



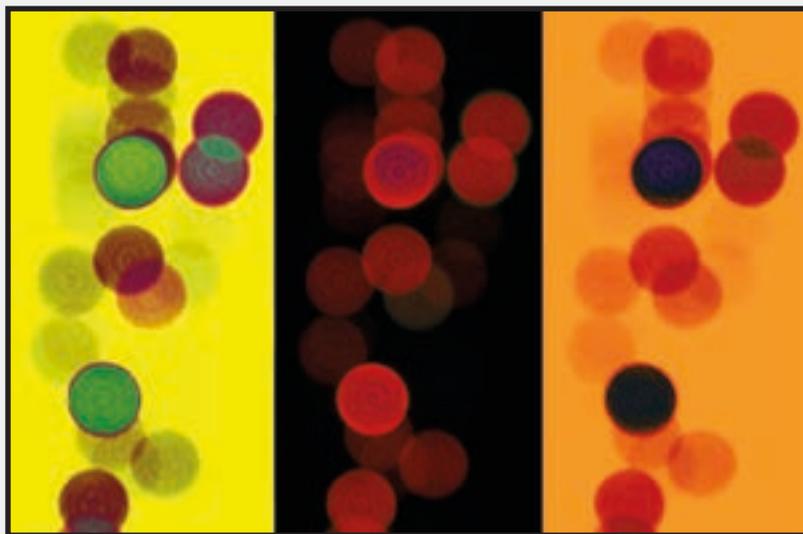
EN

HEMATOLOGÍA

Volumen 2

4 1 2 3

AZACITIDINA / DECITABINA / LENALIDOMIDA



Juan C. Peña Delgado, «Urbe», arte digital sobre tela, 2013.

La Reducción de la Dosis de Decitabina no Modifica el Pronóstico de los Pacientes con Síndrome Mielodisplásico

M. D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU. Pág. 3

Tratamiento con Azacitidina en Pacientes Ancianos con Síndromes Mielodisplásicos

Hematology Department of Institut Català d'Oncologia, Josep Carreras Research Institute-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona y otros centros participantes, España. Pág. 5

Terapia de Rescate de Primera Línea con Azacitidina e Infusión de Linfocitos de Donantes ante la Recaída Posterior al Trasplante Alogénico de Células Madre

University Dueseldorf, Dueseldorf, Alemania. Pág. 8

La Lenalidomida no Prolonga los Segmentos QTc

Celgene Corporation, Summit, EE.UU. Pág. 10

La Lenalidomida es Eficaz para el Tratamiento Conjunto del Mieloma Múltiple y el Síndrome 5q-

Hospital General Universitario Vall d'Hebrón; Hospital del Mar, Barcelona y otros centros participantes; España. Pág. 13



La Reducción de la Dosis de Decitabina no Modifica el Pronóstico de los Pacientes con Síndrome Mielodisplásico

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Decitabine can be Safely Reduced after Achievement of Best Objective Response in Patients with Myelodysplastic Syndrome

de los autores

Ghanem H, Cornelison AM, Jabbour E y colaboradores

integrantes del

M. D. Anderson Cancer Center, Houston, EE.UU.

El artículo original fue editado por

Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia

Ago 2013

En pacientes con síndrome mielodisplásico de grado intermedio o elevado, es posible efectuar una reducción de la dosis o extender el intervalo entre ciclos de decitabina sin repercusiones deletéreas sobre el pronóstico, en especial en aquellos sujetos que logran previamente la mejor respuesta objetiva al tratamiento.

Introducción

El síndrome mielodisplásico (SMD) es un grupo heterogéneo de afecciones hematológicas, en las que se verifica la proliferación clonal de una célula progenitora de estirpe hematopoyética. En estos pacientes se observa disfunción de la médula ósea, pancitopenia y tendencia a la progresión a leucemia aguda. Se admite que la hipermetilación descrita en los SMD puede inducir la inhibición de genes de supresión tumoral. La decitabina es un fármaco con acción hipometilante que mejora el pronóstico de los individuos con SMD. En la actualidad, se recomienda una dosis de 20 mg/m² por vía intravenosa durante 5 días, cada 4 semanas. No obstante, este tratamiento se vincula con toxicidad hematológica de grado III/IV, con necesidad de diferir la dosis (DD), reducir la dosificación (RD) o ambas. Asimismo, en los individuos con SMD, se describe la presencia habitual de mielosupresión, atribuida a la enfermedad de base, lo cual induce la necesidad de DD/RD durante la terapia con decitabina. Sin embargo, los efectos de la DD/RD sobre la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los enfermos no han sido definidos.

En este ensayo se presentó un análisis de la repercusión de estas estrategias sobre la evolución de los individuos con SMD tratados con decitabina.

Pacientes y métodos

Se efectuó la revisión retrospectiva de una base de datos de 124 pacientes con SMD que fueron tratados con decitabina para la pesquisa de DD y RD. Se consideraron criterios de inclusión, la edad no menor de 16 años, la ausencia de disfunciones orgánicas y el diagnóstico de SMD de riesgo intermedio o elevado para la escala *International Prognostic Scoring System* o bien de leucemia mielomonocítica crónica. Se excluyeron aquellos individuos que habían recibido en forma previa quimioterapia intensiva con al menos 1 g/m² de citarabina.

Los pacientes fueron divididos de modo aleatorio para recibir decitabina, en un esquema de 20 mg/m² por vía intravenosa en una infusión de una hora por 5 días (n = 93) o bien 20 mg/m² diarios divididos en dos dosis subcutáneas al día durante 5 días (n = 14) o una infusión intravenosa diaria de 10 mg/m² durante una hora por 10 días (n = 17). La dosis total de decitabina fue

de 100 mg/m² en todos los casos. Los ciclos se repitieron cada 4 semanas en los sujetos con ausencia de complicaciones graves relacionadas con mielosupresión o en presencia de enfermedad persistente. Se permitió la disminución de la dosis en caso de toxicidad no hematológica de grado III/IV, complicaciones graves relacionadas con mielosupresión o bien mielosupresión prolongada (hipocelularidad de la médula ósea sin signos de enfermedad por al menos 6 semanas después de un ciclo de tratamiento). Se admitió la terapia asociada con eritropoyetina o estimulantes de colonias en función de la situación clínica.

Se consideraron los criterios de remisión completa (RC) y parcial (RP) en forma similar a la utilizada para los pacientes con leucemia mieloide aguda, si bien se requirió una duración de la respuesta no menor a las 4 semanas. Se definió como RC a la normalización de los recuentos celulares en la médula ósea y en sangre periférica (al menos 1 x 10⁹ granulocitos/l y 100 x 10⁹ plaquetas/l), con hasta 5% de blastos. La RP se definió de modo similar, con la excepción de la persistencia de más del 5% de blastos, pero con reducción de estos elementos no menor del 50%. Se consideró como RC medular a la reducción de los blastos locales por debajo del 5%, sin normalización de los recuentos celulares sistémicos.

