diagnóstico y sin Tratamiento Previo, con Criterios de Valoración Moleculares...	
<i>Journal of Clinical Oncology</i>	9
3 - Daunorrubicina en Altas Dosis para la Leucemia Mieloide Aguda en Sujetos de Edad Avanzada	
<i>New England Journal of Medicine</i>	11
4 - Nilotinib Comparado con Imatinib para la Leucemia Mieloide Crónica de Reciente Diagnóstico	
<i>New England Journal of Medicine</i>	12
5 - Interacciones Farmacológicas con los Inhibidores de la Tirosina Quinasa Imatinib, Dasatinib y Nilotinib	
<i>Blood</i>	14
6 - Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda en Adultos: Recomendaciones de un Panel Internacional de Expertos, en Nombre de la <i>European LeukemiaNet</i>	
<i>Blood</i>	15
7 - Estudio de Fase II con Clofarabina como Monoterapia en Adultos de Edad Avanzada con Leucemia Mieloide Aguda y Factores Pronósticos Desfavorables sin Tratamiento Previo	
<i>Journal of Clinical Oncology</i>	19
8 - El Rituximab Asociado con Fludarabina y Ciclofosfamida es Util para Pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica Previamente Tratados	
<i>Journal of Clinical Oncology</i>	21
Novedades distinguidas	
9 - Selección de Pacientes Candidatos al Trasplante Alogénico por Leucemia Mieloide Crónica	
<i>Blood</i>	23
10 - Utilidad del Control Molecular y del Análisis de las Mutaciones de los Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Quinasa	
<i>European Journal of Haematology</i>	24
11 - Evalúan la Eficacia del Tratamiento Secuencial con Inhibidores de la Tirosina Quinasa en la Leucemia Mieloide Crónica	
<i>Cancer</i>	25
12 - El Uso de Inhibidores de Tirosina Quinasa como Tercera Línea de Tratamiento en la Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica	
<i>Blood</i>	26
Eventos recomendados.....	28
Contacto Directo.....	29
Autoevaluaciones de Lectura.....	30





Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

Director Editorial
Dr. Marcelo Corti

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa †, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi †, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Díez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas †, Juan Gagliardi, Jorge García Badaracco †, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Silvia Jovtis †, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky †, Jorge A. Pilheu †, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer
Avda. Belgrano 430, (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite.

Hecho el depósito que establece la ley
N° 11723. Los textos que en esta publicación
se editan expresan la opinión de sus firmantes
o de los autores que han redactado los
artículos originales. Trabajos Distinguidos/
Trabajos Destacados y Temas Maestros son
marcas y procedimientos internacionales
registrados por la Sociedad Iberoamericana
de Información Científica. Prohibida la
reproducción total o parcial por cualquier
medio sin previa autorización por escrito de
la Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC).



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Colección

Temas Maestros

Serie

Leucemia

Dirección Científica
Santiago Pavlovsky †

Dirección Ejecutiva
Isolda Fernández



Dr. Santiago
Pavlovsky

Santiago Pavlovsky, prestigioso investigador y especialista reconocido en el país y en el mundo entero, director científico de la Fundación Argentina contra la Leucemia (FUNDALEU) y miembro asesor de International Network for Cancer Treatment and Research (Bélgica) falleció el pasado 20 de septiembre a los 69 años. La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) lamenta profundamente su desaparición física. Con SIIC el vínculo fue siempre tan estrecho como prolífico: miembro del Consejo Editorial de Salud(i)Ciencia, del Programa de Educación Médica Continua de SIIC (PEMC-SIIC) y del Comité de Expertos de Oncología desde sus inicios. Fue autor de innumerables artículos originales escritos especialmente para Salud(i)Ciencia, entre otras publicaciones de nuestra editorial. Ha sido director científico de Trabajos Distinguidos serie Hematología desde 2009 y Temas Maestros serie Leucemia, lanzada este 2010. Su último trabajo escrito especialmente para SIIC, "Evaluación clínica, pronóstico y terapéutica del linfoma de Hodgkin del adulto", fue incluido en la edición especial de Salud(i)Ciencia 18(1):755-759, 2010. El recuerdo de su trayectoria, capacidad, rectitud y compromiso con la medicina y la salud argentina y mundial quedarán eternamente esculpidos en la historia de SIIC y, por supuesto, en la medicina nacional a la que tanto contribuyó a enaltecer.

Rafael Bernal Castro
Presidente

Fuentes Científicas

AAcupuncture & Electro-Therapeutics Research	Headache	Kallaway
American College of Neuropsychopharmacology	Health and Quality of Life Outcomes	Kaohsiung Journal of Medical Sciences
American Scientist	Health Physics	Laboratory Hematology
Anaemia Update (AWG)	Hematología	Lancet
Anais da Academia Brasileira de Ciências	Hematological Oncology	Leukemia
Annals of Internal Medicine	Hematology	Leukemia & Lymphoma
Annals of Saudi Medicine	Hematology Journal	Leukemia Research
Annual Review of Medicine	Hematology-Oncology Clinics of North America	Lymphology
Archives of Internal Medicine	Hipertensión	Medicina-Buenos Aires
Archives of Pathology & Laboratory Medicine	Hospital Medicine	Medicinal Research Reviews
Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization	Hypertension	New England Journal of Medicine
Artificial Intelligence in Medicine Assistants (JAAPA)	In Vivo	Palliative Medicine
Atención Primaria	Indian Journal of Medical Research	Platelets
Biotechnology	Indian Journal of Medical Sciences	Postgraduate Medical Journal
Blood	Indian Journal of Palliative Care	Promotion & Education
Blood Cells, Molecules & Diseases	International Journal of Clinical Practice	QJM
BMJ	Investigation	Revista Argentina de Medicina
Bone Marrow Transplantation	JAMA	Revista Brasileira de Medicina
British Journal of Clinical Practice (BJCP)	Jornal Brasileiro de Medicina	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
British Journal of Hospital Medicine	Journal of Clinical Hypertension	Revista de la Asociación Médica Argentina
British Medical Bulletin	Journal of Clinical Pathology	Revista de la Facultad de Medicina
Canadian Medical Association Journal	Journal of Cystic Fibrosis	Revista de Medicina Interna
Chest	Journal of Evidence-Based Social Work	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
Chinese Medical Journal	Journal of Experimental Medicine	Revista Médica de Rosario
Clinical Autonomic Research	Journal of General Physiology	Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro
Clinical Biomechanics	Journal of Internal Medicine	Salud(i)Ciencia
Clinical Immunology	Journal of International Medical Research	Santo Tomas Journal of Medicine
Clinical Immunology	Journal of Laboratory and Clinical Medicine	São Paulo Medical Journal
Clinical Medicine	Journal of Neuropathic Pain & Symptom Palliation	Saudi Medical Journal
Critical Care and Resuscitation	Journal of Postgraduate Medicine	Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory
Critical Care Medicine	Journal of Sexual Medicine	Sleep Medicine Reviews
Critical Reviews in Oncology Hematology	Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care	Social
Current Opinion in Biotechnology	Journal of the American Academy of Physician	Thrombosis Journal
Disease Management & Health Outcomes	Journal of the Formosan Medical Association	Thrombosis Research
European Journal of Pain	Journal of the Indian Medical Association	Tohoku Journal of Experimental Medicine
Folha Médica	Journal of the Royal Society of Medicine	Topics in Pain Management
Gaceta Médica de México		Trauma
Gender Medicine		Tropical Medicine and International Health
Haematologia		West Indian Medical Journal

Artículos originales

<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Aspectos Genéticos de la Leucemia Linfocítica Crónica

Viggo Jønsson

Corresponsal destacado de SIIC
Professor of Hematology and Senior Consultant, Department of Hematology, Aker University Hospital, University of Oslo, Noruega



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Tom Borge Johannessen

Head of The Norwegian Cancer Registry, Oslo, Noruega

Sven Ove Samuelsen

Assistant Professor, Biostatistical Department C, Mathematical Faculty, University of Oslo, Oslo, Noruega

Bernt Ly

Senior Scientific Advisor, The Norwegian Cancer Registry, Oslo, Noruega

Johannes E. Bock

Professor of Gynecology and Obstetrics and Senior Consultant, Department of Gynecology and Obstetrics, Rigshospitalet, University of Copenhagen, School of Medicine, Copenhagen, Dinamarca

Geir E. Tjønnfjord

Professor of Hematology and Senior Consultant, Department of Hematology, Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo, Noruega

Se ha demostrado que los defectos genéticos tienen gran importancia pronóstica en la leucemia linfocítica crónica (LLC), pero hasta ahora se conoce poco el gen o los genes de importancia patogénica. Algunos estudios de ligamiento amplio del genoma señalan el cromosoma 9,¹ pero por otra parte se sabe poco a pesar de haberse realizado una investigación intensa durante las últimas décadas. Se han descrito genes candidatos en el cáncer de mama, colon, pulmón y otras entidades importantes, pero no en la LLC. ¿Cuál es la causa? ¿Es necesario considerar la genética de la LLC desde un punto de vista especial? Muy probablemente, sí.

Al igual que todos los otros procesos malignos, la LLC es fundamentalmente un monoclon en expansión con un patrón de crecimiento singular causado por mutaciones adquiridas. La mutación primaria en esta tumorigénesis es la alteración genética predisponente, al parecer causal y hereditaria y, por lo tanto, se basa en factores genéticos que se reflejan en el agrupamiento familiar de la LLC y en la presentación pleiotrópica de la LLC familiar con otros trastornos linfoproliferativos (TLP), por ejemplo, las otras leucemias linfoides, linfomas no Hodgkin (LNH), linfoma de Hodgkin (LH) y mieloma múltiple. Olsen y col. explican la presentación pleiotrópica en esta revista.² Además, el mecanismo genético se refleja en la probable existencia de anticipación (mayor agresión de la enfermedad familiar al descender a través de las generaciones),^{3,4} el bien conocido predominio masculino y la probable presencia de un efecto del orden de nacimiento en los TLP.⁵⁻⁷ Sin embargo, el gen o los genes siguen siendo un misterio a pesar de las investigaciones genotecnológicas modernas, los estudios de ligamiento, que incluyen el ligamiento a posibles tipos tisulares de HLA^{8,9} o a posibles infecciones desencadenantes.⁷ Parecen existir dos respuestas principales a la pregunta de por qué tenemos que considerar la genética de la LLC desde un punto de vista específico.

Primero, la LLC y casi todos los otros tipos de TLP se

desarrollan en un estroma linfocítico caracterizado por inflamación pronunciada y autoinmunidad.¹⁰ Estos tumores se desarrollan al compás de una mayor inestabilidad genética ("los impactos acumulados de las alteraciones del ADN") producida por las mutaciones somáticas subsiguientes a la mutación causal primaria del monoclon linfocítico. Presumiblemente, este medio ambiente específico oculta y mezcla la mutación primaria que tiene importancia genética fundamental pues representa la parte hereditaria real del tumor.

Las alteraciones genéticas pronunciadas se relacionan con mutaciones secundarias durante la tumorigénesis que convierten el monoclon en un tumor en expansión oligoclonal con muerte celular intralinfocítica de los clones que han adquirido un daño letal del ADN y expansión de aquellos clones que tienen alteraciones genéticas adquiridas beneficiosas. En la LLC, por ejemplo,¹¹ los subtipos citogenéticos con diferentes perfiles de pronóstico, por ejemplo: del(17p), del(11q), tri(12) y del(13q), con mutaciones Vh o sin ellas, son simplemente fenotipos de vías de supervivencia para subclones en el tumor y, de acuerdo con todo lo que conocemos hoy, no son genotipos reales del tumor heredado. Esto explica también por qué se encuentran algunos cambios genéticos en diferentes tumores como la translocación Philadelphia t(9;22)(q11,q34) en la leucemia mieloide crónica, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda; y la delección del oncogén p53 en la LLC, otras leucemias linfocíticas y en algunos linfomas. En otras palabras, los subgrupos diagnósticos citogenéticos en la LLC no son, desde el punto de vista conceptual, nada más que fenotipos conceptuales y claramente no constituyen el evento genético primario en la tumorigénesis.

En segundo lugar, en relación con la herencia de los TLP en su totalidad, el mecanismo genético en cuestión deberá explicar tanto los pleiotipos como la anticipación. Se ha discutido un dominio poligénico para la mutación primaria

o para el defecto genético predisponente y (algunas de) las mutaciones somáticas subsiguientes.^{9,10,12-14} Sin embargo, desde el punto de vista mendeliano tradicional, existen problemas importantes en el horizonte con esta explicación y ni la baja penetrancia (mucho menos del 100% de todos los casos de LLC u otros tipos de TLP ha probado ser de origen familiar) ni el predominio masculino en la LLC y la presencia de un efecto del orden de nacimiento⁷ tienen una explicación racional. ¿Qué se puede sugerir en su lugar o en forma adicional?

El escenario genético en la LLC y los TLP enmascara una replicación asincrónica y pleiotrópica de los genes. Supongamos una replicación no mendeliana basada sobre la segregación y el transporte de generación a generación de poligenes monoalélicos. De hecho, este mecanismo se ha descrito como el microquimerismo relacionado con el embarazo con regulación paterna o materna intrauterina: "sellado genómico".

Todas las personas tienen una madre, incluidos los pacientes con LLC. Si la LLC es una enfermedad hereditaria, un paciente con LLC dado presenta genes de LLC transmitidos por vía materna o paterna fuera de las familias extremadamente raras donde ambos padres tienen LLC. Tanto en la herencia materna como paterna de la LLC, la pareja madre-descendiente se convierte en una situación similar a un trasplante durante el embarazo. En este período, la madre detecta y tolera la mitad paterna del feto y, muy probablemente, esta tolerancia normal de la madre relacionada con el embarazo puede observarse incluso en una perspectiva mayor.¹⁵ El pasaje uteroplacentario fisiológico normal de leucocitos deja que la madre logre una mayor tolerancia con cada embarazo y cada pareja. Muy probablemente, los genes paternos de LLC son transferidos

principalmente o solamente a los descendientes una vez que la madre ha obtenido tolerancia de embarazos anteriores. Esto puede explicar por qué los hijos con LLC de hombres con LLC sólo se ven con un orden tardío de nacimiento y hermanos mayores sanos. Mientras que en el caso de transferencia de genes maternos de LLC, los descendientes afectados se distribuyen por igual entre los hermanos sin un efecto de orden de nacimiento.

Estas observaciones son bien explicadas con una tolerancia materna relacionada con el embarazo donde la madre ejerce un sellado genómico (silencio) intrauterino de los alelos paternos y sólo los deja pasar a sus descendientes cuando su menor tolerancia le permite disminuir su discriminación de los alelos paternos entre propios y ajenos.

Hasta lo que sabemos, ningún dato disponible actualmente está en conflicto con el punto de vista de la replicación no mendeliana asincrónica de los genes monoalélicos paternos o maternos en la LLC y otros tipos de TLP y que estos genes son regulados (con sellado) durante el embarazo. En cuanto al mecanismo de microquimerismo relacionado con el embarazo como catálogo para la memoria adquirida por vía materna de las mitades paternas anteriores de sus hijos, la mayoría de los genes con sellado genómico están relacionados con factores de crecimiento.^{16,17} "Un conflicto de interés entre los padres en el crecimiento fetal" fue una de las primeras descripciones de este mecanismo desde 1991.¹⁸ Recientemente se ha demostrado que en la diabetes mellitus tiene lugar una regulación de los factores de crecimiento intrauterinos como interacción genética fetomaterna.¹⁹

Muy probablemente nos encontremos frente a un mecanismo fisiológico universal. El tiempo mostrará cómo se modula y corrige esta hipótesis.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010
www.siicsalud.com

Bibliografía

- Sellick GS, Webb EL, Allinson R, Matutes E, Dyer MJS, Jönsson V, Langerak AW, Mauro FR, Fuller S, Wiley J, Lyttelton M, Callea V, Yuille M, Catovsky D, Houlston R. A high-density SNP genome-wide linkage scan for chronic lymphocytic leukemia-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 420-29.
- Olsen AL, Tjønnfjord G, Samuelsen SO, Johannesen TB, Ly B, Jönsson V. Pleiotropy in families with chronic lymphocytic leukaemia. This issue
- Daugherty SE, Pfeiffer RM, Møller-Jensen L, Hemminki K. No evidence for anticipation in lymphoproliferative tumors in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1245-50.
- Alexandrescu DT, Garino A, Brown-Balem KA, Wiernik PH. Anticipation in families with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in their pedigree. *Leuk Lymph* 2006; 47: 2115-27.
- Chang ET, Montgomery SM, Richiardi L, Ehlin A, Ekblom A, Lambe M. Number of siblings and risk of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:1236-42.
- Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, Hughes AM, Kricker A, Fritschi L, Turner JJ, Milliken S, Benke G, Armstrong BK. Birth order, atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 587-94.
- Altieri A, Castro F, Bermejo JL, Hemminki K. Number of siblings and the risk of lymphoma, leukemia and myeloma by histopathology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1281-86.
- Bevan S, Catovsky D, Matutes E, Antunovic P, Auger MJ, Ben-Bassat I. Linkage analysis for major histocompatibility complex-related genetic susceptibility in familial chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000; 96: 3982-84.
- Peto J, Houlston RS. Genetics and the common cancers. *Eur J Cancer* 2001; 37: S88-96.
- Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 804-15.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberration and survival in chronic lymphocytic leukaemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1910-16.
- Lewis A, Reik W. How imprinting centres work. *Cytogenet Genom Res* 2006; 113, 81-89.
- Wilkins JF. Competitive signal discrimination, methylation, reprogramming and genomic imprinting. *J Theoret Biol* 2006; 242: 643-51.
- Amiel A, Leopold L, Gronich N, Yukla M, Fejgin MD, Lishner M. The influence of different chromosomal aberrations on molecular cytogenetic parameters in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 167: 145-49.
- Adams KM, Gadi VK. Autoimmunity in CLL, grave consequences of gravidity? *Leukemia & Lymphoma* 2006;47:1445-46.
- Federman DD. The biology of human sex differences. *N Engl J Med* 2006; 354:1507-17.
- Kaneko-Ishino T, Kohda T, Ono R, Ishino F. Complementation hypothesis, the necessity of a monoallelic gene expression mechanism in mammalian development. *Cytogenet Genom Res* 2006; 113: 24-30.
- Moore T, Haig D. Genomic imprinting in mammalian development, a parental tug-of-war. *Trends Genet* 1991; 7: 45-49.
- Ong KK, Petry CJ, Barratt BJ, Ring S, Cordell HJ, Wingate DL, Pembrey ME, Todd JA, Dunger DB. Maternal-fetal interactions and birth order influence insulin variable number of tandem repeats allele calls association with head size at birth and childhood weight gain. *Diabetes* 2004; 53: 1128-33.

Reseñas distinguidas

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Reseñas distinguidas tienen una extensión promedio de dos páginas..

1 - Leucemia Mieloide Crónica en la Era de los Inhibidores de la Tirosina Quinasa: ¿Cuál es el "Mejor" Tratamiento?

Agrawal M, Garg R, Kantarkian H, Cortes J

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Chronic Myeloid Leukemia in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era: What Is the "Best" Therapy?]

Current Oncology Reports 12(5):302-313, Sep 2010

Los inhibidores de la tirosina quinasa revolucionaron el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Sin embargo, dada la presencia de resistencia o intolerancia a estos fármacos, se encuentran en investigación diversos agentes y enfoques terapéuticos.

A partir de la aparición del primer inhibidor de la tirosina quinasa (TKI), imatinib, en 1998, el enfoque terapéutico y pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC) cambió radicalmente. Pese al aumento significativo de la supervivencia de los pacientes bajo tratamiento con imatinib, un porcentaje importante presenta resistencia o intolerancia a este agente. Por este motivo, se han creado TKI de segunda generación con el fin de mejorar los resultados del tratamiento.

Eficacia del imatinib en la LMC

El imatinib fue aprobado sobre la base del estudio de fase III *International Randomized Study of Interferon and ST1571* (IRIS), que comparó 400 mg/día de imatinib frente a la asociación de interferón (IFN) alfa y citarabina en 1 106 pacientes con LMC en fase crónica (FC). Los pacientes tratados con imatinib tuvieron tasas de respuesta citogenética mayor (RCM) y completa (RCC) significativamente mayores que los que recibieron el tratamiento convencional (RCM 87% contra 35%; RCC 76% contra 15%; $p < 0.001$ para ambas comparaciones), con unas tasas de supervivencia libre de eventos (SLE) del 83% y de supervivencia libre de transformación (SLT) del 93% a los 60 meses. El análisis a los 8 años reveló una SLE del 81%, una SLT del 92% y una tasa de RCC del 83%, con una supervivencia global (SG) del 86%; en aquellos controlados para detectar los niveles de *BCR-ABL1*, se constató una respuesta molecular mayor (RMM) del 86%. Los pacientes que alcanzaron la RCC y RMM dentro de los 18 meses consiguieron una tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) estimada del 100% a los 60 meses. Sin embargo, el 45% de los participantes tuvieron que interrumpir el tratamiento por diversos motivos, por lo que los datos a largo plazo sólo representan aproximadamente a la mitad de la población, aunque se sabe que alrededor del 37% de los sujetos tratados inicialmente con imatinib no obtuvieron una respuesta satisfactoria.

