

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS

Seminario de Actualización: Hematología – 22 de mayo del 2020

Ponente: *Dra. Siria María Carvajal-Lohr*

Redactó: *Javier Alejandro Picos -Contreras*

Leucemia mieloide aguda (LMA)

La LMA es una neoplasia de la célula madre hematopoyética que afecta al linaje mieloide. Se caracteriza por la recurrencia de anomalías citogenéticas y mutaciones que la vuelven mortal y resistente al tratamiento. Entender esta diversidad genética permite conocer el fenotipo de la enfermedad, la respuesta a la terapia convencional, el riesgo de recaída y la supervivencia aproximada de los pacientes.

El 60% de los pacientes con LMA tiene un cariotipo normal al diagnóstico, sin embargo pueden presentar diferentes mutaciones que no son observables en el cariotipo, por lo que actualmente es de suma importancia conocer las alteraciones moleculares que presenta el paciente para darle una terapia dirigida, haciendo más probable su curación.

La terapia convencional que data desde 1970, consta de varios pasos: inducción a la remisión, que consiste en un esquema 7+3, es decir, siete días de citarabina y tres días de una antraciclina; y consolidaciones, que consisten en tres ciclos de dosis altas de citarabina, siempre y cuando el paciente alcance una remisión o respuesta completa donde la leucemia desaparece. Esta terapia se emplea en todos los pacientes cuando no se conoce el riesgo molecular inicial. Ahora bien, ¿por qué se sigue impartiendo la misma terapia luego de tanto tiempo? Principalmente por los altos costos que implica la terapia molecular y a la poca remisión que puede conseguir.

Se habla de un pronóstico favorable cuando la leucemia es altamente curable mediante la terapia convencional, mientras que un pronóstico pobre se refiere al alto riesgo de recaída (la leucemia reaparece) y refractariedad (el paciente no puede alcanzar

una respuesta completa).

A pesar de que los pacientes alcancen una respuesta completa, debido a la alta tasa de recaída, solo el 30% de los pacientes menores de 60 años y solo el 10% de los pacientes mayores de 60 años seguirán vivos luego de cinco años. La mortalidad relacionada al tratamiento es del 15-20%. El panorama es más desalentador para los pacientes “frail”, quienes debido a su estado físico y comorbilidades, solo pueden recibir dosis bajas de citarabina o agentes hipometilantes como decitabina y azacitidina (inhibidores de la DNA metiltransferasa). Si bien la tasa de mortalidad relacionada al tratamiento es menor en estos pacientes, la supervivencia global es muy pobre, esto explica la necesidad de tratamientos más efectivos.

La leucemia promielocítica aguda es un subtipo de LMA caracterizada por promielocitos anaplásicos. Debido a una translocación t(15;17) se genera el oncogén PML/RARA que bloquea la diferenciación de los promielocitos, de manera que las células se quedan estancadas en esta fase. La terapia dirigida consiste en frenar a dicho oncogén mediante la combinación de ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO). Actualmente es una enfermedad de buen pronóstico debido a que el 99% de los pacientes alcanza la remisión completa y más del 96% sobrevive luego de 10 años.

Una tercera parte de los pacientes con LMA presenta mutación de FLT3, un receptor transmembrana que activa vías de señalización para que las células leucémicas comiencen a proliferar y sobrevivir, bloqueando su diferenciación. Estos pacientes también presentan alto riesgo de recaída y disminución de la supervivencia. Actualmente tres inhibidores de FLT3 han sido aprobados por la FDA: midostaurin, quizartinib y gilteritinib, de los cuales el



primero ha incrementado notablemente los meses de supervivencia de los pacientes, siendo considerado como tratamiento de primera línea.

Otros fármacos novedosos son los inhibidores de IDH1 e IDH2, enzimas que interfieren en la regulación epigenética de la diferenciación hematopoyética. Están presentes en 10% de los pacientes con LMA. Entre estos agentes se encuentra ivodesinib, aprobado en 2019 como tratamiento de primera línea para los pacientes mayores de 75 años (“frail”), quienes pueden alcanzar una mayor supervivencia global.

Existen ciertos inhibidores de proteínas anti apoptóticas (BCL2, BCL-MX y MCL1) como venetoclax (inhibidor de BCL2). Añadir dicho fármaco a la terapia con agentes hipometilantes ha sido muy prometedor ya que 67% de los adultos mayores ha alcanzado la remisión completa, además de una supervivencia global de 17.5 meses, cifras mayores a las obtenidas solamente con la terapia convencional.