Los datos reunidos se procesaron con prueba estadísticas específicas.

Resultados

Para realizar el análisis de la información, la cohorte se dividió en tres grupos: sujetos sin DD/RD, aquellos con la mejor respuesta objetiva (MRO) antes de la DD/RD y los pacientes que lograron esa MRO en forma posterior a la DD/RD. La mediana de edad de los participantes fue de 65 años al momento del diagnóstico. Si bien los enfermos que lograron la MRO después de la DD/RD presentaron un nivel de hemoglobina basal significativamente mayor que los demás pacientes, no se reconocieron otras diferencias entre los tres grupos.

El 60% de los pacientes (n = 74) experimentó respuesta a la terapia con decitabina, con la inclusión de 53 sujetos con RC (43%), 5 enfermos con RC medular (4%) y 16 casos de beneficio clínico (13%). Asimismo, en el 53% de los participantes (n = 65), se

comprobó una RD no menor de 25% o una DD de una mediana de 7 días. El 28% de los pacientes (n = 35) logró la MRO antes de la DD/RD, mientras que se describió MRO en forma posterior en los otros 30 sujetos en los que se verificó DD/RD. Se comprobó tanto DD como RD en 25 casos (20%).

En el subgrupo de 30 pacientes con DD/RD anterior a lograr la MRO, se obtuvo RC en el 73% de los casos. En estos enfermos, la DD se describió tras una mediana de 2 ciclos de tratamiento y con una mediana de 4 retrasos por paciente. Además, el RD sucedió tras una mediana de 7 ciclos, con una mediana de reducción de la dosis del orden del 25%. La causa más frecuente de DD/RD fue la mielosupresión (74%), seguida por las infecciones (15%). El número total de ciclos de tratamiento administrados en los pacientes que alcanzaron la MRO antes de la DD/RD fue significativamente mayor que en los individuos que lograron esa meta en forma posterior o bien que no experimentaron DD/RD.

La mediana del seguimiento se extendió por 81 meses, con una supervivencia global y libre de progresión de 15 y 22 meses, en ese orden. Se comprobó una tendencia a una respuesta más duradera en aquellos pacientes que habían alcanzado la MRO antes de la DD/RD o que no habían experimentado DD/RD, en comparación con quienes habían logrado la MRO tras una DD o RD. La supervivencia global fue significativamente mayor en los participantes que habían alcanzado la MRO antes de la DD/RD, en comparación con los subgrupos restantes. Asimismo, los pacientes sin DD/RD y aquellos que alcanzaron la MRO en forma previa a una DD o RD se caracterizaron por una tendencia a una mejor supervivencia libre de progresión.

Discusión

En el presente análisis, se verificó que los pacientes con SMD tratados con decitabina presentaron con frecuencia mielosupresión o infecciones que motivaron DD o RD. Se demostró que estas modificaciones no se asociaron con repercusiones deletéreas sobre el pronóstico de los enfermos. También, los sujetos que lograron la MRO en forma previa a la DD/RD se caracterizaron por una mejor evolución, en comparación con los pacientes que requirieron DD/RD antes de alcanzar la MRO. Además, se describió una tendencia a mejores niveles de supervivencia libre de enfermedad, duración de la respuesta y supervivencia global cuando la modificación del tratamiento se efectuó sólo luego de lograr la MRO. La optimización de la dosis se vincula con una mejor exposición al fármaco y, en consecuencia, con un

mejor pronóstico, que podría atribuirse, al menos en parte, a las propiedades farmacocinéticas de la decitabina. La respuesta progresiva a la terapia con este fármaco descrita en sujetos con SMD podría considerarse el resultado de las modificaciones inducidas en el microambiente de la médula ósea. Por consiguiente, se estima que la magnitud de la hipometilación provocada por la decitabina podría alcanzar niveles no terapéuticos en caso de DD/RD, en especial cuando estos cambios de la dosificación se concretan de manera previa a la MRO.

Se acota que el mejor pronóstico de aquellos pacientes en quienes la DD/RD se efectuó después de lograr la MRO permite reconocer la importancia de la dosis en el tratamiento de los enfermos con SMD. Este fenómeno ha sido informado en el contexto de otras afecciones hematológicas, en las cuales la reducción de la dosis se relaciona con repercusiones deletéreas sobre el pronóstico cuando se efectúa en forma previa a la MRO. Igualmente, en el presente análisis, se verificó que aquellos individuos que alcanzaban la MRO antes de la DD/RD lograban mantener el tratamiento por períodos más prolongados, con un número significativamente mayor de ciclos terapéuticos, en comparación con otros enfermos. Esta correlación entre una mayor exposición a la terapia y un mejor pronóstico había sido también informada en estudios anteriores.

Conclusiones

Si bien se reconocen las limitaciones inherentes a un análisis retrospectivo y a los diferentes esquemas de administración de decitabina, se destaca que la DD/RD puede efectuarse en forma segura, en especial en aquellos sujetos con SMD que logran la MRO.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales del autor, palabras clave,
patrocinio, conflictos de interés, especialidades
médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138752

Tratamiento con Azacitidina en Pacientes Ancianos con Síndromes Mielodisplásicos

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Results of Treatment with Azacitidine in Patients Aged ≥ 75 years Included in the Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes

de los autores

Xicoy B, Jiménez MJ, Sanz G y colaboradores

integrantes del

Hematology Department of Institut Català d'Oncologia, Josep Carreras Research Institute-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona y otros centros participantes; España

El artículo original fue editado por

Leukemia & Lymphoma

Sep 2013

La terapia con azacitidina fue viable y eficaz en pacientes ancianos tomados del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos, y el esquema de administración no pareció afectar el resultado, pero las tasas de abandono del tratamiento fueron altas, posiblemente debido a la edad avanzada de los pacientes y la progresión de la enfermedad.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos son neoplasias hematológicas frecuentes que se caracterizan por la presencia de citopenias que provocan fatiga, infecciones y hemorragias, con una reducción considerable de la calidad de vida. Aquellos individuos afectados que tienen características de alto riesgo muestran tasas mayores de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA). La quimioterapia intensiva y el trasplante de células madre hematopoyéticas representan el único tratamiento curativo de esta enfermedad en la actualidad, pero su aplicación en pacientes ancianos está limitada por la presencia frecuente de comorbilidades y bajo rendimiento debido a la mala tolerabilidad y la necesidad de realizar tratamientos de menor intensidad, como inmunomoduladores, citarabina en bajas dosis y factores de crecimiento, que no modifican la historia natural de la enfermedad.

El estudio de fase III AZA-001 reveló que la azacitidina aumenta la supervivencia global, reduce el riesgo de transformación a LMA y la frecuencia de transfusiones y mejora la calidad de vida, en comparación con el mejor tratamiento de sostén disponible, en pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo. Dado que su perfil de tolerabilidad es bueno, este fármaco puede ser administrado en muchas personas ancianas, incluso si tienen 75 años o más, y se demostró que su eficacia en este grupo es buena.