Resistencia al imatinib

La resistencia primaria al imatinib es rara, aunque se observa hasta en el 24% de los sujetos. Se ha observado que algunos pacientes que presentan respuesta inicial, recaen en el seguimiento; el 17% de los enfermos del estudio IRIS presentaron resistencia secundaria. Los mecanismos involucrados son múltiples, algunos dependientes del *BCR-ABL1* y otros independientes. Se han identificado más de 100 mutaciones puntuales en el dominio del gen *BCR-ABL1* relacionadas con la resistencia al imatinib. De particular importancia es la mutación *T315I*, que genera resistencia a todos los TKI. Las mutaciones a nivel del *p-loop* generan resistencia al imatinib pero no al resto de los TKI. Algunas de estas mutaciones se pueden detectar antes del tratamiento y existen pacientes denominados polimutantes, ya que presentan dos o más mutaciones dentro del gen, que determinan mayor grado de resistencia. Otros mecanismos involucrados en la resistencia al imatinib incluyen sobreexpresión de la familia de quinasas Src (FQS), la expresión variable del transportador de cationes orgánicos 1 (hOCT-1) que disminuye el influjo celular de la droga y del MDR1 que aumenta su eflujo.

TKI de segunda generación

Dasatinib

Se trata de un inhibidor de múltiples quinasas, aprobado desde 2006 para pacientes resistentes o intolerantes al imatinib. El estudio START-C empleó 70 mg de dasatinib 2 veces/día en 387 sujetos resistentes ($n = 288$) o intolerantes ($n = 99$) al imatinib, y consiguió el 53% de RCC y 80% de SLP a los 24 meses. Luego de 24 meses, el 62% permanecía en RCM, con una SG del 94%.

Antes de la creación del dasatinib, en los pacientes resistentes al imatinib se escalaba la dosis y se conseguían respuestas hasta en el 50% de los casos. El estudio START-R comparó dasatinib (70 mg, 2 veces/día) contra imatinib (800 mg/día) en 150 pacientes en FC con resistencia al imatinib; las tasas de remisión hematológica completa (RHC) fueron del 93% y 82% ($p = 0.034$), de RCM del 53% y 33% ($p = 0.17$), de RCC del 44% y 18% ($p = 0.0025$) y de RMM del 29% y 12% ($p = 0.028$). La SLP y la SLE fueron significativamente mayores en la rama asignada a dasatinib. Sobre la base de otro estudio que comparó diferentes regímenes de dosificación de la droga se estableció que la dosis óptima de dasatinib es de 100 mg/día.

Por otra parte, el análisis de los estudios START permitió identificar que el dasatinib es más eficaz en los pacientes que cambian a este agente luego de perder la RCM, que en aquellos que lo hacen luego de perder la RHC; las tasas de RCC respectivas fueron del 72% frente al 42%, mientras que las tasas de SLE fueron del 89% y 29%, en el mismo orden.

Nilotinib

Este agente, aprobado desde 2007, inhibe al *BCR-ABL1*, al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y al c-kit. Un estudio de fase II demostró que una población de 321 pacientes en FC con fracaso al imatinib conseguía un 94% de RHC, un 59% de RCM y un 44% de RCC a los 19 meses, con una SG del 88%. También se demostró su eficacia en la LMC en fase acelerada (FA) o crisis



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

blástica (CB). En 137 pacientes con FA se obtuvo una tasa de RHC del 31% al mes de tratamiento. El 32% de los sujetos alcanzaron una RCM, con un 20% de RCC; el 70% de los pacientes mantuvieron su RCM a los 24 meses, con una SG del 67%. En otra serie de 136 sujetos en CB con fracaso al imatinib, se consiguió una RHC en el 11%, RCM en el 40% y RCC en el 29%, con una SG a los 12 meses del 42%.

El nilotinib también es una alternativa en aquellos casos de pérdida de respuesta al tratamiento secuencial con imatinib y dasatinib; en 37 pacientes, el 81% alcanzaron una RHC, el 38% una RCM y el 18% una RCC al cabo de un mes de tratamiento, aunque las respuestas no fueron sostenidas (mediana de duración de 9.7 meses); el 24% de los pacientes suspendieron el tratamiento por progresión de la enfermedad. No se observó intolerancia cruzada significativa entre imatinib y nilotinib.

Nuevas estrategias de tratamiento en la LMC

Incluyen los recursos disponibles ante el fracaso de los TKI secuenciales.

Intensificación de dosis

Los pacientes con LMC en FC que pierden su respuesta inicial al imatinib pueden responder ante el aumento de la dosis. En 84 sujetos con fracaso hematológico o citogenético se escaló la dosis hasta 600 y 800 mg de imatinib. En el seguimiento a 61 meses, la SG fue del 69%, con un 40% de RCC; la SLE estimada a los 3 años fue del 47%. Las respuestas fueron sostenidas y la tolerabilidad fue buena, ya que el 76% de los pacientes mantuvieron la dosis elevada de imatinib durante un año.

También se evaluó iniciar el tratamiento con 800 mg de imatinib en 114 sujetos con LMC FC; el 98% tuvo RHC, el 96% RCM y el 90% RCC. A los 15 meses, ningún paciente sufrió transformación a FA o CB; la SG estimada a los 2 años fue del 94%. El 28% de los participantes presentaron una respuesta molecular completa (RMC) y el 63% una reducción de la relación $BCR-ABL1/ABL1 < 0.05\%$. Pese a la mayor tasa de mielosupresión, la tolerabilidad de la terapia fue adecuada.

Otro estudio evaluó el efecto de 600 mg de imatinib en un grupo de 103 pacientes con LMC FC. La tasa de RCC fue del 88% a los 12 meses y del 90% a los 24 meses, mientras que las de RMM alcanzaron el 47% y el 73%, respectivamente. En un ensayo en que se evaluaron las dosis altas de imatinib en pacientes con LMC de riesgo intermedio, el 97% alcanzaron la RHC y el 88% la RCC a los 12 meses, con 57% de RMM; se demostró que el empleo de dosis altas permite más respuestas y más rápidas, comparadas con los controles históricos. Sin embargo, en dos estudios aleatorizados no se constataron beneficios significativos con el tratamiento con dosis altas respecto del convencional. El tratamiento con 400 mg de imatinib sigue siendo la mejor alternativa para la mayoría de los pacientes, y es importante mantener el tratamiento con la menor cantidad de interrupciones posibles.

Tratamiento combinado con imatinib

Recientemente se comparó retrospectivamente la asociación de imatinib e IFN con imatinib prospectivamente en pacientes con LMC FC temprana. Las respuestas en la rama asociada con IFN fueron significativamente mejores a los 6 meses, pero no a los 48 meses; la SLE fue significativamente mejor en el grupo con IFN (91% contra 78%; $p = 0.02$) pero la SG y la SLP fueron similares. No hay evidencias de que los resultados iniciales se relacionen con respuesta a largo plazo. El estudio SPIRIT evaluó imatinib solo y diferentes combinaciones, con citarabina e IFN alfa pegilado. A pesar de

que el IFN pegilado se asoció con mayor tasa de suspensión de tratamiento y de reducción de dosis, también aumentó significativamente la tasa de respuestas moleculares. Un estudio similar realizado por el *MCL Study Group* comparó la asociación de imatinib e IFN con imatinib como monodroga, en dosis estándar y altas. Los resultados, tanto respecto de la respuesta como de la supervivencia fueron significativamente superiores en la rama asignada a recibir dosis altas de imatinib.

Otros dos estudios agregaron IFN tras 3 a 6 meses de terapia con imatinib como monodroga; en ninguno de los dos casos se pudo comprobar que la adición de IFN representara una ventaja en términos de respuesta o de supervivencia.

Nuevas opciones para el tratamiento de primera línea de la LMC

Sobre la base de la eficacia elevada de los TKI de segunda generación, se han evaluado como primera línea de tratamiento. Estos agentes presentan mayor potencia inhibitoria del *BCR-ABL1*, y podrían inducir menos mutaciones. Se llevó a cabo un estudio con dasatinib en dosis de 50 y 100 mg en pacientes en FC sin tratamiento previo. Se observó RCC en el 98%, RMM en el 82% y RMC en el 10%; las respuestas fueron veloces, ya que el 94% alcanzó la RCC a los 6 meses y el 71% la RMM a los 12 meses. La SLE estimada a los 24 meses fue del 88%; no se observaron transformaciones a FA o CB. La tolerabilidad fue buena y similar con las dos dosis utilizadas. La eficacia en primera línea del dasatinib supera ampliamente al imatinib, tanto en dosis estándar como altas, y presenta la ventaja agregada de no generar mutaciones.

Respecto del nilotinib, se ha evaluado en 61 pacientes en FC; el 98% alcanzaron la RCC, el 76% la RMM y el 12% la RMC. Las respuestas fueron rápidas como con dasatinib: el 98% alcanzó la RCC a los 6 meses y el 81% la RMM a los 12 meses. La SLE estimada a los 24 meses fue del 90%, con una SLT estimada del 98%. La tolerabilidad del agente fue buena. Las tasas de RCC fueron mayores y más rápidas que las obtenidas con todas las dosis empleadas de imatinib. Este dato es importante, ya que a medida que transcurre el tiempo disminuye la posibilidad de obtener una remisión y aumenta el riesgo de progresión. Se encuentra en curso el ensayo GIMEMA, de fase II, para evaluar la eficacia de 400 mg 2 veces/día en LMC FC temprana, que mostró datos iniciales de RCC y de RMM mayores que con imatinib y más rápidos.

Varios estudios aleatorizados han comparado el efecto de estos dos agentes con imatinib. El estudio ENESTnd comparó dos regímenes de nilotinib (300 mg 2 veces/día o 400 mg 2 veces/día) con imatinib en dosis estándar. Las tasas de RCC y de RMM fueron significativamente mayores con nilotinib, así como el tiempo hasta la progresión. El grupo que recibió imatinib presentó más eventos gastrointestinales y edemas, mientras que los asignados a nilotinib presentaron más eventos dermatológicos y cefaleas. El estudio DASISION comparó dasatinib con imatinib como primera línea de tratamiento en LMC en FC. Las tasas de RCC y RMM fueron significativamente mayores con dasatinib. Se observó progresión en el 1.9% de la rama dasatinib y en el 3.5% de la rama imatinib. El perfil de seguridad fue similar con ambos agentes. En síntesis, tanto el dasatinib como el nilotinib pueden mejorar los resultados a largo plazo como primera línea de tratamiento en pacientes con LMC en FC.

Importancia de la remisión molecular sostenida

Aunque con el uso de TKI se consigue la RCC en el 90% de los pacientes con LMC en FC, la mayoría presentan

enfermedad residual mínima, detectable por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa. Se estima que la obtención de la RMC podría ser el punto para determinar la suspensión del tratamiento. Al analizar los pacientes con LMC temprana tratados con imatinib en una institución, se observó un 88% de RCC, un 28% de RMM sin RMC y un 44% de RMC en al menos una determinación; se constató RMM sostenida en el 34% y RMC sostenida en el 30%. La mediana del tiempo hasta alcanzar la RCC fue de 3 meses, 18 meses para la RMM sostenida y 30 meses para la RMC sostenida. Los pacientes con RMC a los 24 meses tuvieron una SLE a los 5 años del 100%, aquellos con RMM del 96% y los que tuvieron sólo RCC, del 86%. Las tasas de SLT a los 5 años fueron similares, en el mismo orden, del 100%, 96% y 91%. Este estudio demuestra la importancia de la RMC sostenida, aunque sólo el 30% de los pacientes la obtienen; sin embargo, su incidencia sobre la SLE es mínima y no impacta sobre la SG.

Un grupo pequeño de pacientes suspendió el tratamiento con imatinib luego de alcanzar la RMC. Se constató recaída molecular antes de los 6 meses en el 50%, mientras que los restantes mantuvieron la RMC durante una mediana de seguimiento de 18 meses. Esto podría deberse a la persistencia de células leucémicas no detectables.

Por otra parte, el estudio STIM se diseñó para evaluar la persistencia de la RMC. Se incluyeron 69 pacientes con al menos 2 años de RMC luego de no menos de 3 años de tratamiento. En una mediana de seguimiento de 17 meses, 37 presentaron recaída temprana y 2 tardía; en todos los casos fueron nuevamente sensibles al imatinib. La probabilidad de mantener la RMC al año fue del 45%; los hombres presentaron mayor probabilidad de supervivencia sin recaída ($p = 0.02$) y el recuento de células *natural killer* fue inferior en aquellos que recayeron ($p = 0.005$). Casi el 60% de los pacientes experimentaron algún tipo de recaída, por lo que la recomendación actual es continuar el tratamiento indefinidamente.

Tratamiento de mantenimiento

Como se ha comprobado que se presentan recaídas luego de la suspensión del tratamiento, incluso en pacientes que han alcanzado la RMC, se han planteado diversas alternativas para el mantenimiento. Una de las opciones es el empleo de IFN, que induce remisiones a largo plazo y estimula las células citotóxicas T para el reconocimiento de los antígenos relacionados con el *BCR-ABL1*. En un estudio se implementó un tratamiento de mantenimiento con IFN luego de alcanzar una respuesta molecular con imatinib; al cabo de 2.4 años, la respuesta se mantuvo o mejoró en el 75% de los casos. El número de pacientes con RMC aumentó durante el mantenimiento. Un 25% recayó antes de los 6 meses y posteriormente volvió a mostrar respuesta molecular al imatinib. Se constataron niveles elevados de ARNm para proteinasa-3 en sangre en los sujetos tratados con IFN, cuya expresión se asocia con buen pronóstico; esto podría ser un indicio de la utilidad de este agente para facilitar la interrupción del tratamiento.

Otra alternativa es el empleo de vacunas derivadas del péptido p210 b3a2. Un estudio de fase II demostró una reducción $\geq 50\%$ del *BCR-ABL1* en el 51% de los pacientes y un 32% de RMC, asociado con una buena tolerabilidad. Otra posibilidad es el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos K562, que deriva de líneas celulares de LMC. Se administró a pacientes que no habían conseguido una respuesta significativa tras un año de terapia con imatinib; se consiguió una reducción significativa de los niveles promedio de PCR, y casi un tercio de los pacientes presentaron *BCR-ABL1* no detectable. Ambas vacunas

podrían ser útiles para erradicar la enfermedad residual mínima.

Otros TKI y agentes anti T315I

El bosutinib es activo contra múltiples mutaciones del *BCR-ABL1*, excepto la T315I, y contra FQS. Se encuentra en curso un estudio de fase II en el que pacientes resistentes o intolerantes al imatinib reciben 500 mg/día de bosutinib; la tasa de RCC a 14 meses es del 46% en los resistentes y del 59% en los intolerantes.

Se encuentran en fases iniciales de investigación clínica numerosos agentes con actividad contra la mutación T315I, que genera resistencia a todos los TKI, entre los que se cuentan el XL228, el PHA-739358, el AP24534 y el AT9283. Varios de estos agentes han permitido respuestas citogenéticas y moleculares en pacientes refractarios a TKI en estudios de fase I y II.

El DCC-2036 y el DCC-2157 son TKI que actúan sobre los bolsillos que regulan la conformación de la quinasa *BCR-ABL1*; se encuentran en fase I en pacientes con fracaso a más de dos TKI o portadores de la mutación T315I. Además, otros agentes con diferentes mecanismos de acción se encuentran en investigación preclínica, como el GNF-2. La omacetaxina (homoharringtonina) presenta actividad en la LMC, independiente de la inhibición de la tirosina quinasa y su aprobación está aún pendiente.

Conclusión

El imatinib, si bien permitió modificar la historia natural de la LMC, no permite su curación, y existe un número creciente de pacientes en los cuales aparecen mutaciones que se asocian con resistencia al tratamiento. El uso de TKI de segunda generación, más potentes, permite mejorar las respuestas y superar muchas situaciones de intolerancia o resistencia al imatinib. En la actualidad, la investigación se orienta al estudio de nuevos tratamientos que permitan superar la resistencia a los TKI, como en el caso de la mutación T315I, así como a enfoques para mejorar las respuestas mediante la intensificación de las dosis, los tratamientos combinados, la terapia de mantenimiento y el empleo de los TKI de segunda generación como primera línea de tratamiento.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resic.php/117931

Comentario

En la última década, el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) ha cambiado drásticamente. Esto se debió a la introducción de inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) y su impacto en la supervivencia de esta enfermedad. Con los TKI se obtiene la remisión citogenética completa (RCC) en el 90% de los pacientes en fase crónica. Sin embargo, la mayoría de ellos persisten hoy con enfermedad residual mínima. Diferentes estudios internacionales han demostrado que los TKI de segunda generación (nilotinib o dasatinib) utilizados como primera línea de tratamiento logran RCC significativamente mayores que con imatinib.

2 - Estudio de Fase III, Aleatorizado, Abierto, de 400 mg contra 800 mg de Imatinib Diario en Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica de Reciente Diagnóstico y sin Tratamiento Previo, con Criterios de Valoración Moleculares: Estudio Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity

Cortes J, Baccarani M, Hughes T y colaboradores

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Phase III, Randomized, Open-Label Study of Daily Imatinib Mesylate 400 mg versus 800 mg in Patients with Newly Diagnosed, Previously Untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Using Molecular End Points: Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Study]

Journal of Clinical Oncology 28(3):424-430, Feb 2010

Las dosis altas de imatinib se asocian con mejores tasas de respuesta temprana, pero se equiparan con las obtenidas con las dosis estándar a los 12 meses de tratamiento. Sin embargo, serían una opción interesante para mejorar la respuesta en los pacientes de alto riesgo.

En la actualidad, el imatinib representa la primera opción terapéutica para la leucemia mieloide crónica (LMC). El *International Randomized Study of Interferon and ST1571* (IRIS) demostró en esta población una tasa de respuesta citogenética acumulada del 82%, una supervivencia libre de progresión (SLP) a la fase acelerada o blástica del 93% a los 7 años y una supervivencia global del 86%; la respuesta citogenética al imatinib fue predictora de una supervivencia libre de eventos (SLE) prolongada.

La dosis habitual de este agente es de 400 mg en los pacientes en fase crónica (FC) y de 800 mg en aquellos en fase acelerada (FA) o en crisis blástica (CB); sin embargo, datos clínicos indicarían que la dosis inicial de 800 mg en pacientes en FC podría asociarse con mayor porcentaje de respuesta citogenética completa (RCC) y respuesta molecular mayor (RMM), y que se alcanzarían más rápidamente que con las dosis convencionales.

Se llevó a cabo un estudio de fase III, aleatorizado, con el objetivo de evaluar si la dosis inicial de 800 mg de imatinib aumentaba las respuestas en pacientes con LMC en FC de reciente diagnóstico.

Pacientes y métodos

Se incluyeron adultos con LMC en FC recientemente diagnosticada, sin tratamiento previo, que fueron asignados en una proporción 2:1 a recibir 800 mg/día (grupo IB800) o 400 mg/día (grupo IB400) de imatinib; los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el puntaje de Sokal al momento del diagnóstico.

Se realizaron hemogramas basales en las semanas 1, 2 y 4, y luego mensualmente hasta los 6 meses; posteriormente, en forma trimestral hasta el final del estudio. El estudio citogenético en médula ósea se llevó a cabo al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses, y cada 6 meses hasta alcanzar la RCC, mientras que la RMM se evaluó por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, tanto en forma basal, como mensual durante los primeros 3 meses y, luego, trimestral.

Se contempló la suspensión de tratamiento en los casos en que hubiera progresión de la enfermedad o intolerancia, y la reducción de la dosis en aquellos pacientes que presentaran toxicidad de grado 3 o 4, o bien en aquellos con toxicidad de grado 2 persistente. Los sujetos asignados a recibir 400 mg de imatinib podían escalar la dosis a 800 mg si se constataba

ausencia de respuesta hematológica completa (RHC) a los 3 meses, de respuesta citogenética mínima a los 6 meses o de RCC a los 12 meses.

El criterio principal de valoración fue la tasa de RMM a los 12 meses, definida por una relación entre las copias del gen *BCR-ABL* y las copias del gen control $\leq 0.1\%$ en sangre periférica. Los criterios secundarios de valoración incluyeron el tiempo hasta alcanzar la RMM, las tasas de RCC, el tiempo hasta la RCC, la SLP, la supervivencia global, así como los parámetros de seguridad y la intensidad de dosis administrada a cada grupo de estudio. Los eventos adversos fueron analizados de acuerdo con la dosis de imatinib asignada inicialmente. El análisis de la eficacia también se llevó a cabo de acuerdo con la intención de tratamiento, independientemente de los cambios ulteriores en las dosis. Las tasas de RMM se compararon por medio de la prueba exacta de Fisher con un nivel de error de tipo alfa del 5%; para indagar el efecto del puntaje de Sokal se empleó una prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel. Los parámetros temporales se evaluaron por medio de una curva de Kaplan-Meier, y las diferencias de tratamiento con una prueba de *log-rank*.

Resultados

Se incluyeron 476 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir 800 mg/día ($n = 319$) o 400 mg/día ($n = 157$) de imatinib, con características basales similares en ambos grupos. La mediana del seguimiento fue de 17 meses; los datos se analizaron en el momento en que todos los pacientes habían completado al menos un año de seguimiento.

La mediana de exposición a la droga en estudio fue semejante en ambas ramas, 16.8 meses en el grupo IB400 y 16.3 meses en el grupo IB800. Un 15.9% de los pacientes del primer grupo y 19.7% de los del segundo suspendieron el tratamiento, en su mayoría debido al efecto terapéutico escaso y a eventos adversos, respectivamente.

No se observaron diferencias significativas en las tasas de RMM a los 12 meses en ambos grupos, aunque el tiempo hasta alcanzar la RMM fue menor en el grupo IB800 ($p = 0.0035$), lo que implica que en el análisis de RMM en las primeras etapas del tratamiento se constataron tasas significativamente más altas en esta rama.

En el grupo IB800 se observó una correlación entre las tasas de RMM y la intensidad de dosis promedio; el 62% de los que recibieron una dosis de entre 600 y 799 mg/día alcanzaron la RMM, mientras que sólo lo consiguieron el 38% de los pacientes que recibieron de 400 a 599 mg/día.

No se detectaron diferencias en la respuesta en ambas ramas respecto de los grupos de riesgo de Sokal. Sin embargo, al analizar exclusivamente a los pacientes de alto riesgo, se comprobó RMM en el 31% de los del grupo IB400 y en el 50.7% de los del grupo IB800 ($p = 0.05$).

En relación con la RCC, se alcanzó a los 6 meses en el 44.6% de los pacientes con dosis estándar de imatinib y en el 56.7% de los asignados a recibir dosis altas del fármaco ($p = 0.01$), mientras que a los 12 meses, las tasas de RCC fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias respecto de la RCC entre los diferentes grupos de riesgo de Sokal.

La SLP fue del 95.0% en la rama de dosis estándar y del 97.4% en la rama de dosis alta, mientras que en los pacientes de alto riesgo según el puntaje de Sokal alcanzó el 88.1% y



Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

95.9%, respectivamente. Un 3.2% de los sujetos del grupo IB400 y un 1.9% de los del grupo IB800 progresaron a FA o CB. La supervivencia global a los 18 meses fue semejante en ambas ramas (98.7%).

Hubo 7 sujetos que recibieron un trasplante de médula ósea (TMO) luego del estudio; uno del grupo IB400 y 6 del grupo IB800. Sólo uno tenía RMM, mientras que los restantes tenían RC mínima o nula, sin respuesta molecular. Dos recibieron TMO luego de la progresión a CB (uno en cada rama).

Las dosis diarias promedio de imatinib en los pacientes del grupo IB400 fueron de 388.4 mg (97% de la dosis total) y en los del grupo IB800, de 662.0 mg (83% de la dosis total). A los 12 meses, el 61% del grupo con dosis alta recibía la dosis completa y el 78% era tratado con al menos 600 mg/día. En el grupo IB400, el 7% de los individuos incrementaron la dosis entre 600 y 800 mg/día. El 17.8% del grupo IB400 y el 61.4% del grupo IB800 requirieron reducción de la dosis; en este último grupo, la mitad de los pacientes tuvieron al menos una reducción de dosis a menos de 600 mg/día. La causa más frecuente de disminución de la dosis fueron los eventos adversos (en el 33.1% del grupo IB400 y el 72.8% del grupo IB800). La mediana de la duración de la reducción de dosis a los 12 meses fue de 95 días en el grupo IB400 y de 115 días en el grupo IB800, mientras que los correspondientes a interrupción de la dosis fueron 15 y 20 días, respectivamente.

La mayoría de los efectos adversos observados fueron leves o moderados, y resolvieron espontáneamente o con la reducción de la dosis del fármaco. Casi todos los pacientes presentaron efectos adversos; los efectos adversos de grado 3 y 4 se observaron en el 33.1% de los sujetos que recibieron dosis estándar de imatinib y en el 63.6% de los tratados con dosis altas. La toxicidad hematológica de todos los grados y grave fue superior en los asignados a recibir 800 mg/día de la droga, y en este grupo hubo mayor porcentaje de suspensión del tratamiento por eventos adversos.

Ocho pacientes fallecieron: dos en grupo IB400 (ambos fueron fracasos terapéuticos) y seis en el grupo IB800 mg (uno por tuberculosis pulmonar, 3 por progresión de la enfermedad y 2 por complicaciones del TMO).

Discusión

Los datos del estudio TOPS (*Tyrosine Kinase Optimization and Selectivity*) señalan que la dosis de 400 mg/día de imatinib es adecuada para el inicio del tratamiento en la mayoría de los pacientes con LMC. Si bien la dosis alta del fármaco se asoció con respuestas moleculares más rápidas, no se observaron diferencias al cabo de 12 meses. La tolerabilidad de la droga, aún en dosis altas, fue adecuada.

Por lo general, los pacientes alcanzaron una respuesta citogenética a los 6 meses; las tasas de RMM y RCC a los 12 meses con la dosis estándar del fármaco en investigación fueron comparables a las observadas en el estudio IRIS.

Si bien la mitad de los pacientes asignados a recibir la dosis más alta requirieron reducción de la dosis en algún momento, el promedio diario alcanzó los 662 mg; más de la mitad recibió al menos 750 mg/día y el 75% recibió una dosis > 600 mg/día. De esta forma, se demostró que los efectos adversos secundarios al empleo de dosis altas de imatinib pueden ser tratados fácilmente por medio de la reducción de la dosis.

Los pacientes asignados a recibir dosis altas de imatinib que mantuvieron una intensidad de al menos 600 mg/día tuvieron las mejores respuestas, mientras que los que recibieron < 400 mg/día presentaron las peores respuestas. Cabe destacar que, a igualdad de dosis, los individuos tratados inicialmente con 400 mg/día alcanzaron una RMM en un 41%, mientras que los que debían recibir dosis altas y lograron

reducirlas hasta 400 mg/día sólo consiguieron una RMM en un 21%. Esto podría explicarse porque el grupo con dosis altas debió suspender el tratamiento por mayor cantidad de días que aquellos que recibieron desde el inicio la dosis estándar. Los autores señalan que la posibilidad de mantener dosis elevadas de imatinib se asocia con mayores tasas de RCC y RMM, y que la cantidad de días de suspensión del tratamiento correlaciona inversamente con estos resultados.

Las dosis mayores de imatinib se vincularon con un aumento significativo en las tasas de RCC y RMM a los 3 y 6 meses, y en el tiempo hasta obtener estas respuestas respecto de los resultados obtenidos con las dosis estándar de la droga. Sin embargo, las RMM a los 12 meses fueron comparables en las dos ramas, aunque no se conoce a ciencia cierta el motivo de este cambio de la respuesta en relación con el tiempo.

Se postula que los pacientes de alto riesgo serían mejores candidatos para iniciar el tratamiento con dosis altas de imatinib, ya que se demostró que este grupo alcanzó mejores RMM en comparación con quienes recibieron 400 mg/día. Si bien se ha publicado un estudio en el que no se verifican diferencias en las respuestas en relación con la dosis en los pacientes de alto riesgo, el estudio TOPS demostró una relación directa entre la intensidad de la dosis y el porcentaje de RCC, al igual que en otras investigaciones en las que se emplearon dosis elevadas de imatinib en sujetos con LMC de reciente diagnóstico. Se requeriría un seguimiento más prolongado para determinar si las respuestas tempranas asociadas con las dosis altas de imatinib se vinculan con mejores resultados a largo plazo.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/113946

Comentario

El tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) en la actualidad es el imatinib en dosis de 400 mg/día, y ha demostrado su efectividad luego del estudio internacional aleatorizado IRIS.

Durante ese ensayo se observaron tasas de respuesta citogenética (RC) del 82% y supervivencia libre de progresión del 93% a 7 años.

El estudio TOPS comparó la dosis estándar de imatinib de 400 mg/día frente al doble de dicha dosis, 800 mg/día, en pacientes con LMC de reciente diagnóstico, y evaluó su impacto en la obtención de respuestas más rápidamente. Los días de interrupción del tratamiento en este grupo podrían no haber tenido un impacto negativo en las respuestas.

Las conclusiones del estudio TOPS requerirían mayor tiempo de seguimiento para determinar si las respuestas tempranas tienen impacto en la supervivencia.

3 - Daunorrubicina en Altas Dosis para la Leucemia Mieloide Aguda en Sujetos de Edad Avanzada

Löwenberg B, Ossenkoppele G, Verhoef F y colaboradores

Erasmus University Medical Centre, Rotterdam; Free University Medical Centre, Amsterdam, Países Bajos; Hospital Gasthuisberg, Leuven, Bélgica

[High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia]

New England Journal of Medicine 361(13):1235-1248, Sep 2009

El incremento de la dosis de daunorrubicina en este grupo poblacional se vincula con mayores índices de respuesta y tiempos más breves para la remisión, en comparación con la dosis convencional.

La mayoría de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) tienen más de 60 años. En este grupo etario los resultados del tratamiento son desfavorables, ya que la combinación de daunorrubicina y citarabina se asocia con índices de remisión completa de entre 40% y 50%. Si bien la terapia habitual en estos enfermos incluye el uso de 45 a 50 mg/m² de daunorrubicina durante 3 días, la dosis óptima del fármaco aún no se ha determinado.

La maximización de las tasas de remisión completa parece una condición fundamental para mejorar la supervivencia y la calidad de vida, pero el mantenimiento de la remisión constituye otro factor de importancia. Los expertos presentan los resultados de un estudio en el cual se compararon dos esquemas terapéuticos que incluían daunorrubicina, ya sea con dosis convencionales o en un modelo de duplicación de la dosis.

Pacientes y métodos

Participaron en el estudio sujetos de al menos 60 años sin tratamiento previo, con diagnóstico confirmado de LMA, con la presencia de no menos de 20% de mieloblastos en la biopsia de médula ósea, o bien con anemia refractaria y exceso de blastos, con un IPS (*International Prognostic Score*) superior a 1.5 y un estado general menor de 2 puntos en la escala de la OMS.

Los enfermos se dividieron de modo aleatorio para recibir ya sea daunorrubicina en una dosis de 45 mg/m² (grupo de dosis convencional [GDC]) o bien de 90 mg/m² (grupo de dosis elevada [GDE]) en forma diaria durante 3 días, con el agregado de 200 mg/m² de citarabina administrada durante 7 días en infusión continua durante el primer ciclo. En el segundo ciclo se optó por la indicación de 1 000 mg/m² de citarabina en 2 dosis diarias en infusión de 6 horas entre los días 1 y 6 del ciclo.

En los sujetos con un donante compatible que alcanzaron la remisión completa se permitió la posibilidad del trasplante alogénico de células progenitoras. En caso contrario, se propuso, ya sea el uso de gemtuzumab ozogamicina o bien la finalización del tratamiento.

Se consideraron de riesgo favorable los pacientes con anomalías en los factores de unión nucleares, mientras que se definieron de riesgo muy desfavorable los individuos con un cariotipo monosómico. Se propuso como riesgo desfavorable la identificación de al menos 3 anomalías citogenéticas complejas no relacionadas, monosomías o deleciones parciales de los cromosomas 5 o 7, anomalías en el brazo largo del cromosoma 3 o alteraciones en el brazo largo del cromosoma 11. Las restantes anomalías en el cariotipo se consideraron de riesgo intermedio. Por otra parte, se clasificó la LMA como secundaria ante el antecedente de un síndrome mielodisplásico, radioterapia o quimioterapia.

El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de eventos (SLE), definida por el intervalo transcurrido entre la distribución aleatoria y la fecha de evaluación de la respuesta al último ciclo de inducción si la remisión completa no se había alcanzado con anterioridad, o bien la fecha de fallecimiento o de recaída.

Se efectuó el análisis estadístico de todos los datos obtenidos, con la inclusión de múltiples covariables (grupo etario, sexo, categoría de riesgo citogenético, estado general según la escala de la OMS, enfermedad primaria o secundaria, eventual compromiso extramedular, recuento de glóbulos blancos, presencia o ausencia de visceromegalias).

Resultados

Se incluyeron inicialmente 813 sujetos con LMA, los cuales fueron divididos de modo aleatorio para conformar el GDC (n = 411) o el GDE (n = 402). La mediana de seguimiento de los pacientes que permanecían vivos en el momento del último contacto (n = 148) se calculó en 40 meses. La mediana de edad de la población de estudio fue de 67 años, con un 26% de pacientes mayores de 70 años. No se describieron diferencias de significación estadística en las características clínicas y hematológicas de ambas cohortes, a excepción de una mayor prevalencia de enfermedad extramedular en el GDC (p = 0.006).

En la población de estudio se identificaron 102 enfermos con un cariotipo muy desfavorable. Estos pacientes se caracterizaron por menor tasa de remisión completa (34%), índice de supervivencia sin enfermedad de 3% a los 2 años y supervivencia global de sólo el 4% en el mismo período. En comparación, los individuos con cariotipo desfavorable (n = 79) presentaron tasas de 56%, 27% y 19%, en el mismo orden. En los sujetos con anomalías en los factores nucleares de unión (cariotipo favorable, n = 33) se describieron índices respectivos de 82%, 47% y 60%.

En total, 803 enfermos recibieron el primer ciclo de medicación y 583 de ellos fueron tratados con un segundo ciclo (72%), con una proporción similar para ambos grupos. Los sujetos del GDE presentaron mayores índices de remisión completa que los integrantes del GDC (64% y 54%, respectivamente; p = 0.002). Asimismo, se observó en los pacientes que recibieron dosis elevadas de daunorrubicina una mayor proporción de remisiones completas después del tratamiento con un primer ciclo de medicación (p < 0.001).

En el GDC se verificaron 149 recaídas y 340 fallecimientos, de los cuales 24 enfermos se hallaban en remisión completa (3 después del primer ciclo, 16 tras el segundo ciclo, 1 después de recibir un alotrasplante y otros 4 a continuación de otros tratamientos).

En el GDE se confirmaron 158 recaídas y 325 defunciones, de las cuales 46 correspondieron a enfermos con remisión completa (4 después del primer ciclo, 28 tras el segundo ciclo, 7 después del alotrasplante y otros 7 en forma posterior a recibir otros tratamientos). No se reconocieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la SLE, la supervivencia global o la supervivencia sin enfermedad.

La edad, la categoría de riesgo citogenética, el recuento de glóbulos blancos, la presencia o ausencia de esplenomegalia y enfermedad extramedular, el estado general según el sistema de puntaje de la OMS, y la condición primaria o secundaria de la LMA se asociaron significativamente con la tasa de remisión completa. La edad y el riesgo citogenético se vincularon a la supervivencia libre de enfermedad. Por otra



Información adicional en www.siiisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

parte, ambas variables, junto con el puntaje de la OMS, la forma de la LMA (primaria o secundaria) y la esplenomegalia se relacionaron con la supervivencia global y la SLE. Aun mediante el ajuste estadístico por estos factores, la diferencia entre la tasa de remisión completa entre los miembros del GDE y del GDC se mantenía en niveles significativos ($p = 0.003$), sin cambios en los restantes parámetros.

Los mayores beneficios del uso de dosis elevadas de daunorrubicina se observaron en los enfermos de entre 60 y 65 años, tanto en la tasa de remisión completa como en la supervivencia global y en la SLE a los 2 años.

No se verificaron diferencias entre ambos grupos en la mortalidad en los primeros 30 días, así como en el tiempo de recuperación de los niveles normales de neutrófilos y plaquetas. Los miembros del GDE presentaron una mayor proporción de infecciones de grado 2 a 4 y una prolongación del tiempo necesario para poder iniciar el segundo ciclo de tratamiento, que se atribuyeron a la mayor tasa de remisión completa después del primer ciclo. No se confirmaron diferencias de significación estadística entre ambos grupos en la prevalencia de efectos adversos de grado 2 a 4 ($p = 0.08$).

Discusión

Se dispone de información científica según la cual el pronóstico de la quimioterapia intensiva en los ancianos para lograr una remisión completa es superior al obtenido con la conducta expectante o con un esquema de citorreducción. En coincidencia, se verificó en este estudio que la duplicación de la dosis de daunorrubicina no se asoció con un incremento en los efectos adversos graves, la mortalidad temprana o el tiempo de supresión funcional de la médula ósea. Asimismo, este tratamiento se correlacionó con una mayor tasa de remisión completa y con resultados más tempranos, con mayores índices de remisión después del primer ciclo. El aumento de la tasa de remisión fue independiente de la categoría de riesgo citogenética, aunque fue más importante en los sujetos de entre 60 y 65 años.

En los primeros tratamientos con daunorrubicina, se prefirió la utilización de dosis de 30 mg/m², debido a que las dosis mayores no se consideraban apropiadas para las personas de edad avanzada. Posteriormente se emplearon dosis de 45 a 50 mg/m² para los sujetos de 55 a 60 años o de mayor edad. El uso de 60 mg/m² no ha sido evaluado mediante comparación directa en este grupo poblacional. En estudios previos no se demostraron beneficios para una dosis total de 300 mg/m² administrada en 2 ciclos. En consecuencia, se especula que las ventajas de la dosis total de 270 mg/m² utilizada en este estudio no se deben a la dosis acumulativa, sino a la mayor exposición a las concentraciones máximas del fármaco.

Conclusiones

Los autores afirman que el incremento de la dosis de daunorrubicina en los sujetos mayores de 60 años con LMA se vincula a mayores índices de respuesta y tiempos más breves para obtener la remisión, en comparación con la dosis convencional. Estos beneficios se destacan, en especial, en los individuos de entre 60 y 65 años y en aquellos con un cariotipo favorable.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/114022

4 - Nilotinib Comparado con Imatinib para la Leucemia Mieloide Crónica de Reciente Diagnóstico

Saglio G, Kim D, Kantarkian H y colaboradores

University of Turin, Turin, Italia; Catholic University of Korea, Seúl, Corea del Sur; University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia]

New England Journal of Medicine 362(24):2251-2259, Jun 2010

Los inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL de segunda generación, como el nilotinib, pueden convertirse en el tratamiento de elección en los pacientes con leucemia mieloide crónica de reciente diagnóstico.

La administración de imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, ha mejorado el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) con cromosoma Filadelfia positivo. En el estudio IRIS (*International Randomized Study of Interferon and ST1571*), este fármaco se vinculó a mayores tasas de respuesta y de supervivencia libre de progresión en comparación con el tratamiento convencional con interferón alfa y dosis bajas de citarabina. En un seguimiento a 8 años, se observó que esta respuesta era sostenida en el tiempo, con un perfil de efectos adversos aceptable y una supervivencia global de 85%.


Sin embargo, el 20% de los sujetos tratados con imatinib no presentan respuesta citogenética completa (RCGC), mientras que en otros enfermos se observan reacciones adversas no tolerables, resistencia al tratamiento o enfermedad residual detectable mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real.

El nilotinib es otro inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL con mayor potencia y selectividad que el imatinib. Se aprobó en Estados Unidos para el tratamiento de los individuos con LMC en fase crónica o acelerada con signos de resistencia o con intolerancia al imatinib. Los autores presentan los resultados del estudio ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients*), un ensayo de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico, en el cual se compararon la eficacia y la seguridad de ambos fármacos.

Pacientes y métodos

Participaron enfermos adultos con diagnóstico de LMC con cromosoma Filadelfia positivo en fase crónica. La enfermedad se había confirmado mediante análisis citogenético convencional de la médula ósea. Se incluyeron los sujetos con relativo buen estado general, definido mediante un puntaje ≥ 2 en la escala de la ECOG. Se excluyeron los pacientes con tratamiento previo con un inhibidor de la tirosina quinasa (salvo los que habían recibido imatinib por menos de 2 semanas) u otra terapia para la LMC, excepto anagrelida o hidroxiurea.

Los enfermos fueron divididos de modo aleatorio para recibir ya sea 400 mg diarios de imatinib o bien 300 o 400 mg de nilotinib en 2 tomas diarias. La distribución aleatoria se estratificó mediante la escala de Sokal, la cual contempla la edad, el tamaño del bazo y los recuentos de plaquetas y blastos en sangre periférica. Se definió a los pacientes como de riesgo bajo, moderado o elevado en función de un puntaje de Sokal menor de 0.8, entre 0.8 y 1.2 o por encima de 1.2, en orden respectivo. Se permitió un incremento de la dosis diaria de imatinib a 2 tomas de 400 mg en caso de verificarse niveles subóptimos de respuesta o fracaso del tratamiento. No se admitió el aumento de la dosis de nilotinib o el entrecruzamiento de los grupos.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Se consideró como criterio principal de eficacia la tasa de respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses, definida como un nivel de transcritos de la tirosina quinasa BCR-ABL menor o igual a 0.1% en sangre periférica. Los principales criterios secundarios incluyeron la RCGC, la persistencia de la RMM a los 24 meses y la progresión a la fase acelerada o a la crisis blástica.

Resultados

Se incluyeron un total de 846 sujetos con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico con cromosoma Filadelfia positivo, de los cuales 282 recibieron 300 mg de nilotinib en 2 tomas diarias (grupo de dosis bajas [GDB]), otros 281 se medicaron con 400 mg del fármaco con la misma modalidad (grupo de dosis altas [GDA]) y otros 283 fueron medicados con imatinib (grupo de imatinib [GI]). Fue necesario elevar la dosis de imatinib en 45 miembros del GI.

Las características iniciales de los integrantes de ambos grupos fueron similares. La mediana de la dosis diaria de nilotinib en el GDB se estimó en 592 mg y en el GDA, en 779 mg.