Un subanálisis que se realizó en el estudio AZA-001 a partir de una muestra de 113 individuos ancianos, que presentaban de 20% a 30% de recuento de blastos en médula ósea, reveló que la azacitidina prolongó en forma significativa la supervivencia global de los pacientes y mejoró varios factores de morbilidad evaluados, en comparación con el mejor tratamiento de sostén.

El objetivo del presente estudio fue examinar la viabilidad y tolerabilidad del tratamiento con azacitidina en pacientes de 75 años o más incluidos en el Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos.

Pacientes y métodos

Se incluyeron en este estudio 107 pacientes del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos que tenían 75 años o más

y fueron tratados durante casi 7 años con azacitidina. Se tuvieron en cuenta algunas características clínicas y biológicas, como edad, sexo, dependencia de transfusiones de glóbulos rojos o plaquetas y, en cuanto al síndrome mielodisplásico, las clasificaciones de Francia, EE.UU. y el Reino Unido (FAB) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), el hecho de que fuera primario o secundario y el puntaje obtenido en el sistema internacional de pronóstico IPSS.

La dependencia de transfusiones de glóbulos rojos se definió de acuerdo con el sistema de puntajes de pronóstico de la OMS como la necesidad de realizar uno de estos procedimientos cada 8 semanas durante un período de 4 meses. La mayoría de los participantes fue tratada mediante un programa de uso compasivo.

Se administró azacitidina vía subcutánea en dosis de 75 mg/m²/día cada 28 días, en tres esquemas: 5 días consecutivos, 7 días a excepción del fin de semana o bien 7 días consecutivos.

Se analizó la respuesta al tratamiento en cuanto a la independencia de transfusiones mediante los criterios de mielodisplasia del *International Working Group* y se consideró que no había respuesta si la enfermedad se mantenía estable, pero existían requerimientos transfusionales.

Se evaluó la tolerabilidad y la supervivencia global en todos los participantes; se definió esta última como el período entre el inicio del tratamiento con azacitidina y la fecha de defunción o el último control del paciente.

Se compararon las tasas de independencia de transfusiones y supervivencia global según los tres esquemas de administración del fármaco. Este estudio fue aprobado por el comité científico del registro español. La base de datos utilizada no incluyó escalas de comorbilidad.

Se analizaron las asociaciones univariadas entre las características basales y los grupos estudiados mediante pruebas de la *t* de Student o Mann-Whitney, para variables cuantitativas, y de chi al cuadrado para variables categóricas. Se estableció el nivel de significancia en 0.05. Se confeccionaron curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global.

Resultados

De los 107 pacientes analizados, 70 fueron hombres, la mediana de edad fue 78 años, en rango de 75 a 90, y de los 102 que pudieron ser evaluados, 86 (84%) presentaban síndrome mielodisplásico; en la mitad de los casos, la enfermedad era de alto riesgo. El 6% de los individuos tenía anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (categoría RAEB-t), de acuerdo con la clasificación FAB. Noventa y cinco pacientes (89%) dependían de transfusiones. La mediana del número de ciclos de azacitidina administrados fue 7 (rango de 1 a 30).

En el 40% de los individuos que requería transfusiones se observó independencia de este procedimiento luego del inicio del tratamiento con azacitidina; la mediana del tiempo transcurrido entre estos eventos fue de 2 meses (rango de 0 a 12). En 8 sujetos (21%) esta independencia se mantuvo en el tiempo. La mediana de seguimiento desde el comienzo de la terapia fue de 14 meses (entre 1 y 50) y la de supervivencia global, de 18 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 12 a 23), mientras que la probabilidad de supervivencia global a los 2 años fue de 34% (IC 95%: 22% a 46%). La mediana de supervivencia global fue significativamente superior en los 56 pacientes que eran independientes de las transfusiones, en comparación con los 38 sujetos en los que la independencia no se produjo (22 meses, IC 95%: 20.1 a 23.9, contra 11.1 meses, IC 95%: 4.8 a 17.5, respectivamente, $p = 0.001$). En cuanto a los individuos con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, en 15 de 41 (37%) se observó independencia de las transfusiones y la mediana de supervivencia global fue de 17.6 meses (IC 95%: 9 a 26.2). No se detectó una diferencia significativa en cuanto a la independencia de las transfusiones y la supervivencia global de los individuos de acuerdo con cual de los tres esquemas habían seguido, por lo que se concluyó que éstos fueron similares en las características clínicas, el puntaje del IPSS y la dependencia de transfusiones.

En 29% de los pacientes se detectó un retraso de uno o más ciclos de azacitidina y el 47% de los participantes debió ser internado por infecciones. No se observaron diferencias significativas en la aparición de estos dos fenómenos según el esquema utilizado. Setenta y cinco individuos (70%) debieron abandonar el tratamiento debido a la progresión a LMA (24%), deceso (23%), pérdida de la independencia de transfusiones (13%), enfermedad estable o falta de respuesta (9%), toxicidad (8%), decisión del paciente (8%) o del médico (6%) o por causa desconocida (9%). La mayoría de los sujetos con síndromes mielodisplásicos que presentaron progresión de la enfermedad perteneció al grupo de alto riesgo (73%).

Un análisis univariado demostró que los individuos que necesitaron transfusiones cuando comenzaron el tratamiento con azacitidina y aquellos que tenían LMA, de acuerdo con la clasificación de la OMS, presentaron peor supervivencia global ($p = 0.041$ y $p = 0.004$, respectivamente). El análisis multivariado reveló que sólo la clasificación de la OMS mantuvo su importancia sobre estos criterios de valoración ($p = 0.015$). Luego de 2 años, la supervivencia global de los pacientes que dependían o no de transfusiones fue del 28% (IC 95%: 15% a 41%) y 80% (IC 95%: 55% a 100%), respectivamente. La supervivencia global a los 2 años en los individuos con síndromes mielodisplásicos, con cuadros mieloproliferativos o LMA fue del 34% (IC 95%: 20% a 48%), 68% (IC 95%: entre 38% y 98%) y 17% (IC 95%: 0 a 47%), respectivamente. En los pacientes con síndrome mielodisplásico, el puntaje del IPSS no tuvo influencia sobre la tasa de independencia de transfusiones o la de supervivencia global ($p = 0.642$ y $p = 0.863$, respectivamente).

Discusión

Este estudio reveló que, en pacientes del Registro Español de síndromes mielodisplásicos, de 75 años o más, el tratamiento con azacitidina fue una alternativa viable que se asoció con el 40% de independencia de transfusiones. Esto representó un beneficio importante en individuos ancianos, en quienes la calidad de vida se ve afectada por la enfermedad de base y la falta de opciones terapéuticas.