Las tasas de RMM, consideradas el criterio principal de valoración, fueron significativamente superiores en los sujetos del GDB (44%) y del GDA (43%) en relación con los tratados con imatinib (22%, $p < 0.001$ para todas las comparaciones). Los índices de RMM en el momento del análisis transversal de los datos eran de 57%, 54% y 30%, en el mismo orden.

Cuando se consideró a los sujetos con puntaje de Sokal elevado, las tasas de RMM a los 12 meses se estimaron en 41% para el GDB, 32% para el GDA y 17% para los que recibieron imatinib. Los índices a los 3, 6 y 9 meses fueron superiores en los individuos medicados con nilotinib, con independencia de la dosis administrada. Asimismo, de acuerdo con las curvas de Kaplan-Meier, la mediana de la RMM fue más breve en los individuos que recibieron 300 mg o 400 mg de nilotinib que en los tratados con imatinib. La probabilidad de alcanzar la RMM en los diferentes intervalos de evaluación fue mayor en los sujetos medicados con nilotinib en comparación con quienes recibieron imatinib ($p < 0.001$).

Por otra parte, la RCGC a los 12 meses resultó significativamente mayor en los individuos del GDB y GDA en relación con los integrantes del GI (80%, 78% y 65%; $p < 0.001$). Los expertos advierten que faltaban algunos datos del examen citogenético de entre el 25% y el 26% y de entre el 12% y el 14% de los pacientes de los 3 grupos en los controles efectuados a los 6 y a los 12 meses, respectivamente. Se consideró que estos pacientes no habían alcanzado respuesta terapéutica. Cuando se analizó la información de los sujetos en los cuales se había llevado a cabo el estudio citogenético a los 12 meses, el 93% de los miembros de ambos grupos tratados con nilotinib habían logrado la RCGC, en comparación con el 76% de los enfermos que recibieron imatinib. La terapia con nilotinib se vinculó a mayores índices de RCGC en el control efectuado a los 6 meses. Entre los pacientes con puntaje de Sokal elevado, los índices de RCGC para el GDA, el GDB y el GI se calcularon en orden sucesivo en 74%, 63% y 49%.

Ninguno de los pacientes con RMM presentó progresión a la fase acelerada o a la crisis blástica. Estas complicaciones se observaron en el 4% de los sujetos medicados con imatinib ($n = 11$) y en menos del 1% de los tratados con 300 mg o 400 mg de nilotinib ($n = 1$ para ambas dosis). En coincidencia, tanto las dosis altas como las dosis bajas de nilotinib se relacionaron con mejores resultados en cuanto al tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad ($p = 0.004$ y $p = 0.01$, en orden respectivo).

Tanto el nilotinib como el imatinib se asociaron con adecuados niveles de seguridad. En forma global, se describió

una baja incidencia de efectos adversos no hematológicos de grado 3 o 4. Mientras las náuseas, la diarrea, los vómitos, los espasmos musculares y los edemas fueron más frecuentes en los individuos medicados con imatinib, la terapia con nilotinib se relacionó con mayor incidencia de eritema, cefalea, prurito y alopecia. El número de casos de neutropenia y anemia de grado 3 o 4 resultó superior en el GI, pero la trombocitopenia fue un efecto adverso más frecuente en ambos grupos de terapia con nilotinib. Se destaca que, para los 3 esquemas terapéuticos, los efectos hematológicos graves se observaron durante los 2 primeros meses del tratamiento. No se confirmaron casos de prolongación del intervalo QT o cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ninguno de los 3 grupos.

Los índices de reducción de la dosis o de interrupción del tratamiento fueron de 59% en el GDB, 66% en el GDA y 52% en el GI. Las tasas de suspensión de la terapia como consecuencia de los efectos adversos se estimaron respectivamente en 5%, 9% y 7%. En el momento del análisis final, se identificaron 9 muertes, incluidos 4 casos vinculados a la LMC en el GI.

Discusión

Los expertos manifiestan que el nilotinib fue superior al imatinib en función de los criterios de valoración propuestos (RMM y RCGM). Asimismo, la proporción de sujetos con progresión a la forma acelerada o a la crisis blástica resultó significativamente menor para ambas dosis de nilotinib empleadas, en comparación con lo observado en el GI.

En este análisis se describen los resultados de un corte transversal realizado a los 12 meses de un estudio aún en marcha. Si bien en otros ensayos recientes de fase III se administraron dosis de hasta 800 mg de imatinib, no se ha demostrado que esta dosificación se relacione con ventajas en cuanto a la progresión de la enfermedad.

El nilotinib no sólo es más potente y selectivo que el imatinib, sino que se asocia con una menor incidencia de progresión de la LMC. Además, las diferencias en la respuesta terapéutica para ambos medicamentos se incrementaron en forma progresiva durante el período de estudio. En función de los datos de otros ensayos previos, a diferencia del imatinib, el nilotinib tiene actividad sobre las mutaciones de la BCR-ABL y no requiere la presencia del transportador de cationes orgánicos de tipo 1 (hOCT1) para penetrar en las células.

En el estudio IRIS se consideró que tanto la RCGC como la RMM constituían elementos fundamentales asociados con un buen pronóstico a largo plazo. En el presente análisis, el nilotinib se vinculó a índices más elevados de ambos parámetros en comparación con la terapia con imatinib. Además, se relacionó tanto con una menor proporción de casos de progresión de la enfermedad, mientras que la administración de dosis de 300 mg se acompañó de una menor cantidad de abandonos del tratamiento como consecuencia de efectos adversos o de alteraciones bioquímicas.

Conclusiones

Los autores consideran que los inhibidores de la BCR-ABL de segunda generación, como el nilotinib, pueden convertirse en el tratamiento de elección de los pacientes con LMC en fase crónica de reciente diagnóstico. El seguimiento de estos enfermos permitirá obtener mayor información acerca de los efectos adversos a largo plazo, la aparición de resistencia y la secuenciación de las alternativas terapéuticas.

5 - Interacciones Farmacológicas con los Inhibidores de la Tirosina Quinasa Imatinib, Dasatinib y Nilotinib

Haouala A, Widmer N, Decosterd L y colaboradores

University of Lausanne, Lausana, Suiza

[Drug Interactions with the Tyrosine Kinase Inhibitors Imatinib, Dasatinib and Nilotinib]

Blood, Sep 2010

Se presenta una revisión de las interacciones farmacológicas de los inhibidores de la tirosina quinasa (imatinib, dasatinib, nilotinib) y de sus repercusiones potenciales para la práctica clínica.

Las terapias oncológicas dirigidas actúan mediante la interacción con proteínas específicas que se vinculan con la aparición o progresión tumoral. Muchos de estos medicamentos son inhibidores de la tirosina quinasa (TKI). El imatinib, una de las primeras moléculas de este grupo, representó una herramienta notable para el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC). Este fármaco inhibe a la tirosina quinasa Bcr-Abl, una oncoproteína resultante de la traslocación t(9;22)(q34;q11), asociada con el cromosoma Filadelfia. Esta alteración cromosómica es característica de la LMC y de algunas leucemias linfoblásticas agudas.

Sin embargo, se ha descrito la aparición de resistencia al imatinib como consecuencia, entre otras causas, de la amplificación del gen *BCR-ABL*, la reducción de la absorción del fármaco o la presencia de mutaciones puntuales en la secuencia de la oncoproteína. Tanto el nilotinib como el dasatinib constituyen nuevos TKI asociados con mayor potencia y espectro de acción en comparación con el imatinib, ya que pueden actuar en presencia de mutaciones de la proteína Bcr-Abl.

Los TKI se metabolizan por medio de las enzimas del sistema citocromo P450 con acentuada variabilidad interindividual. Algunos TKI son también sustratos o inhibidores de proteínas de la familia ABC (glucoproteína P [Pg-p], BCRP) o de la molécula transportadora de cationes orgánicos (hOCT1). Por lo tanto, la identificación de la dosis más apropiada y segura para cada paciente constituye un motivo de debate. Asimismo, la disponibilidad de tratamientos combinados con mayores niveles de complejidad e interacciones farmacocinéticas debe considerarse en esta evaluación.

En este contexto, los expertos presentan los resultados de una revisión sistemática de las interacciones farmacológicas de los TKI y de otros medicamentos prescritos de manera simultánea, con la inclusión de los inhibidores e inductores reconocidos de las enzimas del sistema citocromo P450 y de las proteínas transportadoras.

Métodos

Se llevó a cabo una evaluación de las monografías oficiales de presentación de estos medicamentos, así como de los datos científicos publicados en Medline, *Evidence-Based Medicine Reviews*, *UpToDate* y *Cancer Care Ontario*. También se analizaron los resúmenes de las conferencias internacionales y nacionales, las referencias y los artículos de revisión.

Se verificó la existencia de interacciones entre los diferentes medicamentos con la consideración de los mecanismos

involucrados. Todos los datos obtenidos se presentaron en forma de tablas de consulta rápida.

Interacciones relacionadas con el imatinib

Este medicamento se metaboliza de manera principal por la isoenzima 3A4 del sistema citocromo P450, si bien también representa un sustrato de la Pg-p y otras proteínas transportadoras. El imatinib se une en un 95% a las proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina y a la glucoproteína ácida alfa-1. Los metabolitos se eliminan por excreción renal. Entre estos productos de degradación se menciona a un derivado piperizínico N-desmetilado con actividad farmacológica comparable a la del imatinib, aunque con menor nivel de exposición sistémica.

Se ha señalado que los inhibidores de la isoenzima 3A4 provocan interacciones con el metabolismo del imatinib. Entre estas moléculas se destacan el cetoconazol, la levotiroxina, el voriconazol y la amiodarona. Sin embargo, se ha descrito en un estudio que el ritonavir, un inhibidor potente de esta isoenzima, no parece alterar los niveles de imatinib en el estado de equilibrio, como probable consecuencia de la inducción de vías metabólicas compensadoras.

Por otra parte, la utilización concomitante de inhibidores de la CYP3A4 y de la Pg-p se asocia con el incremento tanto de las concentraciones plasmáticas como de los niveles intracelulares del imatinib. Entre los fármacos con este efecto inhibitorio dual se destacan el verapamilo, la ciclosporina, algunos macrólidos y el fluconazol. Asimismo, los inhibidores de la bomba de protones, por medio de la inhibición de la Pg-p, podrían incrementar la penetración del imatinib en el encéfalo. Por el contrario, el uso simultáneo de inductores de la isoenzima 3A4 (rifampicina, antiepilépticos, hipéricos) se relaciona con una reducción de la exposición sistémica al imatinib.

Se señala que los inhibidores de la hOCT-1 (quinidina, ranitidina, midazolam) provocan efectos paradójicos, con incremento de los niveles circulantes de imatinib y reducción de sus concentraciones intracelulares en las células neoplásicas que expresan esta proteína transportadora. De todos modos, los expertos recuerdan que tanto la eficacia como la toxicidad del imatinib parecen vincularse con sus niveles plasmáticos, por lo cual la modificación en la exposición a este TKI como consecuencia de una interacción medicamentosa podría alterar su utilidad terapéutica.

En otro orden, los TKI pueden inhibir a las enzimas y proteínas transportadoras y, de ese modo, modificar la exposición a otros medicamentos. El imatinib incrementa la absorción y la toxicidad de la ciclosporina, mientras que reduce la depuración de la simvastatina. Además, se describe la posible interacción de relevancia clínica de este TKI con el metabolismo de los antagonistas de los canales de calcio y del paracetamol. Asimismo, los pacientes hipotiroideos que reciben imatinib requieren en algunas ocasiones un incremento de la dosis de hormona tiroidea, debido a la inducción de la depuración por vías metabólicas distintas a la desyodinación.

Interacciones relacionadas con el dasatinib

Esta molécula se metaboliza por medio de la actividad de la CYP3A4, con la producción de metabolitos activos e inactivos. El dasatinib es también un sustrato de las proteínas Pg-p y BCRP. Por otra parte, este fármaco puede actuar como un inhibidor de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4.

En consecuencia, la administración de inhibidores de la CYP3A4 (cetoconazol, levotiroxina, voriconazol) se vincula con incrementos en los niveles circulantes de este TKI. El uso de inhibidores simultáneos de esta isoenzima y de la Pg-p provoca tanto la elevación de las concentraciones plasmáticas como



Información adicional en www.siicosalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de los niveles intracelulares del dasatinib. Como contrapartida, los inductores enzimáticos como la rifampicina y algunos antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) podrían reducir la exposición a este TKI. Asimismo, debido a que la solubilidad del dasatinib es dependiente del pH, la disponibilidad del fármaco puede disminuir en presencia de inhibidores de la secreción ácida.

Se describen efectos inhibitorios leves del dasatinib sobre la actividad de enzimas y proteínas transportadoras, por lo cual no se recomienda su administración simultánea con antagonistas de los canales de calcio como el verapamilo y el diltiazem. Se destaca que, en los ensayos clínicos, se ha vinculado al dasatinib con la prolongación del intervalo QT corregido, por lo cual se sugieren controles electrocardiográficos periódicos en sujetos que reciben otros medicamentos con efectos electrofisiológicos similares (quinolonas, metadona, antipsicóticos).

Interacciones relacionadas con el nilotinib

A pesar de que se trata de un sustrato de la CYP3A4 y de la proteína BCRP, el nilotinib puede inhibir otras enzimas del sistema citocromo P450, así como a la Pg-p. Asimismo, se ha descrito su efecto inhibitorio sobre la enzima UGT1A1 con incremento de los niveles de bilirrubina. En este contexto, la FDA ha aprobado la determinación del polimorfismo *UGT1A1*28* como una prueba de farmacogenética válida para los pacientes tratados con nilotinib, debido a que la condición homocigótica para esta variante se relaciona con una mayor probabilidad de incremento de los niveles de bilirrubina.

La exposición al nilotinib, por otra parte, se incrementa con el uso concomitante de inhibidores de la CYP3A4, como el cetoconazol y el jugo de pomelo, el cual no se recomienda en los sujetos que reciben este TKI. Como contrapartida, la administración simultánea de rifampicina se vincula con una disminución de la exposición sistémica al nilotinib. De esta manera, se señala que las mismas interacciones de relevancia clínica potencial mencionadas para el imatinib y el dasatinib podrían ocurrir en los individuos tratados con nilotinib. Asimismo, este medicamento se ha relacionado con la prolongación del intervalo QT y con episodios de muerte súbita, por lo cual se indica precaución en individuos con síndrome de QT prolongado, hipopotasemia e hipomagnesemia.

Discusión y conclusiones

Se dispone de un mejor nivel de recomendaciones farmacocinéticas y relacionadas con interacciones y parámetros de seguridad para el imatinib, debido a que este medicamento constituye el primer TKI que fue comercializado para tratamiento. Los restantes fármacos representan variantes terapéuticas más recientes, por lo cual sólo se conoce información limitada acerca de las interacciones medicamentosas de relevancia clínica.

Los expertos manifiestan que tanto el imatinib como el dasatinib y el nilotinib son sustratos de numerosas enzimas y proteínas transportadoras. Además, pueden actuar a su vez como inhibidores de diferentes proteínas y enzimas, motivo por el cual su metabolismo es complejo y poco predecible. La mayor parte de la información disponible ha sido obtenida de datos de experiencias *in vitro* o bien de estudios con animales o con voluntarios sanos. Estos resultados se extrapolan a la práctica clínica oncológica, en el contexto de la administración diaria de estos productos a sujetos que reciben de manera concomitante otros medicamentos. La relevancia de algunas de estas interacciones aún es incierta y no ha sido confirmada en estudios clínicos, por lo cual deben considerarse como indicativas.

Los investigadores concluyen tanto recomendando la pesquisa regular de actualizaciones relacionadas con las interacciones y la toxicidad de estos fármacos, como enfatizando la necesidad de informar las observaciones a las redes de farmacovigilancia.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117929

Comentario

El éxito de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) depende de múltiples factores, entre ellos la resistencia a la enfermedad, la adhesión al tratamiento y la absorción óptima de la droga.

Luego de una extensa revisión, expertos presentaron las interacciones farmacológicas de los TKI con otros medicamentos administrados concomitantemente.

A pesar de que la mayor parte de la información se obtuvo de experiencias in vitro y con animales, sus resultados se extrapolan a la práctica clínica.

Es imprescindible conocer los grupos de drogas que interactúan con los TKI para un buen abordaje de los pacientes con leucemia mieloide crónica como parte de la optimización de su seguimiento.

6 - Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda en Adultos: Recomendaciones de un Panel Internacional de Expertos, en Nombre de la European LeukemiaNet

Döhner H, Estey E, Bloomfield C y colaboradores

University of Ulm, Ulm, Alemania; Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, EE.UU.; Ohio State University, Columbus, EE.UU.

[Diagnosis and Management of Acute Myeloid Leukemia in Adults: Recommendations from an International Expert Panel, on Behalf of the European LeukemiaNet]

Blood 115(3):453-474, Ene 2010

Este artículo incluye las recomendaciones elaboradas por un panel de expertos para el diagnóstico, tratamiento y evaluación de los criterios de respuesta de la leucemia mieloide aguda.

En los años 1990 y 2003 se publicaron recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y evaluación de los criterios de respuesta de la leucemia mieloide aguda (LMA), pero los grandes avances diagnósticos, moleculares, genéticos y terapéuticos de los últimos años hicieron necesario actualizar estas pautas. Con este fin, se constituyó un panel de 19 expertos en LMA que llevaron a cabo la revisión del material publicado entre 2006 y 2008.

Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

La más reciente clasificación de LMA de la OMS se basa en las características citogenéticas y moleculares. Las categorías incluidas son: LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes, LMA con cambios mielodisplásicos, neoplasias mieloides secundarias a la quimioterapia, LMA no clasificada en otra parte, sarcoma mieloide, proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down, neoplasia de células dendríticas plasmacitoide blástica y LMA de linaje ambiguo.

Diagnóstico**Morfológico**

Se debe realizar una punción aspiración de médula ósea; en aquellos casos en que la punción sea seca, se debe proceder a la biopsia. Luego de la tinción, es recomendable que se cuenten al menos 200 leucocitos en los extendidos de sangre periférica y 500 células nucleadas en los de médula ósea. Se requiere la presencia de más del 20% de blastos para el diagnóstico de LMA, excepto en los casos de LMA con t(15;17), t(8;21), inv(16;16) y algunos casos de eritroleucemia. El recuento de blastos incluye a los monoblastos, mieloblastos y megacarioblastos; en la leucemia de estirpe monocítica se incluyen los monoblastos y promonocitos pero no los monocitos anómalos, mientras que los eritroblastos no se cuentan, excepto en la eritroleucemia pura.

La citoquímica con mieloperoxidasa (MPO) positiva en $\geq 3\%$ de los blastos, indica diferenciación mieloide, pero su ausencia no la excluye. El Sudán *black* es semejante a la MPO pero menos específico. Las esterasas no específicas muestran positividad en monoblastos y monocitos, mientras que la tinción de PAS es positiva en la eritroleucemia. Además, las tinciones férricas permiten detectar sideroblastos normales y anillados y determinar los depósitos de hierro.

Inmunofenotipificación

Se realiza por citometría de flujo. Si bien no hay criterios establecidos sobre el umbral para considerar positivo a un marcador, se suele tomar el 20% para la mayoría de los marcadores y el 10% para un pequeño grupo (CD3, MPO, TdT, CD34, CD117). Los patrones de expresión de los marcadores permiten el diagnóstico del linaje de la leucemia aguda, de leucemias de linaje mixto y la detección de enfermedad residual mínima. Este procedimiento es esencial para el diagnóstico de la LMA con diferenciación mínima, LMA megacarioblástica y las LMA de linaje ambiguo. En el primer caso, se trata de una LMA sin morfología ni citoquímica mieloide, que expresa marcadores tempranos (CD34, HLA-DR y CD38) y ninguno de los maduros; aunque la tinción con MPO es negativa, es posible detectar gránulos MPO positivos en la citometría de flujo. La LMA megacarioblástica presenta más del 50% de sus blastos de estirpe megacariocítica, que suelen expresar antígenos plaquetarios CD41 y CD61. Las LMA de linaje ambiguo incluyen tanto las leucemias nulas, que suelen expresar HLA-DR, CD34 y CD38, como las de estirpe mixta, que corresponde a blastos de dos estirpes diferentes o que coexpresan marcadores de diferentes linajes, o una combinación de estas dos formas. Las leucemias BCR-ABL1 positivas corresponden a leucemias de linaje mixto por inmunofenotipo, pero deben tratarse como leucemias linfoblásticas agudas con el agregado de algún inhibidor de la tirosina quinasa; debe establecerse diagnóstico diferencial con la leucemia mieloide crónica en crisis blástica. Las LMA con alteraciones genéticas recurrentes presentan rasgos característicos, como la LMA con t(8;21) que suele expresar algunos marcadores linfoides, la LMA con inv(16) que expresa el marcador T CD2, y la LMA con mutación NPM1 que tiene CD33 positivo con CD34 negativo.

Citogenético

Aproximadamente el 55% de los adultos con LMA presentan alteraciones citogenéticas. Se deben analizar al menos 20 metafases en sangre periférica. También deben conservarse muestras para llevar a cabo un análisis citogenético molecular, por hibridación *in situ* con

fluorescencia (FISH) para detectar nuevos arreglos de genes en el caso de que el método convencional no arroje resultados.

Molecular

Este estudio se realiza con una muestra de sangre periférica; lo ideal es realizar la extracción de ADN y ARN y almacenar las células viables, pero si no fuera posible la prioridad es recuperar ARN. Se pueden realizar análisis por reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (PCR-TR) para identificar genes de fusión, como *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLLT3-MLL* y *DEK-NUP214*. Además, se han identificado mutaciones somáticas adquiridas en distintos genes, como el *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *MLL*, *NRAS*, *WT1*, *KIT*, *RUNX1*, *TET2*, *NADP+* e *IDH1*, con frecuencias variables en los distintos grupos. Dos de estas mutaciones han sido incorporadas como categorías provisionales en la clasificación de la OMS (*NPM1* y *CEBPA*). Se recomienda estudiar estas mutaciones, junto con la del *FLT3*, en pacientes con LMA con perfil citogenético normal.

Estudios genómicos

La genotipificación del polimorfismo de nucleótidos únicos ha permitido identificar un mecanismo novedoso en la patogénesis de la LMA, llamado disomía uniparental (UPD). Luego de una recombinación mitótica, la célula se torna homocigota para una mutación preexistente en la región genómica afectada. Es esperable que en el futuro estos estudios sean más accesibles, ya que permitirían diseñar estrategias de enfoque terapéutico personalizado al perfil genético de la enfermedad.

Almacenamiento de muestras biológicas

En el contexto de los ensayos clínicos, se deben criopreservar muestras de sangre y de médula ósea de los pacientes, así como ADN y células viables. Además, los expertos aconsejan conservar ADN de línea germinal de muestras de esputo, hisopado de fauces o biopsias de piel, muestras de plasma, una muestra de células del estudio citogenético fijadas en metanol y ácido acético y otras muestras celulares congeladas de varios momentos del tratamiento así como del seguimiento posterior.

Factores pronósticos**Del paciente**

Estos factores influyen principalmente sobre la mortalidad relacionada con el tratamiento. La edad constituye un factor adverso, aunque no debe ser limitante para la decisión terapéutica; deben analizarse cuidadosamente las enfermedades asociadas.

Relacionados con la LMA

Determinan la resistencia al tratamiento convencional de la enfermedad, e incluyen el recuento de glóbulos blancos, el tratamiento citotóxico previo y las alteraciones citogenéticas y moleculares presentes al momento del diagnóstico. El cariotipo de las células leucémicas constituye el principal factor pronóstico de respuesta al tratamiento y de supervivencia. Con la excepción de la trisomía 22 en la LMA con inv(16) o t(16;16) que se asocia con una mayor supervivencia libre de eventos (SLE), las alteraciones citogenéticas se asocian con mal pronóstico. El cariotipo complejo, definido por la presencia ≥ 3 alteraciones cariotípicas, suele presentar alteraciones no equilibradas y se relaciona con un pronóstico muy pobre. En esta definición deben exceptuarse las alteraciones cromosómicas consideradas de buen pronóstico, así como las que caracterizan a las enfermedades con alteraciones genéticas recurrentes, que constituyen entidades separadas. Recientemente se ha descrito el cariotipo monosómico, de



Información adicional en www.siiusalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

mal pronóstico, definido por una monosomía única, excepto la pérdida aislada del cromosoma X o del cromosoma Y, asociada con una monosomía adicional o con una alteración cromosómica estructural. Cabe destacar que las alteraciones citogenéticas de mal pronóstico aumentan con la edad del paciente.

Respecto de las alteraciones moleculares, se ha determinado que las mutaciones del *NPM1*, *CEBPA* y *FLT3*, aisladas o combinadas, correlacionan con el pronóstico en adultos jóvenes con LMA con perfil citogenético normal. Algunas mutaciones que comprometen al *FLT3* se asocian con escasa respuesta al tratamiento. Por su parte, las mutaciones del *NPM1* se han relacionado con una mayor tasa de remisión completa (RC) y con una SLE más prolongada en algunos estudios, cuando no se asocian con mutaciones del *FLT3*. Las mutaciones del *CEBPA* también se vinculan con buen pronóstico, similar a lo que ocurre con los individuos que portan la mutación del *NPM1* sin mutación *FLT3-ITD*, aunque datos recientes señalan que sólo las mutaciones dobles o bialélicas cursan con buen pronóstico. En aquellas LMA con alteraciones citogenéticas favorables, la mutación del *KIT* se asocia con un pronóstico adverso.

La detección de la enfermedad residual mínima, exhaustivamente estudiada para la leucemia promielocítica, no ha sido debidamente explorada en el resto de las LMA. Sin embargo, hay datos aislados que relacionan el nivel de detección de ciertas alteraciones genéticas con la evolución, como es el caso de la cinética de caída de los niveles de *RUNX1-RUNX1T1* y de *CBFB-MYH11* detectada con PCR-TR, que correlaciona con el riesgo de recaídas, y representa un factor de pronóstico independiente. La detección por citometría de flujo, si bien puede aplicarse a una población más grande, tiene una sensibilidad inferior a la de la PCR-TR.

Por último, los expertos determinaron 4 categorías estandarizadas de correlación citogenética y molecular con la evolución clínica (favorable, intermedia I y II, y adversa).

Criterios de respuesta y supervivencia

Se estandarizan según el tipo de estudio clínico: en los de fase I, la respuesta puede ser una remisión parcial (RP), mientras que en los de fases II y III se considera la RC, y también las remisiones citogenéticas (RCc) y moleculares (RCm). El momento para la evaluación de la respuesta se sitúa entre los 21 y 28 días del inicio de la inducción; la evaluación temprana, con punción de médula ósea a los 7 días, se realiza cuando se está investigando un antineoplásico nuevo o para guía de tratamientos posteriores. En el seguimiento de los estudios clínicos se recomienda realizar punción de médula ósea cada 3 meses durante los primeros 2 años, y cada 6 meses por otros 2 o 3 años, ya que la mayoría de las recaídas ocurren entre 1 y 3 años después del final del tratamiento. Fuera de la investigación clínica no se efectúan estudios de médula ósea, sino hemogramas mensuales o trimestrales por 2 años, y luego cada 3 a 6 meses por 5 años.

Abordaje de adultos jóvenes (18 a 60 años)

El esquema de inducción convencional 3+7 consiste en la infusión continua durante 7 días de 100 a 200 mg/m² de citarabina y 3 días de antraciclinas (60 mg/m² de daunorrubicina, 10 a 12 mg/m² de idarrubicina o 10 a 12 mg/m² de mitoxantrona), con el que se alcanzan RC en el 60% al 80% de los casos. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico, ya que la demora > 5 días impacta negativamente en los resultados.

Varios estudios han comparado la daunorrubicina en dosis estándar (45 a 60 mg/m²) con otras antraciclinas en dosis equivalentes, pero ninguno demostró una supervivencia global

(SG) superior. La asociación de dosis altas de citarabina con daunorrubicina en la inducción aumentó la toxicidad y no incrementó la eficacia, por lo que no se recomienda emplear este esquema. La adición de otras drogas al esquema 3+7 no ha sido exitosa. Por otra parte, se han utilizado factores estimulantes del crecimiento de granulocitos (G-CSF) y de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) para sensibilizar a los blastos antes de la inducción; en dos estudios se constató mejoría de la SLE y en uno, aumento de la SG, mientras que en otro ensayo no mejoró los resultados del tratamiento, por lo que resta profundizar la investigación en esta área. También se está estudiando la administración de gemtuzumab ozogamicina (GO) asociado con la quimioterapia.

Una vez alcanzada la RC, hay diversas alternativas terapéuticas que incluyen la quimioterapia intensiva, el mantenimiento prolongado o las dosis altas de quimioterapia seguidas de trasplante alogénico o autólogo. Se han comprobado las ventajas de la administración de 4 ciclos de dosis altas de citarabina para la consolidación, sobre las dosis estándar e intermedias, especialmente en pacientes con determinadas alteraciones citogenéticas. No se apreciaron beneficios significativos con el tratamiento de mantenimiento prolongado. El trasplante autólogo es válido para pacientes con riesgo citogenético favorable o intermedio, pero no para los de alto riesgo; se obtienen resultados comparables a los de la consolidación con quimioterapia. El trasplante alogénico se asocia con la menor tasa de recaídas, debido a la conjunción del efecto del tratamiento de condicionamiento y al del injerto contra la leucemia, aunque se vincula con un riesgo alto de mortalidad relacionada con el tratamiento, que varía entre el 15% y el 50%. Los estudios clínicos demuestran que el trasplante alogénico es beneficioso en términos de SG para los sujetos con LMA de riesgo intermedio y alto. Es necesario realizar una evaluación de los factores genéticos, del receptor y del donante, para determinar el equilibrio adecuado entre los riesgos y los beneficios; se están empleando escalas de enfermedades asociadas, como el HCTCI, que permiten objetivar las variables a contemplar.

De acuerdo con las características citogenéticas y moleculares, se determinó que los pacientes con LMA de riesgo favorable pueden ser tratados con una consolidación de 3 o más ciclos de dosis altas de citarabina; no se observaron beneficios con las variedades de trasplantes en esta población, salvo en aquellos casos de LMA con factor de enlace nuclear (CBF) con muy bajo riesgo para el trasplante. En el caso de LMA de riesgo intermedio, las dosis altas de citarabina no alcanzan respuestas satisfactorias, por lo que el trasplante alogénico resulta una alternativa más adecuada, principalmente para sujetos con riesgo bajo o intermedio asociado con el trasplante. Los pacientes con LMA de alto riesgo presentan malos resultados con la quimioterapia convencional; el tratamiento de elección es el trasplante, principalmente en los sujetos más jóvenes.

Los pacientes con enfermedad refractaria primaria suelen ser candidatos al trasplante. Sin embargo, se observan altas tasas de recaídas y de mortalidad libre de recaídas, por lo que la SG se sitúa entre el 20% y el 30%. Se han intentado estrategias como los regímenes de condicionamiento de intensidad reducida (RIC) y la administración profiláctica de infusiones de linfocitos del donante, con el fin de reducir la mortalidad.

Abordaje de adultos mayores (> 60 años)

El pronóstico en este grupo es peor, ya que suelen presentar altas tasas de mortalidad temprana y de resistencia al tratamiento. Sin embargo, esto no justifica limitar los recursos terapéuticos.

La inducción convencional se asocia con mayor supervivencia y mejor calidad de vida que el tratamiento de

sostén. En el grupo de entre 60 y 74 años sin enfermedades asociadas, la inducción se vincula con tasas de RC del 50% y con muerte en aplasia en menos del 15% de los casos. En casos especiales se puede considerar la reducción de las dosis del esquema 3+7, aunque un grupo ha evaluado la intensificación de la dosis de daunorrubicina con mayores tasas de RC y de SG. En los sujetos con perfil citogenético adverso, las tasas de RC llegan al 30% y la SG es < 5%; en esos casos, se deberían intentar terapias en investigación o la simple citorreducción.

Luego de la inducción, se pueden intentar diferentes enfoques, como ciclos repetidos de quimioterapia de intensidad moderada o mantenimiento mensual a largo plazo. En pacientes con perfil citogenético favorable y buen estado clínico, se podría escalar las dosis de la consolidación. El trasplante alogénico debe contemplarse dentro del contexto de la investigación clínica.

En pacientes > 75 años con compromiso clínico se deben considerar alternativas al esquema 3+7, como las dosis bajas de citarabina, aunque la hidroxiurea o el tratamiento de sostén son opciones a considerar. Debe tenerse en cuenta que los sujetos con perfil citogenético adverso no suelen responder a las dosis bajas de citarabina. En los pacientes con un estado clínico adecuado, la selección del tratamiento debe basarse en el perfil citogenético.

LMA secundaria al tratamiento

Se define como la LMA resultante de un tratamiento citotóxico o radiante previo. Involucra varios tipos de mutaciones, como las que afectan a los cromosomas 5q y 7q, que se presentan entre los 5 y 7 años del tratamiento con agentes alquilantes o radiación, y las traslocaciones 11q23 (*MLL*) o 21q22 (*RUNX1*) que se presentan entre 2 y 3 años luego de la terapia con inhibidores de la topoisomerasa II, aunque habría muchas más vías involucradas. La supervivencia en esta población es inferior a la de los individuos con LMA *de novo*, debido a diversos factores, como la persistencia del clon maligno primario, el daño orgánico secundario al tratamiento previo, la depleción de las células madre hematopoyéticas, trastornos en el estroma medular, alteraciones inmunológicas que facilitan la colonización por microorganismos resistentes y refractariedad al soporte transfusional, sumado a la alta frecuencia de perfiles citogenéticos adversos. Los esquemas de quimioterapia convencionales permiten RC en alrededor del 28%, mientras que con el trasplante alogénico se consigue entre el 20% y el 30%; el trasplante autólogo permite una SG del 35% en individuos > 65 años.

Recaída de la LMA

La mayoría de los pacientes que alcanzan la RC recaen dentro de los primeros 3 años; una vez producida la recaída, su pronóstico es muy poco alentador, particularmente en los individuos de mayor edad, con perfil citogenético adverso y con recaída precoz, dentro de los primeros 6 meses. Sobre la base de las probabilidades de alcanzar una segunda RC, se debe decidir si emplear tratamiento curativo o paliativo.

En el caso del tratamiento curativo, el objetivo es obtener la segunda RC y proceder de inmediato al trasplante. Los esquemas pueden incluir dosis intermedias o altas de citarabina, alternadas con una antraciclina, o esquemas que combinan mitoxantrona y etopósido. En pacientes de edad avanzada, se debe considerar el gemtuzumab. El tratamiento de consolidación ideal en segunda RC es el trasplante alogénico; el empleo de regímenes de condicionamiento RIC parece asociarse con un mayor riesgo de recaída posterior que los que contienen dosis altas. Si no puede realizarse un trasplante alogénico, la segunda alternativa es el trasplante autólogo, que provee una probabilidad de supervivencia a

largo plazo del 20% al 50%. Los sujetos con antecedentes de trasplante alogénico previo a la recaída pueden recibir infusiones de linfocitos del donante; si la recaída es tardía, a más de un año del trasplante, se puede intentar un segundo trasplante.

Terapia molecular dirigida

Se han identificado diversas mutaciones en genes que activan cascadas de transducción de señales, fusiones de genes o alteración funcional de algunos genes en la LMA. Sin embargo, con excepción del ácido transretinoico y el trióxido de arsénico para la leucemia promielocítica, no se han podido diseñar tratamientos específicos sobre estas alteraciones que superen la inhibición de la tirosina quinasa. Las terapias moleculares dirigidas para la LMA incluyen al GO, los inhibidores de la FLT3 y los agentes desmetilantes. El GO es un anticuerpo monoclonal anti-CD33 que inhibe la síntesis de ADN e induce la apoptosis; se encuentra aprobado para el tratamiento de las recaídas en pacientes de edad avanzada, con tasas de RC del 15% al 35%. En adultos jóvenes, el agregado de GO al esquema de inducción permitió alcanzar un 91% de RC. Por otra parte, hay diversos inhibidores de la FLT3, como el midostaurin, lestaurinib y sunitinib, con actividad *in vitro* demostrada, y con efecto transitorio en las recaídas de la LMA con mutaciones *FLT3* como agentes únicos. Sin embargo, su uso combinado durante la inducción y la consolidación intensivas en portadores de la mutación parece promisorio. Por último, los agentes desmetilantes decitabina y azacitidina se emplean en los síndromes mielodisplásicos de riesgo intermedio y alto, en los que mejoran los resultados. De hecho, la supervivencia a los 2 años alcanza el 50%, en comparación con el 16% con tratamiento convencional. La azacitidina se encuentra aprobada para tratar a personas de edad avanzada con LMA con 20% a 30% de blastos.

Situaciones especiales

Hiperleucocitosis

Definida por un recuento leucocitario > 100 x 10⁹/l, se asocia con aumento de la mortalidad durante la inducción. El tratamiento inicial puede ser la leucoféresis, aunque el abordaje estándar es con 50 a 60 mg/kg/día de hidroxiurea, que se mantiene hasta alcanzar un recuento < 10 a 20 x 10⁹/l, con atención a la prevención del síndrome de lisis tumoral.

Compromiso del sistema nervioso central (SNC)

Se presenta en menos del 5% de los pacientes; la profilaxis intratecal no está indicada, excepto en situaciones especiales, como la hiperleucocitosis. Si se comprueba compromiso del SNC, se deben administrar 40 a 50 mg de citarabina intratecal, 2 a 3 veces por semana, hasta la desaparición de los blastos, y continuar por 3 dosis más. Como alternativa, se pueden administrar 6 ciclos de citarabina liposomal (50 mg cada 2 semanas). Los días de aplicación intratecal se debe indicar dexametasona oral para la prevención de la aracnoiditis. Las recurrencias en el SNC se tratan con irradiación craneoespinal.

Sarcoma mieloides

Es un tumor constituido por blastos mieloides, con ubicación extramedular. Los sitios más afectados son piel, ganglios, tracto gastrointestinal, huesos, tejidos blandos y testículos. Puede preceder a la LMA, ser concomitante, o presentarse como transformación blástica de un síndrome mielodisplásico. Se asocia con hiperleucocitosis, t(8;21) y CD56 positivo. Si se presenta *de novo*, debe tratarse como una LMA. Puede

considerarse irradiar la zona afectada para mejorar el control local del tumor.

Embarazo

Deben considerarse la salud materna y los riesgos fetales a corto y a largo plazo. *Per se*, no afecta el curso de la LMA, ya que el 75% de las mujeres alcanzan la RC, aunque no debe haber demoras terapéuticas. Existe alto riesgo de aborto, de retraso del crecimiento intrauterino y de muerte perinatal, principalmente cuanto más temprano en la gestación es el diagnóstico de la LMA, además del riesgo de teratogenicidad, que es máximo durante el primer trimestre. Debe evitarse la idarrubicina ya que atraviesa la placenta y tiene alta afinidad por el ADN. La quimioterapia en el segundo y tercer trimestres es bastante segura, aunque no exenta de complicaciones. Debe evitarse el parto en período de citopenia materna y fetal.

Tratamiento de sostén

Profilaxis de infecciones

En primer lugar, deben mantenerse estrictas medidas de higiene y adoptar estrategias para proteger al paciente de las infecciones de su entorno. La profilaxis antifúngica con itraconazol, posaconazol, fluconazol o anfotericina B reduce el riesgo de infecciones por *Aspergillus* e impacta sobre la mortalidad. Entre los agentes empleados, se demostró que el fluconazol presenta menor eficacia. Además, es útil administrar profilaxis antibiótica, preferentemente con quinolonas, luego de la quimioterapia.

Factores de crecimiento

Su empleo acelera entre 2 y 5 días la recuperación de neutrófilos y puede reducir los días de internación, el uso de antibióticos y la duración de la fiebre. Sin embargo, no se ha demostrado su rentabilidad, por lo que no se recomienda su uso sistemático, salvo en casos específicos.

SopORTE transfusional

Las transfusiones de plaquetas han disminuido la mortalidad por hemorragia en la LMA. Aunque antes se empleaban $20 \times 10^9/l$ como umbral transfusional, se ha demostrado que el umbral adecuado es de $10 \times 10^9/l$. Deben tenerse en cuenta los signos de sangrado, la mucositis grave, la presencia de infecciones o fiebre para considerar elevar el umbral para la transfusión. Es aconsejable la remoción de leucocitos para prevenir la aloinmunización. En mujeres con embarazos previos que se encuentran sensibilizadas, se deben transfundir plaquetas HLA compatibles o sometidas a pruebas cruzadas. También puede emplearse el ácido tranexámico, un agente antifibrinolítico, para reducir las hemorragias y los requerimientos transfusionales.

En general, se recomienda mantener un nivel de hemoglobina $> 8 \text{ g/dl}$, particularmente en pacientes plaquetopénicos. Las transfusiones de leucocitos no se encuentran recomendadas.

Antes de un trasplante sólo deben transfundirse eritrocitos y plaquetas deplecionados de leucocitos, para reducir la aloinmunización y la transmisión de citomegalovirus (CMV). Los hemoderivados irradiados son útiles para reducir la enfermedad injerto contra hospedero. Por lo general, se administran derivados irradiados desde el comienzo de la consolidación hasta 6 meses después del trasplante alogénico, y desde una semana antes de la recolección de células madre hasta 3 meses después del trasplante autólogo. Los sujetos seronegativos para CMV deben recibir exclusivamente hemoderivados con serología negativa para CMV.

7 - Estudio de Fase II con Clofarabina como Monoterapia en Adultos de Edad Avanzada con Leucemia Mieloide Aguda y Factores Pronósticos Desfavorables sin Tratamiento Previo

Kantarjian H, Erba H, Faderl S y colaboradores

University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

[Phase II Study of Clofarabine Monotherapy in Previously Untreated Older Adults with Acute Myeloid Leukemia and Unfavorable Prognostic Factors]

Journal of Clinical Oncology 28(4):549-555, Feb 2010

En pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda y uno o más factores pronósticos desfavorables, el tratamiento con clofarabina se asocia con eficacia y tolerabilidad adecuadas y baja mortalidad.