Desde hace algunos años existe un nuevo enfoque en el tratamiento de las personas ancianas con síndromes mielodisplásicos basado en agentes hipometilantes, que han demostrado buena tolerabilidad y otorgan la posibilidad de realizar terapias ambulatorias. Las tasas de respuesta y la tolerabilidad parecen ser similares, aunque se utilicen esquemas de administración diferentes de los aprobados en la actualidad, especialmente en el caso de aquellos pacientes que presentan enfermedad de bajo riesgo.

El análisis de 38 pacientes ≥ 75 años, pertenecientes al estudio AZA-001, con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo, demostró que este fármaco mejoró en forma significativa la supervivencia global en comparación con el mejor tratamiento de sostén disponible. En un 43% de los pacientes que requirieron transfusiones se observó la independencia de este procedimiento. La supervivencia global a los 2 años fue del 55%. La azacitidina fue bien tolerada y la tasa de internación por efectos adversos fue 3.07 por paciente y año de exposición a este agente. Aproximadamente, un tercio de los participantes del estudio AZA-001 presentaron LMA según los criterios de la OMS (20% a 30% de blastos). Estos individuos se vieron claramente beneficiados por el tratamiento con azacitidina, en comparación con la mejor terapia de sostén. En una investigación reciente se detectó que, de 38 pacientes con síndromes mielodisplásicos, mayores de 65 años (de los cuales 17 eran mayores de 75 años), que recibieron 4 ciclos de azacitidina, el 42% fue independiente de las transfusiones, en tanto que la mediana de supervivencia global fue de 16.4 meses (13.4 meses en los sujetos mayores de 75 años). Un 55% de los individuos presentó efectos adversos hematológicos, mientras que los efectos adversos no hematológicos observados fueron leves.

En el presente estudio, la mitad de las personas presentó síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo y se administró tratamiento compasivo, lo que demostró la necesidad de terapias en este subgrupo, dada la ausencia de agentes disponibles para esta situación. Las tasas de independencia de transfusiones fueron similares a las observadas en el grupo de individuos ancianos del ensayo AZA-001 y en el otro estudio descrito previamente. La independencia de este procedimiento se produjo en forma temprana, luego del inicio del tratamiento con azacitidina, y la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron independencia de las transfusiones respecto de aquellos que aún las requerían. No se detectaron diferencias en la tasa de independencia de transfusiones o en la supervivencia global según el esquema de administración utilizado.

En 31 de los 106 pacientes evaluados se observó retraso en al menos un ciclo de tratamiento y casi la mitad de los individuos requirió internación por infecciones, aunque sólo el 8% de los sujetos que abandonaron la terapia lo hicieron debido a la toxicidad. Es posible que la edad avanzada de los pacientes y, luego, la progresión de la enfermedad, hayan sido responsables de la alta tasa de abandono del tratamiento.

Conclusiones

La limitación principal del presente estudio fue su diseño retrospectivo y multicéntrico, aunque los autores consideran que

contiene el mayor número de pacientes ancianos tratados con azacitidina en la práctica clínica de rutina que haya sido publicado. Así, concluyen que la terapia con azacitidina en la práctica real fue viable y eficaz en pacientes ancianos tomados del Registro Español de Síndromes Mielodisplásicos; además, consideran que el esquema de administración no afectó los resultados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138748

Terapia de Rescate de Primera Línea con Azacitidina e Infusión de Linfocitos de Donantes ante la Recaída Posterior al Trasplante Alogénico de Células Madre

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions as First Salvage Therapy for Relapse of AML or MDS after Allogeneic Stem Cell Transplantation

de los autores

Schroeder T, Czibere A, Kobbe G y colaboradores

integrantes de la

University Duesseldorf, Dueseldorf, Alemania

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Leukemia

27(6):1229-1235, Jun 2013

La asociación de 5-azacitidina e infusión de linfocitos de donantes es segura y eficaz para el tratamiento de la recaída posterior al trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, en especial en pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mielode aguda con cambios relacionados con este síndrome.

Introducción

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH) se asocia con mayor potencial de supervivencia a largo plazo cuando se indica como terapia posterior a la remisión o como tratamiento de rescate en sujetos con leucemia mielode aguda (LMA) con un perfil molecular de alto riesgo. Además, el TACMH se define como el único tratamiento curativo en pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD). Sin embargo, se admite que la recaída después del trasplante representa el principal motivo de fracaso terapéutico; en este caso, las alternativas se limitan a la quimioterapia, la infusión de linfocitos de donantes (ILD) o un segundo TACMH. Se admite la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para los sujetos con recaídas de LMA o SMD luego del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

La 5-azacitidina es un inhibidor de la metiltransferasa del ADN que ha sido aprobada para la terapia de pacientes con SMD de alto riesgo o LMA con hasta un 30% de blastos; este fármaco se asocia con efectos citotóxicos y la posibilidad de alcanzar la remisión, incluso en enfermos sin respuesta a la quimioterapia. La 5-azacitidina incrementa la inmunogenicidad de las células blásticas de la LMA y podría atenuar la reacción de injerto contra hospedero (RICH) después de la ILD.

En el presente ensayo se describen los resultados de un protocolo de fase II que se propuso definir la eficacia y la seguridad de la combinación de 5-azacitidina y la ILD como terapia de rescate de primera línea en enfermos con recaídas hematológicas de LMA o SMD posterior al TACMH.

Pacientes y métodos

El estudio *Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusions for Treatment of Relapse of AML or MDS after allo-HSCT* (AZARELA) fue un ensayo prospectivo, multicéntrico, de diseño abierto y de fase II, vinculado con el *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, en el que participaron individuos adultos con recaída hematológica de LMA o SMD, definida por una proporción de blastos en médula ósea superior al 5%, reaparición de blastos en sangre periférica, aparición de enfermedad ex-

tramedular o la asociación de estos parámetros. Se excluyeron los sujetos en mal estado general, con infección no controlada, insuficiencia renal o hepática o neoplasias hepáticas.

Se planificó la administración de 6 ciclos de 5-azacitidina (100 mg/m²/día por vía subcutánea en los días 1 a 5 de un período de 28 días), con la posibilidad de indicar otros 2 ciclos de tratamiento en caso de respuesta, de acuerdo con el criterio del investigador. Las ILD se administraron en el sexto día a partir del segundo ciclo de 5-azacitidina, con una dosis incremental de linfocitos CD3+ en los pacientes sin signos de RICH. Se permitió la posibilidad de ILD adicionales en función de la opinión del médico tratante. El inicio de las ILD a partir del segundo ciclo de 5-azacitidina se fundamentó en la reducción del riesgo de leucemia antes de la infusión y con el objetivo de asegurar la disponibilidad de esta estrategia. En los participantes con signos de proliferación de la enfermedad se admitió la posibilidad de adelantar el comienzo del ciclo siguiente. Asimismo, se permitió la terapia de citorreducción secuencial con bajas dosis de citarabina hasta alcanzar la normalización del recuento de linfocitos, si bien no se admitió la coadministración con 5-azacitidina.