El tratamiento clásico de la leucemia mieloide aguda (LMA) consiste en el esquema 7+3 con citarabina y una antraciclina. Sin embargo, los adultos mayores presentan baja tasa de respuesta, que oscila entre el 40% y 55% en los > 60 años y entre el 24% y 33% en los > 70 años. En aquellos > 60 años que presentan un perfil citogenético adverso, la tasa de respuesta desciende al 26% al 34%; los que presentan antecedentes de trastornos hematológicos (ATH) alcanzan entre el 28% y 46%, y cae al 26% en los que presentan un estado general de 2 según el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

La mediana de la supervivencia de los pacientes añosos tratados con el esquema 7+3 abarca un rango dentro de los 8 y los 12 meses; menos del 10% se mantiene en remisión completa (RC) por más de 3 años. En el caso de presentar perfil citogenético adverso, la supervivencia apenas alcanza los 4 o 5 meses.

Además, la inducción con el esquema 7+3 presenta una tasa de mortalidad alta, de entre el 10% y el 30%, en los sujetos > 60 años, y alcanza el 50% con el aumento de la edad y el empeoramiento del estado general. Por las causas antes expuestas, sólo el 30% de los pacientes > 60 años con LMA reciben quimioterapia, por lo que es necesario explorar nuevas alternativas terapéuticas para esta población.

La clofarabina es un análogo de las purinas de segunda generación, que reúne los beneficios de la fludarabina y de la cladribina pero con menor neurotoxicidad. En estudios previos de fase II, el empleo de este agente en dosis de $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 5 días consecutivos en pacientes añosos con LMA sin tratamiento previo, permitió conseguir tasas de remisión globales de entre el 44% y 59%. En los pacientes > 70 años la tasa de remisión fue del 49% y en los que presentaron perfil citogenético desfavorable, del 42%.

Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia del tratamiento con clofarabina como agente único en una población de sujetos de edad avanzada con LMA sin tratamiento previo y con factores pronósticos adversos.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes > 60 años con LMA sin tratamiento previo, con un estado general de 0 a 2 y con al menos uno de los siguientes factores pronósticos desfavorables: edad ≥ 70 años, estado general de 2, presencia de ATH, o bien cariotipo intermedio o desfavorable.

Los candidatos debían tener funciones renal, hepática y cardíaca adecuadas.

Se excluyeron a los pacientes con cariotipos favorables, como t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17). También se excluyeron a los individuos con leucemia promielocítica aguda, con tratamiento previo para la LMA o ATH, con irradiación pélvica, con compromiso leucémico del sistema nervioso central, infecciones graves o trasplante previo de células madre hematopoyéticas.

La clofarabina se administró en infusión intravenosa de una hora en dosis de 30 mg/m², durante 5 días. El tratamiento se suspendió ante cualquier evidencia de progresión de la enfermedad; sin embargo, se contempló la realización de un segundo ciclo o reinducción a los 28 días del primero en quienes presentaban enfermedad residual. Los pacientes con RC o con RC parcial (RCp) podían recibir ciclos subsiguientes de consolidación. Tanto en los ciclos de reinducción como en los de consolidación la dosis utilizada fue de 20 mg/m², hasta un máximo total de 6 ciclos.

Los criterios de RC incluían la presencia < 5% de blastos en la médula ósea, con hematopoyesis normal, ausencia de bastones de Auer, de compromiso extramedular, de blastos en sangre periférica y recuperación de los recuentos de células en sangre periférica. En el caso de que el recuento de plaquetas no fuera $\geq 100 \times 10^9/l$, se consideró como RCp. El resto de las respuestas fueron consideradas como fracaso terapéutico. Se planteó el seguimiento de todos los pacientes hasta los 2 años del último sujeto incluido o hasta la muerte.

El estudio contó con el diseño de dos estadios de Simon, de acuerdo con los siguientes parámetros: una tasa de respuesta verdadera $\leq 18\%$ fue considerada ineficaz, una tasa de respuesta verdadera $\geq 30\%$ fue considerada eficaz, no debía haber una tasa de falsos positivos > 5% y de falsos negativos > 10%.

El criterio primario de valoración fue la tasa de remisión global, definida como la suma de RC y RCp. También se evaluaron las tasas de RC en función de los 4 factores pronósticos desfavorables, aislados o en conjunto. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la duración de la RC, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).

Resultados

Se incluyeron 112 pacientes provenientes de 20 centros en Estados Unidos. La mediana de la edad fue de 71 años (60-88); la mediana del recuento de blastos en la médula ósea fue del 51%. El 62% de los individuos eran ≥ 70 años, 22% con un estado general de 2, 37% con ATH; el 41% presentaba perfil citogenético intermedio y el 55%, desfavorable. El 78% de los pacientes tenían al menos 2 factores pronósticos desfavorables. Recibieron una mediana de 2 ciclos. El 59% recibió un segundo ciclo, ya sea como reinducción o como consolidación. La mediana de ciclos de consolidación fue 1.

La tasa de remisión global fue del 46%, con un 38% de RC. De los 51 pacientes que presentaron respuesta, 38 (75%) tuvieron RC o RCp luego del primer ciclo de tratamiento y los restantes luego del ciclo de reinducción. La mediana de tiempo hasta alcanzar la remisión fue de 5 semanas, mientras que la mediana de tiempo hasta la desaparición de blastos de sangre periférica fue de 5 días.

De acuerdo con los factores pronósticos desfavorables, las tasas de remisión globales fueron del 39% para los individuos ≥ 70 años, del 32% para los que presentaban un estado general de 2, del 51% para los que presentaban ATH, del 54% para aquellos con perfil citogenético intermedio y del 42% para quienes presentaban perfil citogenético

desfavorable. Las tasas de remisión global en asociación con la presencia de un factor adverso fueron del 48%, con dos factores desfavorables, del 51% y del 38% con tres factores, mientras que en el caso de presentar un cariotipo complejo con 3 o más alteraciones las tasas fueron del 33%, con alteraciones del cromosoma 7, del 32% y del 19% en aquellos con alteraciones del cromosoma 5. La tasa de remisión entre los 60 y 69 años fue del 56% y 67% entre los pacientes que presentaban un estado general de 0.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 36 semanas (1-85 semanas), mientras que la mediana de duración de la SLE fue de 37 semanas (26-56 semanas); la duración de la remisión global fue de 56 semanas. No se observaron diferencias significativas entre los subgrupos con factores pronósticos desfavorables respecto de la SLE o la duración de la remisión. Entre los 51 pacientes que alcanzaron RC/RCp, 5 recibieron un trasplante de células hematopoyéticas y 14 realizaron un tratamiento alternativo. La mediana de la SG fue de 41 semanas; entre aquellos que alcanzaron RC/RCp fue 59 semanas y considerando sólo los que obtuvieron RC, alcanzó las 72 semanas. Tanto la tasa de remisión global como la RC fueron factores predictivos significativos de supervivencia ($p < 0.05$).

El 96% de los pacientes refirieron efectos adversos, pero sólo el 6% tuvo que interrumpir el tratamiento por toxicidad; la suspensión de la terapia fue debida a mielosupresión prolongada, trombocitopenia prolongada, infarto agudo de miocardio, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, amnesia e insuficiencia renal.

La mortalidad por todas las causas a los 30 días alcanzó el 9.8% en la población total y 13% en los ≥ 70 años, 9% en los ≥ 80 años y 12% en los que tenían un estado general de 2. La mortalidad por todas las causas a los 60 días llegó al 16%. Entre los eventos adversos más frecuentes se registraron en $\geq 20\%$ náuseas, vómitos, neutropenia febril, diarrea, erupciones cutáneas y fatiga; la neutropenia febril fue el evento adverso grado 3 más frecuente. El 91% de los sujetos presentaron neutropenia febril o fiebre; el 21% presentó mucositis, aunque en su mayoría de grado leve a moderado. La mediana del tiempo para la recuperación de neutrófilos $\geq 0.5 \times 10^9/l$ fue de 26 días y para cifras $\geq 1 \times 10^9/l$, de 28 días, mientras que fue de 24 días para valores de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ y de 26 días para $\geq 100 \times 10^9/l$.

Discusión

Estos resultados indican que el tratamiento con clofarabina es eficaz y presenta buena tolerabilidad en pacientes de edad avanzada con LMA y factores pronósticos desfavorables. La tasa de remisión global fue del 46%, con un 38% de RC, y en la mayoría de los casos se alcanzó con el primer ciclo. A diferencia de lo observado en estudios con quimioterapia intensiva, la respuesta al tratamiento con clofarabina no fue afectada por la presencia de factores pronósticos desfavorables. Los períodos de duración de la remisión global y de la SLE reflejan el beneficio clínico de esta intervención. En ambos casos, la duración de la respuesta fue ≥ 37 semanas, lo que supera con creces los resultados obtenidos con la quimioterapia convencional en pacientes añosos, en los cuales la mediana de la SLE en sujetos seleccionados, sin factores adversos asociados, alcanza entre 10 y 11 meses, mientras que en aquellos no seleccionados se encuentra entre los 7 y 11 meses. La SG fue similar (41 semanas) a la observada en otros estudios con esta población.

La mortalidad por todas las causas a los 30 días fue inferior a la registrada en otros ensayos; en este trabajo fue del 9.8%, mientras que en otros se sitúa entre el 12% y 50%. En el presente estudio, la población que presentó peor estado

general tuvo una mortalidad a los 30 días de tan sólo 12%. Con respecto a la mortalidad a los 60 días, cabe destacar que fue menor (16%) que la informada en la bibliografía (27% hasta > 60%).

Los eventos adversos fueron similares a los observados en estudios previos con este agente y en ensayos con esquema 7+3, aunque su incidencia fue menor.

Dada la baja tasa de respuesta a los esquemas de quimioterapia convencional en pacientes añosos con LMA, se han intentado múltiples esquemas alternativos, que abarcan desde dosis bajas de quimioterapia a terapias dirigidas, con resultados variables desde el punto de vista terapéutico y de seguridad.

Para finalizar, los autores destacan que la clofarabina es una alternativa eficaz y con un nivel aceptable de toxicidad y baja tasa de mortalidad para el tratamiento de la LMA, en pacientes de edad avanzada con uno o más factores pronósticos desfavorables. Sin embargo, aún resta comparar los resultados del tratamiento con clofarabina con los del esquema 7+3 en el contexto de un estudio aleatorizado, así como evaluar las posibles combinaciones con agentes clásicos o nuevos para optimizar los resultados.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/113941

8 - El Rituximab más Fludarabina y Ciclofosfamida Prolonga la Supervivencia Libre de Progresión en Comparación con Fludarabina y Ciclofosfamida solas en la Leucemia Linfocítica Crónica con Tratamiento Previo

Robak T, Dmoszynska A, Moiseev S y colaboradores

Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

[Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared with Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia]

Journal of Clinical Oncology 28(10):1756-1765, Abr 2010

El esquema que combina rituximab, fludarabina y ciclofosfamida es eficaz y bien tolerado en pacientes con leucemia linfocítica crónica previamente tratados, y constituye una opción terapéutica válida en esta población.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad caracterizada por un curso indolente, interrumpido por numerosos episodios de recaídas y remisiones. Su incidencia es de 2 a 4 casos por 100 000 habitantes en el mundo occidental, y constituye la forma de leucemia más frecuente entre los mayores de 70 años, con una incidencia > 20 casos por 100 000. Si bien se han identificado múltiples factores pronósticos, la enfermedad continúa siendo incurable con las opciones de tratamiento actuales. Las alternativas de terapia incluyen la conducta expectante, los agentes alquilantes y los análogos de las purinas. La eficacia de uno de estos últimos agentes, la fludarabina, ha superado a la de los agentes alquilantes, y aumenta todavía más cuando se la asocia con ciclofosfamida. Por otra parte, el anticuerpo monoclonal rituximab tiene eficacia en la LLC, tanto como agente único como asociado con quimioterapia. De hecho, los mejores resultados respecto de la eficacia se han obtenido con la combinación de rituximab, fludarabina y ciclofosfamida (R-FC), tanto en pacientes libres de tratamiento como en aquellos que habían recibido esquemas previos; en esta última población

permite obtener tasas de remisión completa (RC) del 25%, y dentro de este grupo, hasta un 32% de remisión molecular.

El objetivo del estudio REACH (*Rituximab in the Study of Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia*) fue comparar el tratamiento con el esquema R-FC contra fludarabina y ciclofosfamida solas (FC) en pacientes con LLC con tratamiento previo.

Pacientes y métodos


Este estudio de fase III contó con un diseño multicéntrico, internacional y abierto, que incluyó pacientes con LLC previamente tratados, que fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento con R-FC o FC, en una proporción 1:1. El objetivo primario fue demostrar la superioridad del esquema R-FC; los objetivos secundarios incluyeron alcanzar períodos más prolongados supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia libre de eventos (SLE), supervivencia global (SG), tasa de respuesta global, tasa de RC, duración de la respuesta, tasa de remisión molecular, tiempo hasta un nuevo tratamiento para la LLC, seguridad y calidad de vida entre las dos ramas, así como realizar un perfil farmacocinético del rituximab, la fludarabina y la ciclofosfamida. También se contempló evaluar la relación entre los factores pronósticos basales y los resultados clínicos.

Se incluyeron adultos con diagnóstico de LLC CD20+ que hubieran recibido tratamiento previo con clorambucil, análogos de las purinas o esquemas basados en agentes alquilantes, asociados con corticoides o no, pero no a aquellos tratados con combinación de alquilantes y análogos de las purinas. Se reclutaron tanto sujetos que respondieron a los agentes alquilantes como refractarios a estos, pero en el caso de la fludarabina, sólo se incluyeron a quienes habían respondido con anterioridad. Se excluyeron los individuos que recibieron tratamiento previo con interferón, rituximab u otros anticuerpos monoclonales, y los que hubieran realizado trasplante de células madre hematopoyéticas. Los participantes debían tener función hepática y de médula ósea conservadas, un estado general ≤ 1 de acuerdo con el *Eastern Cooperative Oncology Group* y una expectativa de vida superior a los 6 meses.

El tratamiento de todos los pacientes consistió de una infusión intravenosa de 25 mg/m² de fludarabina y 250 mg/m² de ciclofosfamida durante 3 días; cada ciclo se repitió cada 28 días, hasta un total de 6 ciclos. Aquellos asignados a recibir rituximab, lo hicieron en dosis de 375 mg/m² por infusión intravenosa durante el día 1 de cada ciclo. Los sujetos que presentaron recuentos leucocitarios > 25 x 10⁹ cél/l antes del segundo ciclo o ulteriores, podían recibir la dosis total de rituximab fraccionada en dos días. Se planteó la reducción de dosis o el retraso de los ciclos en el caso que los pacientes presentaran toxicidad de grado 3 o 4.

El control evolutivo se llevó a cabo por medio de hemogramas, exámenes clínicos y estudios tomográficos, que se extendieron hasta los 33 meses del ingreso en el ensayo. Posteriormente, se hicieron hemogramas y control clínico cada 6 meses hasta los 5 años, y anuales hasta los 8 años. La evaluación de la respuesta requirió confirmación por biopsia de médula ósea, mientras que para la remisión molecular se requirieron estudios de sangre periférica y de médula ósea en el momento de la RC y a los 6 meses.

Se determinó un tamaño de muestra de 550 individuos, sobre la base de un período de inclusión de 55 meses y de una SLP de 20 meses en el grupo control, con el fin de comprobar

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

una mejoría del 40% en la mediana de la SLP en la rama R-FC, lo que implicaría una reducción del riesgo del 29%.

El análisis de eficacia se realizó sobre la base de la intención de tratamiento; las tasas de respuesta se compararon por medio de la prueba de *chi* cuadrado. Además, se emplearon pruebas estratificadas y no estratificadas de *log-rank* y de regresión de Cox para analizar el tiempo hasta los eventos, junto con curvas de Kaplan-Meier. El análisis de los factores pronósticos se efectuó por regresión logística.

Los datos de seguridad se evaluaron de forma estándar, y también en relación con características basales, como edad, estadio de la enfermedad, depuración de creatinina y recuento linfocitario. La calidad de vida se estudió por análisis de covarianza.

Resultados

Se incluyeron 522 pacientes entre julio de 2003 y agosto de 2007, que fueron asignados por partes iguales a las dos ramas de estudio.

El 67.5% de los individuos de la rama R-FC completaron los 6 ciclos de terapia en comparación con el 61.4% de la rama FC. En la mayoría de los casos la interrupción del tratamiento se debió a efectos adversos, aunque en la rama FC hubo una mayor proporción de suspensión del tratamiento por falta de respuesta (5% contra 1% en la rama R-FC). Se comprobó un alto porcentaje de pacientes que recibieron más del 90% de la dosis planeada de fludarabina y ciclofosfamida en el primer ciclo (> 90%), pero el porcentaje disminuyó progresivamente, hasta llegar al 59% y 64%, respectivamente, en el ciclo 6. En cuanto al rituximab, la mayoría de los participantes recibieron más del 90% de la dosis.

La mediana del seguimiento fue de 25 meses. El 69.25% de los individuos en la rama FC requirieron un tratamiento posterior, en comparación con el 47.17% en la rama R-FC.

Si bien casi todos los pacientes tuvieron reacciones adversas, en el 70% de los casos fueron de grados 1 y 2. Sin embargo, el esquema R-FC se asoció con un porcentaje algo mayor de efectos adversos de todo tipo, así como efectos adversos de grados 3 y 4, graves y fatales. También hubo mayor frecuencia de segundas neoplasias (7% contra 5% en la rama FC) y de hepatitis B (3% contra 1%, en el mismo orden). A pesar de que la rama R-FC presentó mayor proporción de neutropenias de grados 3 y 4, la incidencia de infecciones fue similar en ambas ramas; esto puede haberse debido al mayor empleo de factores estimulantes de colonias (58% frente a 49% en la rama FC). Los sujetos de mayor edad y con función renal más comprometida tendieron a presentar efectos adversos con mayor frecuencia y más graves; esta tendencia no se observó en aquellos con mayores recuentos linfocitarios o con enfermedad más avanzada. La tolerabilidad del esquema R-FC fue adecuada.

Los puntajes obtenidos en las escalas de calidad de vida fueron altos al comienzo del estudio y se mantuvieron estables durante su curso.

Se comprobó un aumento significativo de la SLP en la rama R-FC respecto de la FC, con una reducción del 35% del riesgo de progresión o de muerte y con un aumento de la mediana del tiempo de SLP de 20.6 a 30.6 meses ($p < 0.001$). También se comprobaron mejorías significativas en todos los criterios secundarios de valoración, como duración de la respuesta, tiempo hasta un tratamiento ulterior, RC y tasa de respuesta global. Durante una mediana de seguimiento de 25 meses no se constataron diferencias significativas entre las dos ramas respecto de la supervivencia, aunque en ese punto habían fallecido menos del 10% de los pacientes estudiados.

El análisis de enfermedad residual mínima (ERM) en sangre periférica en los sujetos que alcanzaron la RC resultó

negativo en el 47% de los pacientes de la rama R-FC y en el 31% de los de la rama FC.

Al analizar los subgrupos con factores adversos, se volvió a comprobar la mejoría tanto de la SLP como de la tasa de respuesta global; los pacientes con estadios B y C de Binet, recuentos linfocitarios elevados, deterioro de la función renal o presencia de delección 11q, ausencia de mutación de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas o ZAP-70 positivo se beneficiaron más con el tratamiento con el esquema R-FC que con el FC. Otros factores analizados, como edad, sexo, estadio de la enfermedad y factores pronósticos no tuvieron influencia sobre la SLP.

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que la incorporación de rituximab al esquema clásico de fludarabina y ciclofosfamida aumenta significativamente la SLP y las tasas de respuesta. Sin embargo, no se observó un incremento significativo de la SG asociada con este esquema, probablemente debido al tiempo de seguimiento escaso. De todos modos, se comprobaron tendencias favorables respecto de los resultados en todos los subgrupos estudiados, entre los que se destacan los de pronóstico desfavorable. De esta manera, puede considerarse que el esquema R-FC provee la mayor SLP entre todos los evaluados para el tratamiento de la LLC.

Los datos de este estudio concuerdan con los de la bibliografía, en relación con la eficacia de la asociación del rituximab con diferentes esquemas quimioterápicos, que incluyen fludarabina, cladribina, pentostatina, dosis altas de corticoides, esquemas tipo CHOP, bendamustina o alentuzumab. En todos los casos, al aplicar estos regímenes en pacientes con LLC con tratamiento previo se alcanzaron tasas de respuesta global altas (entre 70% y 100%) y de RC (entre 0% y 43%), mientras que los individuos sin tratamiento previo lograron tasas del 90% y 40%, respectivamente.

El rituximab fue bien tolerado, y aunque se asoció con mayor porcentaje de neutropenias graves, no guardó relación con un aumento de infecciones o de suspensión del tratamiento por toxicidad. Si bien se presentaron mayor número de segundas neoplasias en la población tratada con rituximab, éstas no tuvieron un tipo predominante, ni se constató un incremento de neoplasias hematológicas o síndromes mielodisplásicos. Los autores sugieren que los pacientes con LLC tienen *per se* mayor riesgo de sufrir segundas neoplasias, lo que podría explicar este hallazgo, ya que no se ha demostrado que la exposición al rituximab aumente el riesgo de segundas neoplasias.