Se definió como criterio principal de valoración la mejor respuesta obtenida dentro de los primeros 6 meses de tratamiento. Los criterios secundarios incluyeron la respuesta global, la duración de la remisión y la restauración del quimerismo completo del donante. Se consignaron los efectos adversos de acuerdo con las normativas del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*, mientras que la incidencia y magnitud del RICH agudo y crónico se cuantificaron en función de criterios convencionales.

Todos los datos reunidos se procesaron mediante pruebas estadísticas específicas.

Resultados

Participaron 30 pacientes: 28 tenían diagnóstico de LMA (incluidos 15 casos de LMA con cambios asociados con SMD) y 2 individuos, de SMD. El 55% de los participantes (n = 16) se caracterizó por un cariotipo alterado. Sobre la base de los datos moleculares, la proporción de pacientes con un perfil de riesgo favorable, intermedio o adverso se estimó en 7%, 43% y 47%,

en ese orden. Al momento del trasplante, el 53% de los enfermos presentaba enfermedad activa. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recaída fue de 175 días.

La combinación de 5-azacitidina e ILD fue el tratamiento de primera elección para las recaídas posteriores al TACMH, con una mediana de 9 días entre el diagnóstico de la recidiva y el comienzo de la terapia. Antes de la inclusión en el estudio, ninguno de los participantes había recibido terapia celular o contra la leucemia. Se administró una mediana de 3 ciclos de 5-azacitidina y se indicó ILD en 22 enfermos (77%), con una mediana de una infusión por paciente. La tasa global de respuesta se estimó en 30%; en 7 individuos se comprobó respuesta completa (RC); 23% del grupo de estudio) y en 2 participantes se verificó la remisión parcial (7%). En el 17% de los participantes la enfermedad permaneció estable ($n = 5$). La mediana del período transcurrido entre el comienzo del tratamiento con 5-azacitidina y la mejor respuesta se estimó en 79 días. En el subgrupo con RC, la mediana de ese lapso fue de 84 días, correspondiente a 3 ciclos de 5-azacitidina.

Todos los participantes que alcanzaron la RC habían recibido ILD, con una mediana de 3 infusiones, aunque 3 de esos enfermos ya tenían RC antes de la primera sesión de ILD. En todos los pacientes con RC se verificó el restablecimiento completo del quimerismo del donante tras una mediana de 90 días a partir del comienzo de la terapia con 5-azacitidina. Los pacientes en los que se logró la RC tuvieron un recuento de blastos en médula ósea significativamente menor que los demás participantes. Asimismo, la presencia de un perfil citogenético de alto riesgo también se correlacionó con mayor probabilidad de alcanzar la RC. En cambio, el recuento de leucocitos o blastos en sangre periférica, el quimerismo, la presencia de RICH antes de la recaída, el tipo de donante y el intervalo transcurrido entre el TACMH y la recaída no constituyeron variables predictivas de la RC. La tasa de respuesta global de los pacientes con SMD o LMA asociada con SMD resultó significativamente mayor en comparación con los sujetos con otras formas de LMA.

La mediana de supervivencia de la totalidad de la cohorte se estimó en 117 días y en 83 días para los pacientes que no lograron la RC. La mediana de seguimiento para los participantes que no fallecieron fue 817 días; en 5 casos (17%) se comprobó, además, que los pacientes estaban libres de enfermedad. La incidencia de RICH fue de 37% durante el estudio ($n = 13$); en 8 de estos enfermos se había indicado IDL antes de la aparición de esta complicación. Ocho participantes requirieron inmunosupresores sistémicos, con respuesta en 6 casos.

En relación con la tolerabilidad, sólo 6 de los 30 pacientes no presentaron al menos una citopenia al comienzo del protocolo. En el análisis del total de 112 ciclos de 5-azacitidina administrados a todos los pacientes durante el estudio se comprobó neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado III/IV en el 65%, 63% y 33% de esos ciclos, en ese orden. La incidencia de disfunción renal o hepática fue reducida. Los efectos adversos más frecuentes consistieron en reacciones locales cutáneas y en síntomas digestivos, en general leves. El 71% de los episodios de infecciones se consideraron de grado III o IV.

Discusión y conclusiones

La administración de 5-azacitidina e ILD como primera estrategia de rescate en sujetos con recaída de SMD o LMA tras un TACMH se asoció con una tasa de RC de 23% ($n = 7$); 5 de esos pacientes se mantuvieron en remisión por más de 2 años a pesar de su perfil citogenético desfavorable. Los resultados de este estudio prospectivo permitieron confirmar los datos de análisis

retrospectivos previos con diversos protocolos de administración de 5-azacitidina, como monoterapia o en asociación con ILD, en sujetos con recaída de SMD o LMA. Se admiten las dificultades para la comparación con la información de los ensayos anteriores debido a las diferencias metodológicas.

En el presente modelo, un menor recuento de blastos en la médula ósea al momento de la recaída y la presencia de un perfil citogenético de alto riesgo se consideraron factores predictivos significativos de RC. A diferencia de estudios previos, el tiempo transcurrido entre el TACMH y la recaída no tuvo valor pronóstico. La repercusión del recuento de blastos resultó congruente con los datos de estudios previos. En cambio, el hallazgo de la mayor probabilidad de RC en sujetos con un perfil citogenético de alto riesgo permitió postular que los individuos con recaída de un SMD o con una LMA asociada con SMD podrían beneficiarse con la terapia combinada con 5-azacitidina e ILD. En este sentido, se comprobó una tasa significativamente mayor de respuesta global en estos pacientes, en comparación con los restantes subgrupos de participantes con LMA.

La combinación de 5-azacitidina e ILD se consideró bien tolerada en pacientes ambulatorios, a pesar de la edad relativamente avanzada de los participantes y de la alta proporción de enfermos con un índice de comorbilidad intermedio o elevado para el TACMH. La mayor parte de los pacientes murió como consecuencia de la progresión de la enfermedad; en 7 casos (29%) la progresión no se definió como la principal causa de letalidad. En 4 de esos participantes, la mortalidad se atribuyó a infecciones, que se consideraron el principal efecto adverso no hematológico de grado no menor de II. Dado que cerca de la mitad de los participantes presentaba neutropenia de grado III/IV al comienzo del ensayo, las complicaciones infecciosas podrían atribuirse no sólo a la mielosupresión secundaria a la terapia con 5-azacitidina, sino a la enfermedad subyacente. La reducción de la dosis de 5-azacitidina podría disminuir el riesgo de toxicidad hematológica y sus complicaciones.

En esta cohorte tratada con ILD, la incidencia de RICH agudo se estimó en 37%, con predominio de casos de grado I/II, mientras que la tasa de RICH crónico se calculó en 17%. En coincidencia con modelos previos, la aparición de RICH agudo se consideró relativamente tardía, con una mediana de 97 días transcurridos desde la primera IDL. La mayor parte de los pacientes respondieron al tratamiento inmunosupresor. La baja incidencia de RICH y su presentación clínica leve permiten fundamentar un probable efecto favorable de la 5-azacitidina, de probable relación con la expansión de los linfocitos T de regulación mediada por este fármaco.

La asociación de 5-azacitidina e ILD constituye un enfoque seguro y eficaz para el tratamiento de la recaída posterior al TACMH, en especial en los pacientes con SMD o LMA con cambios relacionados con SMD.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicalud.com

Acceda a este artículo en siicalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicalud.com/dato/resic.php/138750

La Lenalidomida no Prolonga los Segmentos QTc

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

Lenalidomide at Therapeutic and Supratherapeutic Doses Does not Prolong QTc Intervals in the Thorough QTc Study Conducted in Healthy Men

de los autores

Chen N, Ye Y, Palmisano M y colaboradores

integrantes de la

Celgene Corporation, Summit, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology

113(3):179-186, Sep 2013

En dosis únicas de 10 mg y 50 mg no se observó una asociación entre la administración de lenalidomida y la prolongación del segmento QT en hombres sanos y, en pacientes con deterioro renal, mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos, la concentración plasmática no excedió los rangos encontrados en sujetos sanos.

Introducción

La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador que presenta actividad clínica comprobada para el tratamiento de varias neoplasias hematológicas y se encuentra aprobada en algunos países para su uso, junto con dexametasona, en individuos con mieloma múltiple recidivante o refractario. También, existen pruebas de que esta combinación genera buenas tasas de respuesta tumoral, mayor supervivencia libre de progresión y mejoría de la supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico. En los EE.UU. y otros países, la lenalidomida está aprobada, además, para el tratamiento de las personas con anemia que requieren transfusiones y provocada por síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio 1 con delección 5q.

La dosis terapéutica máxima de lenalidomida que se encuentra aprobada es de 25 mg/día, para pacientes con mieloma múltiple recidivante o refractario, o de 10 mg/día para síndrome mielodisplásico; para otras neoplasias hematológicas, esta dosis habitualmente no supera los 25 mg diarios. En cuanto a su perfil farmacocinético, este agente es poco metabolizado y el 82% se elimina sin cambios por vía urinaria. La insuficiencia renal reduce su eliminación y aumenta sus concentraciones plasmáticas y, dado que suele existir compromiso renal en los pacientes con mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos, su exposición al fármaco habitualmente es superior que en voluntarios sanos jóvenes. Se recomienda el ajuste de la dosis según la función renal en casos de insuficiencia renal moderada o grave.

El segmento QT corregido por la frecuencia cardíaca (QTc) es una medida de repolarización ventricular que se observa en los electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones. La inhibición farmacológica de los canales de potasio del gen *hERG* en seres humanos se ha asociado con la prolongación del segmento QT y QTc, que puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas, en especial *torsades de pointes* que, en ocasiones, provocan fibrilación ventricular e, incluso, muerte súbita. En investigaciones previas se evaluó el efecto de la lenalidomida a nivel del retraso de la repolarización cardíaca. Un estudio celular electrofisiológico *in vitro* detectó una inhibición mínima (8%) de la corriente de *hERG* a concentraciones extremadamente altas de este fármaco (204 µg/ml), aproximadamente 400 veces

mayores que la media de la concentración plasmática máxima que se observa en pacientes que reciben dosis terapéuticas de 25 mg/día como máximo. En perros anestesiados no se detectaron efectos adversos a nivel del sistema cardiovascular luego de la administración de una única dosis máxima de 20 mg/kg, con concentración plasmática máxima 48 veces superior al máximo que se observa en pacientes tratados. Estos estudios preclínicos sugirieron que era poco probable que en seres humanos se produjera una prolongación del segmento QT y QTc, incluso en dosis supratrapéuticas de este agente.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar el efecto de la lenalidomida sobre el segmento QTc en hombres sanos voluntarios y comparar la exposición plasmática en ellos con la de una muestra de pacientes, con el fin de estimar si los resultados podían ser extrapolados a los últimos.

Métodos

Dentro de la evaluación del segmento QT se seleccionaron 60 voluntarios hombres, de 18 a 50 años, considerados sanos de acuerdo con la historia clínica, el examen físico y los estudios de laboratorio. Se incluyeron sujetos que presentaran valores de índice de masa corporal (IMC) entre 19 kg/m² y 30 kg/m² y peso corporal de 50 kg a 115 kg. Fueron excluidos los individuos que tuvieran antecedentes de enfermedad cardiovascular y frecuencia cardíaca < 50 o > 100 latidos por minuto, además de aquellos que presentaran QTc mayor de 430 ms, corregido mediante el método de Bazett o el de Fridericia, o menor de 300 ms.

Se realizó un estudio aleatorizado, transversal, de administración única, en los EE.UU., que utilizó la fluorquinolona moxifloxacina como control positivo por su efecto reconocido de prolongación del segmento QTc. Se tomaron cuatro períodos y cuatro secuencias de tratamiento, y los 60 participantes recibieron, en orden aleatorizado, 10 mg o 50 mg de lenalidomida, 400 mg de moxifloxacina y placebo. Todos los tratamientos fueron administrados por vía oral, en ayunas, aproximadamente a las 8 de la mañana en el primer día de cada período. Se incluyeron períodos de depuración de 7 a 10 días entre cada etapa de tratamiento. Se administraron la lenalidomida y el placebo a doble ciego, mientras que el tratamiento con moxifloxacina fue abierto. Los resultados del ECG no fueron revelados en ninguno de los tratamientos ni las secuencias.

Se colocaron equipos de seguimiento de ECG por Holter de 12 derivaciones durante aproximadamente 24 horas el día anterior a las intervenciones, los primeros días de cada primer período y los primeros días de los períodos 2 a 4. El primer día de cada etapa se realizó monitorización continua por ECG desde 30 minutos antes de la intervención y durante las 23 horas posteriores a ésta. Se tomaron mediciones de ECG una hora, media hora e inmediatamente antes del tratamiento y a la media hora, una hora, hora y media, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 23 horas posteriores. El método utilizado para corregir el segmento QT fue individual, que divide por el segmento RR elevado a un factor de corrección específico del paciente (construido según los segmentos QT y RR que esa persona presenta antes de pasar por la intervención), o bien los métodos de Fridericia o Bazett. Se promediaron tres valores de QTc del individuo en cada momento estudiado y la longitud del QTc basal se calculó con el promedio de los valores obtenidos una hora, media hora e inmediatamente antes de la administración del comprimido en el día 1. Se realizó el análisis de covarianza para evaluar cambios del QTc individual basal y se examinó la sensibilidad del estudio mediante la comparación con el efecto de la moxifloxacina.

Se tomaron muestras de sangre de cada participante antes de la intervención, dentro de los 5 minutos de ésta y a la media hora, una hora, hora y media, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 23 horas. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de lenalidomida mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem y se calcularon parámetros farmacocinéticos no compartimentales por métodos informáticos. Se estudió la relación entre las modificaciones en el segmento QTc individual y la concentración de lenalidomida, en comparación con placebo. Se estudiaron la seguridad y la tolerabilidad de las dosis de lenalidomida mediante el registro de efectos adversos, signos vitales, análisis de laboratorio y ECG de 12 derivaciones.