El régimen R-FC incluye una dosis de rituximab más alta que la empleada para el tratamiento de los linfomas no Hodgkin, sobre la base de la demostración que los sujetos con LLC presentan mayor sensibilidad ante dosis mayores. Se estima que esto se debe a que en la LLC hay una mayor antigenemia CD20 o a la presencia de niveles de células tumorales circulantes elevados.

Para terminar, los autores señalan que el esquema R-FC es eficaz y bien tolerado en pacientes con LLC previamente tratados, y constituye una opción terapéutica válida en esta población.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/113938

Novedades distinguidas

Los resúmenes de la sección *Novedades distinguidas* corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, clínicas o especializadas. La extensión promedio de cada trabajo de esta sección es de una página.

9 - Selección de Pacientes Candidatos al Trasplante Alogénico por Leucemia Mieloide Crónica

Blood 115(20):4018-4020, May 2010

En la última década se observó un cambio importante en el enfoque terapéutico de la leucemia mieloide crónica (LMC), ya que el advenimiento del imatinib desplazó al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de la primera línea de tratamiento. Pese a este avance, alrededor del 35% de los pacientes presentan intolerancia o resistencia al tratamiento con este agente, por lo que deben recurrir a los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación o al trasplante alogénico.

El *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) diseñó una escala para predecir el resultado del trasplante alogénico en la LMC, sobre la base del tipo de donante, la fase de la enfermedad, la edad del receptor, la combinación de sexo del donante y del receptor, y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el trasplante. Con la intención de mejorar el valor pronóstico de esta escala, se incorporó el estado general según la escala de Karnofsky, aunque el aporte de esta variable fue mínima respecto del diseño original. El índice de enfermedades asociadas con el trasplante de células hematopoyéticas (*hematopoietic cell transplantation comorbidity index* [HCT-CI]) permitió predecir la mortalidad libre de recaída y la supervivencia global en numerosos estudios clínicos, aunque nunca se empleó exclusivamente en poblaciones con LMC. Por otra parte, la proteína C-reactiva (PCR) es un marcador sensible de inflamación, que aumenta en relación con procesos cardiovasculares y neoplásicos. En estudios previos, la determinación de PCR fue útil para predecir la evolución del trasplante, aunque no se pudo dilucidar si la PCR elevada era la expresión directa de una enfermedad asociada.

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico del índice HCT-CI y de los valores de PCR previos al trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en una población de pacientes con LMC en primera fase crónica.

Se analizaron retrospectivamente los resultados del trasplante alogénico en 312 pacientes consecutivos que fueron sometidos al procedimiento entre enero de 1991 y julio de 2008. Se excluyeron a 41 por presentar datos incompletos, por lo que la población evaluable estuvo constituida por 271 sujetos, con una mediana de edad de 34 años (10 a 60 años). El 94.5% de los pacientes recibieron trasplante de médula ósea; los restantes recibieron progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. En cuanto a los donantes, 48% eran relacionados HLA idénticos; 49.4% eran no relacionados HLA coincidentes y los demás, no relacionados HLA no coincidentes (2.6%). El régimen de condicionamiento incluyó ciclofosfamida e irradiación corporal total en todos los casos; en 2 donantes emparentados y en el 96.5% de los donantes no relacionados se llevó a cabo la depleción de las células T periféricas por medio del tratamiento con alemtuzumab.

La revisión de los casos incluyó la determinación del puntaje EBMT para cada paciente y de las enfermedades asociadas, a las que se asignó un puntaje de 1 a 3, de acuerdo con su importancia clínica según el índice HCT-CI. Las variables

analizadas fueron la supervivencia global y la mortalidad libre de recaídas, considerada como la muerte por cualquier causa, excepto recaída, dentro de los primeros 100 días posteriores al trasplante. Ambas variables fueron evaluadas mediante curvas de Kaplan-Meier; los grupos se compararon por la prueba de *log-rank* y para el análisis multivariado se empleó la regresión de Cox. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Se encontró la misma proporción de PCR elevada (11%) en los pacientes con enfermedades asociadas y sin ellas. Esto demuestra la independencia de ambos factores pronósticos. Los valores de la escala EBMT no mostraron correlación con la mortalidad libre de recaídas; sin embargo, los valores altos (> 3) se asociaron con una menor supervivencia global.

Respecto de la procedencia del trasplante, aquellos que tuvieron donante relacionado tuvieron mejor supervivencia global ($p = 0.04$) y supervivencia sin enfermedad ($p = 0.001$) que los que recibieron injertos de donantes no relacionados con depleción de células T.

En los sujetos que no registraban enfermedades asociadas (HCT-CI = 0), en comparación con los que tenían procesos comórbidos (HCT-CI > 0), se comprobó mejor mortalidad libre de recaídas (5.3% frente a 18.5%) y supervivencia global (69.6% frente a 55.5%); sin embargo, no se observaron diferencias en ninguna de estas variables al considerar a los pacientes con HCT-CI entre 1 y 2 comparados con los que presentaban HCT-CI > 2 . Se demostró una correlación entre los niveles de PCR > 9 mg/l y peor mortalidad libre de recaídas y supervivencia global, aunque este factor no mostró influencia sobre la tasa de recaídas ni en la supervivencia libre de enfermedad; la tasa de riesgo aumentaba 1.019 por cada 1 mg/l de incremento de los niveles séricos de PCR. Como se mencionó, el valor elevado de PCR fue un factor pronóstico independiente de las enfermedades asociadas. No se encontró asociación entre la PCR aumentada y los procesos infecciosos ni se estableció relación entre los niveles de PCR o las enfermedades asociadas y la intensidad de la enfermedad del injerto contra el huésped aguda o crónica.

El enfoque original de este estudio fue haber considerado la influencia de las enfermedades comórbidas en los resultados del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en una población con LMC, ya que los estudios previos habían incluido sujetos con patologías diversas. Cabe destacar que algunos estudios clínicos no han confirmado el valor pronóstico del índice HCT-CI sobre la mortalidad libre de recaídas o sobre la supervivencia global. Por otra parte, en la LMC de reciente diagnóstico suelen hallarse niveles elevados de PCR, y se ha comprobado que los valores séricos de interleuquina-6 muestran correlación con los recuentos de monocitos, de basófilos y de blastos. Los valores altos de PCR se asocian con polimorfismos en la región promotora de este gen; los polimorfismos en varios genes relacionados con la respuesta inflamatoria tienen influencia en los resultados de los trasplantes alogénicos. Por este motivo, los autores proponen que la PCR refleja procesos



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

inflamatorios subyacentes o polimorfismos genéticos capaces de modificar la respuesta inmune y deteriorar los resultados del trasplante. Sin embargo, no se encontró relación entre los altos niveles de PCR y la presencia o la gravedad de la enfermedad del injerto contra el huésped.

En sujetos con LMC con falla en la respuesta al abordaje terapéutico primario, las opciones de tratamiento se dividen entre los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación o el trasplante alogénico. En términos generales, ante el fracaso del tratamiento con imatinib es posible predecir la respuesta a los agentes de segunda generación sobre la base del puntaje de Sokal en el momento del diagnóstico, la mejor respuesta citogenética obtenida y la neutropenia recurrente durante la terapia con imatinib; además, una vez iniciado el tratamiento con dasatinib o nilotinib, la magnitud de la respuesta citogenética a los 3 o los 6 meses guarda correlación con la respuesta citogenética al año. Por este motivo, es importante considerar estos factores en conjunto con la presencia de enfermedades asociadas y los niveles de PCR antes de decidir si emplear tratamiento farmacológico o trasplante alogénico en los pacientes con donante relacionado histocompatible.



Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/115486

10 - Utilidad del Control Molecular y del Análisis de las Mutaciones de los Pacientes Tratados con Inhibidores de la Tirosina Quinasa

European Journal of Haematology, 2010

La incorporación del imatinib como terapia de primera línea para la leucemia mieloide crónica (LMC) produjo excelentes respuestas, con una supervivencia global estimada del 88% según un estudio de seguimiento de 6 años. Una minoría de los pacientes que reciben imatinib como terapia de primera línea presenta resistencia primaria, intolerancia o una respuesta inadecuada. El número de enfermos resistentes aumenta en la LMC en fase tardía, en la fase acelerada/crisis blástica o en leucemia linfoblástica aguda (LLA) con cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+). Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de segunda generación como el dasatinib demostraron una potencia *in vitro* 325 veces mayor que el imatinib contra las formas no mutadas y la mayoría de las formas mutadas del gen BCR-ABL1. La introducción de los TKI en el tratamiento de las leucemias con Ph+ llevó a la aparición y estandarización de métodos moleculares de control para el seguimiento de las respuestas y la identificación de fracasos terapéuticos, como la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) para la cuantificación de los niveles de transcripción del gen BCR-ABL1 y análisis de las mutaciones. El objetivo de este estudio fue determinar el valor del control molecular de los pacientes con leucemias con Ph+ bajo tratamiento con dasatinib. Para tal fin se presentan 8 enfermos con LMC en fase avanzada tratados con dasatinib por resistencia o intolerancia al imatinib y 3 con LLA Ph+ que recibieron dasatinib debido a recaídas luego del trasplante de médula ósea.

El análisis se realizó en 8 pacientes con LMC avanzada (5 en fase crónica, 1 en fase acelerada y 2 en crisis blástica) y 3 con LLA Ph+ en recaída. Se cuantificaron los niveles de

transcripción del gen BCR-ABL a intervalos trimestrales en los pacientes con LMC en fase crónica y a intervalos mensuales en aquellos con LLA o LMC en crisis blástica durante el tratamiento con dasatinib. El análisis de las mutaciones se realizó en el momento del fracaso terapéutico y la presencia de mutaciones identificadas se investigó retrospectivamente en las muestras previas. El tratamiento no se modificó sobre la base solamente de los hallazgos moleculares, pero estos datos se consideraron en la toma de decisiones. Las células mononucleares de sangre periférica o de la médula ósea se utilizaron para el aislamiento del ARN. Los niveles de transcripción de ARNm del gen BCR-ABL1 y del GUS se cuantificaron por RT-PCR. La enfermedad residual mínima se expresó como la relación entre el número de copias del BCR-ABL1 con respecto a 100 copias del GUS. Se buscaron mutaciones en el dominio de la tirosina quinasa del gen BCR-ABL1 por PCR semianidada. También se investigó la presencia y cinética de la mutación T315I en el dominio quinasa del BCR-ABL1 por RT-PCR.

Se detectaron mutaciones preexistentes en el dominio de la tirosina quinasa del gen *BCR-ABL1* en 4 pacientes, especialmente en aquellos con altos niveles de transcripción del ARNm. La mayoría de las mutaciones desaparecieron con el tratamiento con dasatinib. En 5 casos apareció un clon con la mutación T315I durante el tratamiento con dasatinib. En uno de los pacientes, la mutación T315I representó aproximadamente el 10% de la expresión del ARN total del *BCR-ABL1*, pero cuando se interrumpió el tratamiento con dasatinib el porcentaje cayó al 0.1%, mientras que la expresión del ARN total del *BCR-ABL1* permaneció elevada. En 3 casos restantes que continuaron con el tratamiento, los niveles de la mutación se mantuvieron en aumento hasta alcanzar el 100% de la expresión del ARN total del *BCR-ABL1*. En otro paciente, la pesquisa retrospectiva detectó la mutación M244V que apareció durante el tratamiento con imatinib, 3.5 años después del inicio, cuando representó aproximadamente dos tercios de la expresión del ARN total del *BCR-ABL1*. En este caso, también se detectó esta mutación durante el tratamiento con dasatinib y representó el 100% de la expresión del ARN total del *BCR-ABL1*.

Comentan los autores que los pacientes con LMC en fase avanzada y en fase crónica tardía tienen mayor predisposición a presentar resistencia a los TKI debido a mutaciones determinantes de resistencia como consecuencia de la inestabilidad genómica del clon leucémico. En esta serie de pocos casos se pudieron detectar mutaciones que confieren resistencia a los TKI en la mayoría de los pacientes, especialmente la mutación T315I que apareció en 5 de 12 personas tratadas con dasatinib. La RT-PCR cuantitativa para esta mutación mostró niveles aumentados en los 3 pacientes que continuaron con la terapia con dasatinib, mientras que el sujeto que interrumpió el fármaco mostró una disminución notoria. Sólo se encontraron niveles bajos de la mutación T315I antes del tratamiento con dasatinib en un paciente, por lo cual señalan que en este caso la droga seleccionó un clon preexistente, pero que surgieron otras mutaciones durante la terapia. Se demostró que el dasatinib logró una remisión molecular mayor en el 35% de los pacientes con resistencia o respuesta subóptima al imatinib. El dasatinib fue eficaz en erradicar los clones preexistentes con mutaciones que mostraron respuesta *in vitro* al dasatinib como G250E y F359I/V. No obstante, no se observó respuesta en el paciente publicado en el cual se detectó la mutación M244V, a pesar de que también se consideró como sensible al dasatinib.

Destacan los autores que los resultados del grupo de pacientes presentado permiten inferir que las respuestas a los TKI de segunda generación en sujetos con mutaciones



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

son individuales y no siempre predecibles por los análisis de sensibilidad *in vitro*. Postulan que, en algunos enfermos, la aparición de mutaciones en el gen de la tirosina quinasa parece ser la consecuencia más que la causa de la resistencia.

En conclusión, los pacientes con LLA Ph+ y LMC con fracaso a la terapia con TKI requieren un control estricto con métodos moleculares, aunque los resultados no deben interpretarse aisladamente sino en el contexto de los datos clínicos y biológicos, dado que muchos clones mutantes no siempre se comportan *in vivo* como lo predicen los ensayos *in vitro*.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117909

11 - Evalúan la Eficacia del Tratamiento Secuencial con Inhibidores de la Tirosina Quinasa en la Leucemia Mieloide Crónica

Cancer, Sep 2010

La leucemia mieloide crónica (LMC) representa el 15% de todas las leucemias, y es más frecuente en pacientes de edad avanzada, con una mediana de edad al diagnóstico de 66 años. Se caracteriza por la presencia de la traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que involucra al receptor de la tirosina quinasa; por este motivo, en la última década la aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) ha cambiado significativamente el pronóstico de esta enfermedad. El primer agente de este grupo, el imatinib, ha desplazado al interferón alfa (IFN-alfa) y representa actualmente la primera línea de tratamiento convencional. Sin embargo, pese a su demostrada eficacia, aún existe un 33% de pacientes que presentan resistencia primaria o secundaria o intolerancia a esta droga. En estos casos, el tratamiento de rescate se lleva a cabo con alguno de los TKI de segunda generación: dasatinib, nilotinib y bosutinib, el último aún en etapa experimental. En esta población de pacientes con fracaso primario al imatinib se consiguen respuestas citogenéticas completas en el 40% al 50% de los casos. Las estrategias que se evalúan en la actualidad para aumentar la respuesta al tratamiento consisten en iniciar el tratamiento tanto con dosis altas de imatinib como con TKI de segunda generación como primera línea terapéutica; con estos enfoques parece haber mayor tasa de respuestas y más tempranas, lo que podría resultar en mejor pronóstico a largo plazo.

Por lo general, los tratamientos para la LMC se evalúan en términos de tasa de respuestas y de supervivencia libre de eventos (SLE); sin embargo, la SLE no permite evaluar a aquellos pacientes que, aun con fracaso primario, presentan respuesta al tratamiento con un segundo TKI. En este caso, un evento relacionado con el imatinib puede revertirse con el tratamiento con otro TKI. Por este motivo, para el análisis del uso secuencial de TKI se utilizó la SLE actual (SLEA).

Se incluyeron todos los pacientes con LMC en fase crónica tratados con imatinib entre diciembre de 1999 y diciembre de 2005; los participantes habían recibido 400 a 800 mg de imatinib, tanto como tratamiento inicial o luego del fracaso del IFN-alfa. Los pacientes con resistencia o intolerancia al imatinib fueron incluidos en ensayos clínicos de fase I o II de diversos TKI de segunda generación a partir de septiembre de 2004.

El seguimiento se llevó a cabo con hemogramas y con punción aspiración de médula ósea y estudio citogenético

antes de cambiar el tratamiento entre los distintos TKI, y cada 3 a 6 meses durante el tratamiento.

Se definió la respuesta hematológica como la presencia sostenida durante no menos de 4 semanas de un recuento leucocitario $< 10 \times 10^9/l$ con una fórmula normal y un valor de plaquetas $< 450 \times 10^9/l$, sin signos de leucemia. La respuesta citogenética se definió sobre la base del porcentaje observado en metafases con cromosoma Philadelphia positivo (Phi+): respuesta citogenética completa (RCyC) con 0% de Phi+, parcial (RCyP) con 1% a 35% de Phi+ y leve con 36% a 95% de Phi+; las respuestas citogenéticas importantes (RCyI) englobaron las respuestas completas y parciales. Para el presente análisis, la respuesta adecuada mínima fue la RCyC.

La SLEA se estimó con un modelo de varios estados de Markov; sólo los pacientes que recibieron TKI de manera continua y secuencial luego del fracaso del primero y tuvieron respuesta al ulterior fueron considerados "salvados" a los fines del cálculo de la SLEA.

Se incluyeron 586 pacientes en dos cohortes: la primera, conformada por 305 sujetos que habían recibido imatinib luego del fracaso con IFN-alfa, y la segunda, por 281 pacientes que recibieron imatinib como primera línea de tratamiento.

El grupo con fracaso primario al IFN-alfa tenía una mediana de edad de 54 años, con una mediana de evolución desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con imatinib de 1.5 años. Las mejores respuestas obtenidas en este grupo habían sido RCyI en el 37% de los casos y respuesta hematológica completa (RHC) en el 28%; los motivos para suspender el IFN-alfa fueron resistencia hematológica (12%) o citogenética (46%) e intolerancia (40%).

El 86% inició imatinib en dosis de 400 mg; sólo el 14% recibió 800 mg como dosis inicial. El 71% consiguió una RCyC, el 5% una RCyP y el 5% una respuesta leve. Luego de una mediana de seguimiento de 101 meses, el 53% de los pacientes continuaban bajo tratamiento con imatinib con RCyC sostenida. El 5% de los sujetos con RCyC abandonaron el tratamiento, aunque no se incluyeron en el cálculo de evento, dado que se debió a mortalidad por causas ajenas a la LMC o cambio por otro TKI con RCyC persistente. El 13% perdió la RCyC durante el tratamiento; en este grupo, el 96% recibió un segundo TKI. El 96% (n = 25) de los enfermos recuperaron la RCyC (22 con el segundo TKI, 3 con el tercero), pero 3 la volvieron a perder posteriormente, mientras que el 29% nunca alcanzaron la RCyC. En este grupo, sólo el 6% (n = 18) recibió inmediatamente un segundo TKI secuencial, y 6 pacientes consiguieron una RCyC sostenida, mientras que esto sólo se aplicó a 1 de los 4 que recibieron un tercer TKI.

Un total de 114 pacientes (37%) fracasaron al tratamiento con imatinib; el 23% no recibió otro TKI de inmediato, por lo que se consideraron eventos para el análisis de la SLEA, y el 20% fracasó antes del advenimiento de los TKI de segunda generación.

Entre los 44 sujetos que recibieron un segundo TKI, el 75% alcanzaron la RCyC y el 55% la sostuvieron por una mediana de tiempo de 33 meses; 3 pacientes suspendieron el tratamiento en RCyC por intolerancia, aunque 1 la recuperó con un tercer TKI. Cinco sujetos perdieron la RCyC. Nueve de los 20 que no consiguieron una RCyC sostenida recibieron un tercer TKI, y 5 alcanzaron la respuesta. La mediana de duración de las respuestas fue de 22 meses con el segundo TKI y de 9 meses con el tercero. Por lo tanto, del total de pacientes que presentaron un evento, el 9% fueron rescatados con un segundo o tercer TKI; el 53% de los sujetos que recibieron TKI luego de fracasar con IFN-alfa mantuvieron una RCyC estable, con una SLE proyectada a los 7 años del 61%; si se considera el salvataje con TKI consecutivos, la SLEA proyectada a los 7 años crece al 69%.

Los 281 sujetos que recibieron imatinib como primera línea de tratamiento presentaron una mediana de edad de 48 años; predominaban los pacientes con riesgo bajo según la escala de Sokal (65%), seguidos de aquellos de riesgo intermedio (28%) y de riesgo alto (7%). A diferencia del otro grupo, la mayoría (74%) recibieron una dosis inicial de 800 mg. En el 88% se obtuvo una RCyC, el 5% alcanzó una RCyP y el 2% una respuesta citogenética leve, mientras que el 3% no consiguió respuesta citogenética alguna.

El 73% de los pacientes mantuvieron la RCyC bajo tratamiento con imatinib luego de una mediana de seguimiento de 68 meses. Un 27% (n = 75) de los sujetos debieron interrumpir el tratamiento; este grupo estuvo conformado por 23 (8%) que perdieron la RCyC, 33 (12%) que nunca la alcanzaron y 19 (7%) que se encontraban en RCyC. Dieciséis de los 23 que perdieron la RCyC iniciaron un segundo TKI; el 69% alcanzó una RCyC sostenida. Entre los que no habían obtenido respuesta con imatinib, 18 presentaron eventos: 7 de estos pacientes recibieron un segundo TKI, pero sólo 4 consiguieron una RCyC.

El 15% de los pacientes fracasaron en obtener una respuesta con imatinib, el 12% se perdieron en el seguimiento y el 32% recibieron tratamiento con otros fármacos. Entre los que recibieron TKI secuenciales, el 67% (n = 14) alcanzó una RCyC sostenida y un paciente la consiguió y fue trasplantado en RCyC; la mediana de duración de la RCyC fue de 14 meses. El 35% de los pacientes no alcanzaron la RCyC tras 11 meses del segundo TKI; 5 cambiaron a un tercero pero ninguno respondió. En síntesis, el 15% de los pacientes tratados con imatinib en primera instancia presentaron un evento; el 5% pudieron ser rescatados con un segundo TKI. La SLE proyectada a los 7 años fue del 81%, mientras que la SLEA proyectada a los 7 años fue del 88%.

El advenimiento de los TKI ha cambiado radicalmente el tratamiento y el pronóstico de la LMC, ya que el imatinib pasó de ser una alternativa de rescate al fracaso primario con IFN-alfa a la droga de elección para esta patología. Si bien el estudio IRIS demostró una tasa de RCyC al tratamiento inicial con imatinib del 82%, con una SLE proyectada a los 7 años del 81%, no se tuvieron en cuenta los sujetos que interrumpieron el tratamiento por toxicidad o por falta de RCyC. El análisis según la intención de tratamiento de otro grupo arrojó una SLE a los 5 años del 62.7%. Los TKI de segunda generación, actualmente el tratamiento estándar de segunda línea, fueron creados como alternativa para los casos de resistencia al imatinib. Las tasas de RCyC con dasatinib alcanzan el 49% y con nilotinib el 31%, mientras que la SLE es del 90% a los 15 meses en el primer caso, y del 86% a los 6 meses en el segundo.

Los datos de SLE de este estudio concuerdan con los de la bibliografía, ya que para los pacientes tratados con imatinib luego del fracaso con IFN-alfa se han informado tasas del 61% a los 6 años, en comparación con el 61% a los 7 años en este caso, mientras que para los pacientes tratados inicialmente con imatinib las tasas de SLE resultaron idénticas (81% a los 7 años).

Los TKI ofrecen la posibilidad del rescate secuencial, o sea, ante el fracaso de un agente se puede continuar el tratamiento con otro de la misma familia, con mejores resultados. En este ensayo, un número significativo de sujetos pudo alcanzar una RCyC sostenida con el segundo o tercer TKI empleado luego del fracaso del imatinib. Además, los individuos que tuvieron que suspender el imatinib en RCyC debido a intolerancia pudieron mantener la respuesta con otro TKI. El análisis de la SLEA, introduciendo las respuestas al tratamiento secuencial, mostró un 69% de SLEA para los

pacientes tratados luego del fracaso con IFN-alfa y un 88% para los que recibieron inicialmente TKI.

Los autores concluyen señalando que la mayoría de los pacientes con LMC pueden ser tratados eficazmente con TKI utilizados de manera secuencial. El análisis de la SLEA permite tener una idea más precisa de los resultados a largo plazo en esta población.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/117927

12 - El Uso de Inhibidores de Tirosina Quinasa como Tercera Línea de Tratamiento en la Leucemia Mieloide Crónica en Fase Crónica

Blood, Sep 2010

En los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica (FC) con resistencia o mala tolerancia al imatinib, se ha demostrado la efectividad del dasatinib y el nilotinib como segunda línea de tratamiento, aunque sólo el 50% de los afectados logran respuestas citogenéticas completas (RCyC) duraderas. Aquellos que tampoco responden a esta segunda línea pueden ser sometidos a un trasplante alogénico de células madre o a una tercera línea de tratamiento con otro inhibidor de la tirosina quinasa (TKI). La eficacia del dasatinib o el nilotinib en estos casos es limitada, por lo que es muy importante poder identificar a quienes podrán beneficiarse con su uso. Los autores de este estudio presentan su experiencia con un tercer TKI en pacientes en FC que no respondieron al imatinib o a una segunda línea de tratamiento con dasatinib o nilotinib, e identificaron factores pronósticos de respuesta que pueden usarse en la práctica clínica.

Entre marzo de 2005 y enero de 2008 se evaluaron 26 pacientes consecutivos con LMC en FC que no respondieron al tratamiento con imatinib, y que fueron tratados con dasatinib (n = 20) o nilotinib (n = 6) en diversos estudios de fase II. La falta de respuesta a la segunda línea de tratamiento se definió de acuerdo con criterios previamente descritos. Se excluyeron aquellos pacientes portadores de la mutación *T3151* en el dominio de la quinasa BCR-ABL (KD por sus siglas en inglés). La mediana de seguimiento a partir del inicio de la tercera línea de tratamiento fue de 21.5 meses (rango, 6 a 46.5 meses). Se usaron las dosis estándar de dasatinib y nilotinib, y la FC, las respuestas hematológicas completas (RHC), las RCyC, las respuestas citogenéticas importantes (RCyI) y las respuestas moleculares importantes (RMI) se definieron de acuerdo con los criterios convencionales.

Las probabilidades de supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia libre de eventos (SLE) se calcularon con el método de Kaplan-Meier. También se estimaron las de las respuestas citogenéticas y moleculares. Se censuraron los datos de 6 pacientes que fueron sometidos a trasplante alogénico de células madre al momento de dicho cálculo para el análisis de las respuestas citogenéticas, pero no para los de SLE, SLP y SG. Se aplicaron análisis univariados y multivariados.

Durante el seguimiento, 13 (50%) de los pacientes lograron RCyI, 9 (34.6%), RCyC, y 5 (19.2%), RMI. Las incidencias acumuladas de 2.5 años (30 meses) fueron del 48.2%, 32.4% y 21.1%, respectivamente. Se hicieron los análisis univariados y multivariados para identificar los factores que predijeran las respuestas citogenéticas a la tercera línea de tratamiento. Aquellos que habían logrado una respuesta citogenética con imatinib o con la segunda

línea de tratamiento tuvieron mayores probabilidades de alcanzarla con la tercera línea, y los que habían presentado resistencia hematológica durante la terapia previa con TKI tenían menos probabilidades. La presencia de una mutación KD al inicio de la tercera línea de tratamiento no modificó la respuesta. El análisis multivariado demostró que el logro de una respuesta citogenética con imatinib (RR = 5.6, $p = 0.03$) o con la segunda línea (RR = 11.8, $p = 0.006$) fueron los únicos predictores independientes del logro de una RCyC. El logro de la respuesta citogenética con la segunda línea de tratamiento fue el único predictor independiente de una RCyL (RR = 15.4, $p < 0.001$). Los autores comprobaron que al combinar ambas variables, los pacientes que habían alcanzado una respuesta citogenética con alguna de las dos terapias previas tenían probabilidades significativamente mayores de lograr una respuesta citogenética con la tercera línea de tratamiento; por ejemplo, las probabilidades de una RCyL y de una RCyC a los 30 meses eran del 100% frente a un 12.5% ($p < 0.0001$) y del 71.4% frente a 0% ($p = 0.0005$), respectivamente.

Además de clasificar los pacientes según el grado de respuesta citogenética obtenido con el imatinib o con la segunda línea de tratamiento, se los clasificó de acuerdo con su tolerancia a la terapia previa. Por ejemplo, un sujeto tratado con imatinib durante dos años, con necesidad de varias reducciones de dosis debido a trombocitopenia, sin lograr una respuesta citogenética, se clasificaba como un paciente que no logró RCyL y además como con mala tolerancia al fármaco.

Se determinó el antecedente de intolerancia a TKI sobre la base de la necesidad de reducir la dosis durante el tratamiento previo con TKI por toxicidad recurrente, o a la interrupción definitiva del imatinib o de la segunda línea de tratamiento por efectos colaterales no hematológicos de grado III-IV. Estos criterios se constataron en 17 pacientes (65%). Los individuos con mala tolerancia tenían una probabilidad de responder a la tercera línea de terapia similar a la de los pacientes resistentes, pero al subdividir este grupo según el tipo de intolerancia, se observó que 11 personas con toxicidad hematológica secundaria al imatinib o a la segunda línea de tratamiento tenían una menor probabilidad de lograr una RCyC a los 30 meses que los restantes 15 (11.1% frente a 47.5%, $p = 0.03$), mientras que los 8 pacientes con intolerancia no hematológica tenían una mayor probabilidad de RCyC que los restantes 18 (87.5% frente a 5.6%, $p < 0.001$).

Durante el seguimiento se registraron 11 casos (42.3%) de falta de respuesta a la tercera línea de tratamiento y 9 (34.6%) muertes. En un paciente la causa de fallecimiento fue infarto de miocardio, y en los otros 9, la progresión a la fase blástica. Las probabilidades de SLE y de SG fueron del 45.7% y 46.7%, respectivamente. Aquellos con resistencia citogenética primaria a la segunda línea de tratamiento tuvieron SLE y SG significativamente menos satisfactorias. El análisis multivariado demostró que la aparición de resistencia hematológica era el único predictor independiente de SLE (RR = 0.43, $p = 0.02$). El logro de una respuesta citogenética con la segunda línea de tratamiento y la edad menor de 64 años (tal vez como reflejo de elegibilidad para el trasplante) fueron los únicos predictores independientes de SG (RR = 6.5, $p = 0.02$ y RR = 0.13, $p = 0.02$).

De los 26 pacientes incluidos en el seguimiento, a los 3 meses 9 habían logrado al menos una respuesta citogenética menor (RCyL) (< 95% de metafases Phi +). Estos tuvieron mejores probabilidades de alcanzar una RCyC, y mayor SLE y SG a los 30 meses que quienes no habían alcanzado una RCyL (88.9% frente a 13.3%,

$p < 0.0001$; 87.5% frente a 28%, $p = 0.007$, y 87.5% frente a 35%, $p = 0.01$). Al excluir al único paciente que murió por causas no relacionadas con la leucemia estando con RCC, las probabilidades de SLE y SG fueron del 100% frente a 28% ($p = 0.007$) y del 100% frente a 35% ($p = 0.04$), respectivamente.

La respuesta citogenética obtenida en las terapias anteriores demostró ser altamente ilustrativa. Aquellos pacientes que habían logrado algún grado de respuesta citogenética durante la primera o segunda línea de tratamiento tenían probabilidades notablemente mayores de alcanzar una RCyL y una RCyC, así como de tener mejores SLE y SG que quienes habían presentado resistencia citogenética primaria tanto con la primera como con la segunda línea de tratamiento. En los pacientes tratados por los autores, ninguno de estos últimos logró una RCyC en la tercera línea de tratamiento, lo que indica que el TKI de tercera línea no es útil para estas personas. Aquellos que tuvieron que modificar su tratamiento por la presencia de efectos colaterales no hematológicos evolucionaron bien, no así los que habían tenido toxicidad hematológica. Los autores ya habían señalado la asociación entre la toxicidad hematológica y la falta de respuesta citogenética en la FC en pacientes tratados con imatinib como primera línea de tratamiento, en los que lo recibieron luego del fracaso de la terapia con interferón alfa y en los tratados con dasatinib o nilotinib luego del fracaso con imatinib. Una explicación parcial de esto sería la falta de una población expandible de células Phi negativas.

Los autores presentaron la serie más extensa de pacientes con LMC en FC tratados con un TKI de tercera línea luego de la falta de respuesta tanto a imatinib como a otro TKI. Los resultados más bien desalentadores subrayan la necesidad de seleccionar con más cuidado a los pacientes que podrían beneficiarse con la tercera línea de tratamiento con TKI, ya que para muchos el trasplante alogénico de células madre o una terapia experimental alternativa sería más útil.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resic.php/117930



+ Información adicional en www.siicsalud.com:
 otros autores, especialidades en que se clasifican,
 conflictos de interés, etc.

Eventos recomendados

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



Eventos auspiciados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

■ ASH Conference 2011

San Francisco, EE.UU.
22 de enero de 2011
www.leukemia-lymphoma.org/all_page.adp?item_id=388698

■ 17th Hematology Tutorial Focus on Lymphoid Malignancies

Tel Aviv, Israel
19 al 21 de febrero de 2011
education@ehaweb.org
www.ehaweb.org/Education/EHA-ESH-Hematology-Tutorials/17TH-Hematology-Tutorial-FOCUS-ON-LYMPHOID-MALIGNANCIES

■ 18th Hematology Tutorial Focus on Myeloid Malignancies

El Cairo, Egipto
4 al 6 de marzo de 2011
education@ehaweb.org
www.ehaweb.org/Education/EHA-ESH-Hematology-Tutorials/18th-Hematology-Tutorial-FOCUS-ON-MYELOID-MALIGNANCIES

■ 3rd International Congress on Lymphoma Leukemia Myeloma

Estambul, Turquía
11 al 14 de mayo de 2011
secretary@thd.org.tr
www.icllm2011.org



11th International Symposium on Myelodysplastic Syndromes

Edimburgo, Reino Unido
18 al 21 de mayo de 2011
mds@kenes.com
www2.kenes.com/mds/pages/home.aspx
www.siicsalud.com/scripts/congresos.php/cc031139

■ 16th Congress of EHA

Londres, Reino Unido
9 al 12 de junio de 2011
info@ehaweb.org
www.ehaweb.org/Congress



23rd Congress of the International Society on Thrombosis & Haemostasis and 57th Annual Meeting of the Scientific & Standardization Committee

International Society on Thrombosis & Haemostasis (ISTH-SCC)
Kyoto, Japón
16 al 23 de julio de 2011
www.isth2011.com
www.siicsalud.com/scripts/congresos.php/cc026293

■ Congreso Anual de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)

Zaragoza, España
27 al 29 de octubre de 2011
sehh@sehh.org
www.sehhseth.com

■ XII Congress of the International Society of Hematology Asia-Pacific Division & HAA 2011

Sydney, Australia
30 de octubre al 23 de noviembre de 2011
www.ishapd.org/HAA-ISHAPD2011.pdf

■ 17th Congress of EHA

Amsterdam, Países Bajos
14 al 17 de junio de 2012
info@ehaweb.org
www.ehaweb.org/Congress

Contacto Directo con expertos

Utilice el formulario para realizar consultas profesionales a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC. Consulte la nómina de especialistas –ordenada por países y temas– en <http://www.siicsalud.com/main/geo.htm> y <http://www.siicsalud.com/main/consultores.htm>. En caso de inconveniente o limitación del médico requerido, el pedido se deriva al especialista que consideremos mejor relacionado con el tema. Recomendamos formular preguntas concisas para facilitar respuestas precisas. Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante
 Correo electrónico (e-mail).....
 Domicilio profesional
 C.P..... Localidad..... País..... Teléfono.....
 desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....

Firma

.....

Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) y a la colección Temas Maestros.

TD N°	Título	Dirección
A	Aspectos Genéticos de la Leucemia...	● Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
1	Leucemia Mieloide Crónica en la Era...	● Dr. J. Cortes. Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
2	Estudio de Fase III, Aleatorizado, Abierto...	● Dr. J. E. Cortes. University of Texas MD Anderson Cancer Center, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
3	Daunorrubicina en Altas Dosis para la...	● Dr. B. Löwenberg. Erasmus University Medical Centre Department of Hematology, 3000 CA, Rotterdam, Países Bajos
4	Nilotinib Comparado con Imatinib para...	● Dr. G. Saglio. Divisione di Medicina Interna e di Ematologia, Ospedale San Luigi Gonzaga, 10043, Turín, Italia
5	Interacciones Farmacológicas con los...	● Dr. L. A. Decosterd. Division of Clinical Pharmacology, Laboratory, BH18, Lab 218-226, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CH-1011, Lausana, Suiza
6	Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia...	● Dr. H. Döhner. Department of Internal Medicine III, University of Ulm, 89081, Ulm, Alemania
7	Estudio de Fase II con Clofarabina...	● Dr. H. M. Kantarjian. University of Texas MD Anderson Cancer Center, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
8	El Rituximab más Fludarabina y ...	● Dr. T. Robak. Department of Hematology, Medical University of Lodz, 93-510, Lodz, Polonia
9	Selección de Pacientes Candidatos...	● Dr. J. Pavlu. Department of Haematology, Hammersmith Hospital, W12 0HS, Londres, Reino Unido
10	Utilidad del Control Molecular...	● Dr. U. Olsson-Strömberg. Department of Medical Sciences, Hematology Section, Uppsala University Hospital, 751 85, Uppsala, Suecia
11	Evalúan la Eficacia del Tratamiento...	● Dr. J. Cortes. Department of Leukemia, University of Texas MD Anderson Cancer Center, TX 77030, Houston, Texas, EE.UU.
12	El Uso de Inhibidores de Tirosina Quinasa...	● Dr. D. Marin. Department of Haematology, Imperial College London, W12 0NN, Londres, Reino Unido

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo de las secciones Artículos originales y Reseñas distinguidas se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	Señale cuál de las siguientes estrategias terapéuticas puede ser útil ante el fracaso del imatinib en la leucemia mieloide crónica:	A) Inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación. B) Intensificación de la dosis de imatinib. C) Tratamientos combinados con otros agentes. D) Todas son correctas.
2	Señale cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto del uso de dosis altas de imatinib en pacientes con leucemia mieloide crónica sin tratamiento previo:	A) Aumenta la tasa de respuestas tempranas. B) Aumenta la tasa de respuestas en pacientes de alto riesgo. C) Las respuestas a los 12 meses igualan a las de la dosis estándar. D) Todas las opciones son correctas.
3	¿En qué subgrupos de ancianos se describen mayores beneficios vinculados a la duplicación de la dosis de daunorrubicina en presencia de leucemia mieloide aguda?	A) En los individuos de entre 60 y 65 años. B) En los mayores de 80 años. C) En individuos con un cariotipo caracterizado por monosomía. D) Ninguna opción es correcta.
4	¿Qué ventaja presenta el nilotinib en relación con el imatinib en el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica?	A) El nilotinib tiene actividad sobre varias mutaciones de la BCR-ABL. B) Puede utilizarse en una monodosis semanal. C) Es menos específico. D) Todas las opciones son correctas.
5	¿Cuál de estos inhibidores de la tirosina quinasa puede asociarse con hiperbilirrubinemia por interacciones con el metabolismo?	A) El imatinib. B) El nilotinib. C) El dasatinib. D) Todas son correctas.
6	¿Qué porcentaje de remisiones completas se consiguen en adultos jóvenes con el esquema de inducción 3+7?	A) 20%. B) 30%. C) 40%. D) > 60%.
7	El tratamiento con clofarabina en pacientes de edad avanzada con leucemia mieloide aguda y factores pronósticos desfavorables se asocia con:	A) Tasa de mortalidad por todas las causas a los 30 días del 9.8%. B) Tasa de remisión global del 46%. C) Supervivencia libre de enfermedad > 37 semanas. D) Todas las opciones son correctas.
8	La incorporación de rituximab al esquema terapéutico con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) previamente tratados permite:	A) Prolongar la supervivencia libre de progresión. B) Incrementar las tasas de respuesta global. C) Aumentar la duración de la respuesta. D) Todas son correctas.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Todas son correctas.	Las distintas estrategias que se pueden emplear para superar la resistencia o intolerancia al imatinib incluyen el empleo de dosis altas o su combinación con otros agentes, como el interferón alfa, o su reemplazo por inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación.	D
2	Todas las opciones son correctas.	Si bien las dosis altas de imatinib (800 mg/día) aumentan las tasas de respuestas tempranas, éstas igualan a las obtenidas con la dosis estándar (400 mg/día) a los 12 meses. Sin embargo, se ha observado mayor respuesta en los pacientes de alto riesgo que reciben dosis de inicio altas de la droga.	D
3	En los individuos de entre 60 y 65 años.	Los beneficios de la duplicación de la dosis de daunorrubicina se destacan en especial en los individuos de entre 60 y 65 años y en aquellos con un cariotipo favorable.	A
4	El nilotinib tiene actividad sobre varias mutaciones de la BCR-ABL.	A diferencia del imatinib, el nilotinib tiene actividad sobre las mutaciones de la BCR-ABL y no requiere la presencia del transportador de cationes orgánicos de tipo 1 (hOCT1) para penetrar en las células.	A
5	El nilotinib.	Se ha descrito un efecto inhibitorio del nilotinib sobre la enzima UGT1A1, con incremento de los niveles de bilirrubina. En este contexto, la FDA ha aprobado la determinación del polimorfismo UGT1A1*28 como una prueba farmacogenética válida para estos pacientes, debido a que la condición homocigótica se relaciona con una mayor probabilidad de hiperbilirrubinemia.	B
6	> 60%.	El esquema de inducción convencional 3+7 consiste en la infusión continua durante 7 días de citarabina y 3 días de antirracina, y permite la remisión completa en el 60% al 80% de los casos.	D
7	Todas las opciones son correctas.	El tratamiento con clofarabina en la población asosa con leucemia mieloide aguda y factores pronósticos desfavorables se asocia con una tasa de remisiones globales del 46% (con un 38% de remisiones completas), una supervivencia libre de enfermedad prolongada (> 37 semanas) y baja mortalidad durante la inducción (9.8%).	D
8	Todas son correctas.	El régimen R-FC permite aumentar significativamente la supervivencia libre de progresión, las tasas de respuesta completa y global, la duración de la respuesta y el tiempo hasta un nuevo tratamiento para la enfermedad, en aquellos pacientes con LLC previamente tratados.	D