Finalmente, se evaluó la farmacocinética de la lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple, en dosis de 5, 10, 25 y 50 mg, o que presentaran síndrome mielodisplásico, en dosis de 10 mg. Se tomaron muestras de sangre antes de la administración del fármaco y a los 25 minutos, media hora, tres cuartos de hora, una hora, hora y media, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 horas. Se determinó la concentración de lenalidomida y se estimaron los parámetros farmacocinéticos.

Resultados

De los 60 individuos reclutados, 52 personas completaron las evaluaciones de ECG en los cuatro períodos. La media de edad de los participantes fue de 28 años, en un rango de 18 a 49; el peso fue de una media de 80.1 kg, en un rango de 58.8 a 103.8, y la media del IMC, de 25.1 kg/m², en un rango de 19.1 a 29.9. El 63% de los individuos eran caucásicos y el 30%, negros.

Durante el período de tratamiento con moxifloxacina se observaron cambios en el segmento QTc individual, en comparación con placebo, que fue en promedio mayor de 7 ms entre la primera hora y las 4 horas posteriores a la intervención. Luego de 2 a 4 horas, el límite inferior del intervalo de confianza [IC] del 97.5% fue mayor de 5 ms. En cuanto a los cambios producidos por la lenalidomida, en dosis de 10 mg o 50 mg, la modificación en los valores medios de QTc individual fue menor de 3 ms, y el límite superior del IC 90% fue menor de 10 ms en todos los momentos evaluados. Los resultados observados fueron similares luego de aplicar los métodos de Fridericia y Bazett.

En ningún caso se detectó que el valor del QTc máximo, calculado por los tres métodos, fuera mayor de 450 ms luego de la administración de lenalidomida o placebo, pero en un individuo

se observó que el valor de QTc individual fue de 450 ms a 480 ms luego de recibir moxifloxacina. No se detectó un aumento del valor de QTc individual o calculado por el método de Fridericia > 30 ms en ningún individuo que hubiera recibido lenalidomida, placebo o moxifloxacina pero, según el método de Bazett, 6 personas que recibieron moxifloxacina presentaron valores de 30 ms a 60 ms, así como 2 del grupo placebo, 2 asignadas a 10 mg de lenalidomida y 3 que recibieron 50 mg de lenalidomida. En ningún caso se detectaron valores mayores de 60 ms según este último método. La única anomalía cardíaca nueva que se observó durante el estudio fue la aparición de ondas T alteradas en 2 participantes durante el período de placebo, en 3 individuos durante la fase de lenalidomida y en 3 durante la etapa de moxifloxacina.

La concentración plasmática máxima de lenalidomida se observó a una mediana de 0.53 hora desde la administración y el tiempo de vida media fue aproximadamente de 3 horas. La exposición plasmática fue proporcional a la dosis que recibieron los voluntarios.

No se detectó una relación significativa entre la variación del QTc individual y las concentraciones de lenalidomida. Tampoco se observaron efectos adversos graves o fallecimientos durante el estudio y, si bien se registraron 3 casos de efectos adversos (palpitaciones intermitentes leves, Wolff-Parkinson-White y síncope, uno de cada uno), se consideró que no se relacionaron con el tratamiento. En el 3.3% de los participantes se detectó cefalea, el efecto adverso más frecuente asociado con el tratamiento (un caso en los sujetos tratados con moxifloxacina y un paciente asignado a 50 mg de lenalidomida). Un individuo debió abandonar el estudio por elevación moderada de la alanina aminotransferasa durante el período de placebo. El mayor número de efectos adversos (12) se observó durante el tratamiento con moxifloxacina, mientras que el número más bajo se produjo durante la etapa de administración de placebo.

En cuanto al estudio farmacocinético, la media de edad de los pacientes con mieloma múltiple fue de 58 años (rango de 40 a 73) y la de los individuos con síndrome mielodisplásico, de 69 años (rango de 47 a 85). El 98% de ellos era caucásico, el 35% eran mujeres y, aproximadamente, la mitad de ellos presentaba deterioro renal. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva fueron proporcionales a la dosis entre los 5 mg y 50 mg de lenalidomida; no hubo diferencia significativa entre estas enfermedades en cuanto al nivel de exposición, en dosis de 10 mg. La exposición fue mayor que en los voluntarios sanos jóvenes estudiados previamente, un hallazgo coherente con el nivel de deterioro renal que los enfermos presentaban; no obstante, en dosis terapéuticas de hasta 25 mg, los rangos individuales de concentración máxima del segundo grupo estuvieron contenidos dentro de los rangos observados en los participantes sanos. En sólo 2 pacientes con mieloma múltiple se detectó que, en dosis de 50 mg, la concentración máxima de lenalidomida superó el valor máximo de los voluntarios sanos.

Discusión

En esta investigación no se detectó que la administración de lenalidomida se asociara con una prolongación del segmento QTc en ninguno de los momentos analizados. El estudio farmacocinético en individuos sanos permitió evitar factores de confusión, como comorbilidades asociadas con el mieloma múltiple y el síndrome mielodisplásico (incluido el mayor riesgo de arritmias cardíacas graves), medicaciones concomitantes y mal estado nutricional, y se pudo utilizar un control positivo para mejorar la interpretación de los datos.

La lenalidomida en dosis de 10 mg y 50 mg, en comparación con placebo, no produjo cambios mayores de 3 ms en el segmento QTc individual y el límite superior del IC 90% no fue mayor de 10 ms. Tampoco se observaron valores de QTc extremos (> 450 ms o cambios > 60 ms desde el valor basal), y el uso de los métodos de Fridericia y Bazett para calcular el QTc no produjo resultados diferentes. No se detectó una relación entre la concentración del fármaco y cambios en el segmento QTc. Incluso, en la dosis máxima aprobada de 25 mg, en pacientes con deterioro renal, la concentración de lenalidomida plasmática no excedió los rangos encontrados en sujetos sanos. Este agente no parece generar interacciones con otros fármacos administrados en pacientes con mieloma múltiple o síndromes mielodisplásicos. El estudio farmacológico que utilizó pacientes con estas enfermedades no demostró resultados significativamente diferentes de los que se observaron en individuos sanos.

Conclusión

La lenalidomida, en dosis únicas de 10 mg y 50 mg, no produjo una asociación con la prolongación del segmento QT en hombres sanos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/138749

La Lenalidomida es Eficaz para el Tratamiento Conjunto del Mieloma Múltiple y el Síndrome 5q-

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

5q-Syndrome and Multiple Myeloma Diagnosed Simultaneously and Successful Treated with Lenalidomide

de los autores

Ortega M, Mallo M, Vallespí T y colaboradores

integrantes del

Hospital General Universitario Vall d'Hebrón; Hospital del Mar, Barcelona y otros centros participantes; España

El artículo original, compuesto por 3 páginas fue editado por

Leukemia Research

37(10):1248-1250, Oct 2013

Se describe un caso de diagnóstico concomitante de síndrome 5q- y mieloma múltiple, en ausencia de antecedentes de uso de fármacos citotóxicos. La administración de lenalidomida permitió un efecto terapéutico apropiado sobre ambas afecciones hematológicas.

Introducción

El síndrome 5q- se considera, en la actualidad, una forma de síndrome mielodisplásico, que se caracteriza por anemia macrocítica refractaria, en asociación con hipoplasia eritroide, un recuento normal o elevado de plaquetas, megacariocitos mononucleares aumentados de tamaño y la presencia de delección 5q31 como única alteración del cariotipo.

También, el síndrome 5q- ha sido vinculado tanto con una supervivencia prolongada como con riesgo reducido de transformación en leucemia aguda. La lenalidomida es una estrategia aprobada para el tratamiento de los pacientes con síndrome 5q- y para la terapia del mieloma múltiple. Esta neoplasia hematológica se caracteriza por un perfil citogenético complejo que incluye, entre otros, trisomía de distintos pares cromosómicos, delección parcial o completa de los cromosomas 1 y 13 y traslocaciones que involucran el *locus* de la cadena pesada a nivel del cromosoma 14q32. La coexistencia de un síndrome mielodisplásico con un mieloma múltiple no tratado no es frecuente.

En el presente ensayo se describe un caso clínico inusual, en el cual se efectuó en forma simultánea el diagnóstico de síndrome 5q- y mieloma múltiple asintomático, con delección 5q tanto en las células plasmáticas como en las células del mieloma.

Caso clínico

En una mujer de 72 años se llevó a cabo el diagnóstico de mieloma múltiple asintomático con expresión de cadenas lambda de inmunoglobulina A (IgA). Dos años después, la enferma consultó por anemia con macrocitosis, megacariocitos mononucleares, recuento normal de plaquetas y cariotipo 46 XX con delección 5(q13q33). No se reconocieron cambios en el nivel del componente monoclonal de IgA. Si bien la administración de eritropoyetina se asoció con mejoría transitoria, la paciente fue internada 2 años más tarde por la profundización de la anemia, con recuento plaquetario normal, proteinuria de Bence Jones positiva e hipogammaglobulinemia M y G. No se reconocieron alteraciones esqueléticas. En la biopsia de médula ósea se identificó hipoplasia eritroide, con un 30% de megacariocitos mononucleares aumentados de tamaño y un 16% de células

plasmáticas atípicas. Por medio de pruebas de citogenética y de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) se corroboró el cariotipo 46 XX con delección 5(q13q33).

Se indicó el tratamiento con 10 mg diarios de lenalidomida en los primeros 21 días de 3 ciclos de 4 semanas, con posterior reducción de la dosis a 5 mg diarios por otros 4 ciclos, en el marco de la aparición de diarrea y trombocitopenia. Al concluir los 7 ciclos, se comprobó un incremento de la hemoglobina y respuesta citológica y citogenética completas. Catorce meses después de la suspensión de la lenalidomida, la enferma experimentó una recaída con anemia y plaquetopenia. En el cariotipo se verificó evolución clonal con patrón 46 XX, del(5)(q13q33),del(13)(q12q14). Mediante FISH se confirmaron delecciones 5q- y 13q- en el 62% y 79% de los núcleos celulares, en ese orden, en asociación con trisomía 5 en el 9% de las células. En este contexto, se indicó nuevamente terapia con 10 mg diarios de lenalidomida durante los primeros 21 días de un ciclo de 4 semanas, con reducción de la dosis a 5 mg/día en otros 3 ciclos. Ante la aparición de insuficiencia renal secundaria al mieloma múltiple, la dosis se incrementó a 15 mg/día, en asociación con la administración de 40 mg semanales de dexametasona.

Al concluir 4 ciclos de tratamiento se verificó la recuperación de los recuentos de eritrocitos, leucocitos y plaquetas, así como de la función renal. En el control evolutivo se verificó, mediante estudio citogenético, la presencia en la médula ósea de 2 clones no relacionados, correspondientes al cariotipo 46 XX, del(5)(q13q33),del(13)(q12q14) para las células del mieloma y al cariotipo 47 X-X, der(1;21)(q10;q10), -4,-4,+5,del(5)(q13q31),+7,der(7)t(1;7)(p34.2;p22),add(8) p23,-13,+15,der(16)t(1;16)(q23;q12.2),+19,-21,+mar1,+mar2 para las células plasmáticas. En estas células plasmáticas se comprobó una delección 5q- mediante pruebas convencionales de citogenética; sin embargo, esta anomalía no se corroboró mediante FISH. La aplicación de técnicas de cariotipo espectral permitió demostrar la presencia de 3 cromosomas 5, con delección de uno de ellos, lo que confirmó la trisomía parcial en el contexto de otras aberraciones cromosómicas. Se indicó una nueva terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, con adecuada

respuesta inicial. Sin embargo, la paciente murió en una recaída posterior del mieloma múltiple con ocupación de la médula ósea por un 70% de células neoplásicas.

Discusión y conclusión

La inducción de un síndrome mielodisplásico relacionado con el tratamiento se describe en un 10% a 20% de los pacientes con mieloma múltiple, como consecuencia de la exposición prolongada a agentes alquilantes. En cambio, se han informado escasos casos en los cuales el síndrome mielodisplásico precede al mieloma o bien se presente en forma simultánea. En la paciente descrita en este ensayo, el síndrome 5q- y el mieloma múltiple se diagnosticaron en forma concomitante, en ausencia de antecedentes de uso de fármacos citotóxicos. Ambas afecciones hematológicas se caracterizaron por la presencia de la deleción 5q; se destaca que las células neoplásicas presentaban una trisomía 5 parcial, con 2 cromosomas normales y el restante con deleción q-. Mediante la aplicación de técnicas de cariotipo espectral se confirmó la existencia de la deleción, dado que podría confundirse con una traslocación no equilibrada.

Ambas líneas celulares evolucionaron en forma clonal después de un año de la finalización de la terapia con lenalidomida. Este fármaco ha sido aprobado para el tratamiento del mieloma

múltiple, el síndrome 5q- y el síndrome mielodisplásico de bajo riesgo. A pesar de la complejidad del cariotipo del mieloma múltiple y su evolución clonal, la paciente alcanzó una respuesta parcial con adecuada preservación de la calidad de vida.

Por consiguiente, se concluye que la combinación de técnicas para el análisis del cariotipo (método convencional, FISH, cariotipo espectral) permitió un diagnóstico más preciso en esta paciente, en la cual la administración de lenalidomida permitió un apropiado efecto terapéutico sobre estas afecciones hematológicas concomitantes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/138751</p>



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

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

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio LKM. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, octubre de 2013. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.