Dentro del grupo de los anticuerpos monoclonales, se encuentra gemtuzumab, un anticuerpo anti CD33 que se une a las células malignas que expresen dicho receptor. Una vez internalizado en la célula, libera caliceamicina una clase de antibiótico que actúa en el núcleo para degradar a la célula. Combinado con la terapia convencional, gemtuzumab permite alcanzar una supervivencia global ligeramente mayor a los 6 años sin efectos adversos, siendo aprobado en 2017 como tratamiento de primera línea para aquellos pacientes con LMA cuyas células leucémicas expresen CD33.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

En cuanto a la LLA se distinguen 2 grupos de pacientes principalmente: niños (2-5 años) y adultos (50 años). Tiene una incidencia de 1.6 casos por cada 100,000 personas, sin distinción entre sexos. A pesar de que la LLA es altamente curable en niños, es una neoplasia de mal pronóstico en adultos.

Acerca del curso terapéutico en adultos, luego de la inducción a la remisión, el 85-90% de los pacientes alcanzará una respuesta completa para avanzar a la consolidación y posteriormente al mantenimiento,

sin embargo, el 15-10% restante no alcanzará dicha respuesta por lo que tendrá que cursar reinducción y trasplante de médula ósea, o bien si no es posible, quimioterapia. A pesar de la alta tasa de respuesta alcanzada con la inducción a la remisión, solo el 30-40% de los pacientes sobrevivirá a los cinco años debido a que la leucemia genera nuevas alteraciones citogenéticas y mutaciones, además de resistencia a los fármacos. El pronóstico es más desfavorable para aquellos pacientes mayores de 60 años ya que solo el 10-15% de los pacientes sobrevivirá luego de cinco años.

El cromosoma Philadelphia (PH) está presente en distintas enfermedades, incluida la LLA. Resulta de una translocación entre los cromosomas 9 y 22 que produce el gen de fusión BCR-ABL, este codifica una tirosina cinasa que se fosforila constantemente, iniciando una cascada de señalización para que las células leucémicas sigan proliferando. Actualmente existe una terapia dirigida para la LLA con cromosoma PH que consiste en añadir un inhibidor de tirosina cinasa (ITK) a la quimioterapia convencional. Entre estos inhibidores se encuentran imatinib, dasatinib y nilotinib, fármacos que bloquean el sitio de unión del ATP en la oncoproteína. Mediante imatinib los pacientes pueden alcanzar una supervi-

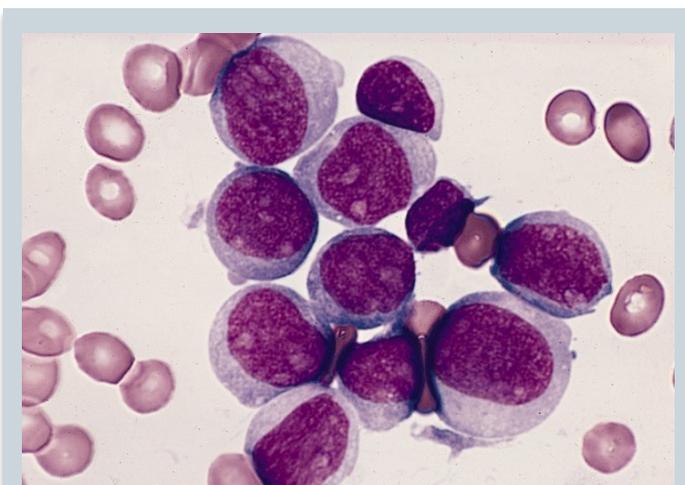


Figura 1. Médula ósea: Leucemia mieloide aguda sin maduración (AML-M1). Mieloblastos agranulares en un frotis de médula ósea de un paciente con LMA-M1 que muestran variación en el tamaño, cantidad de citoplasma y grado de basofilia citoplasmática. (Tinción Wright-Giemsa). (Autor: The Armed Forces Institute of Pathology)

vencia global a cinco años del 43%, mientras que con dasatinib dicha supervivencia se eleva hasta 46% con una respuesta completa del 96%. El 75% de los pacientes que experimentan recaída presenta mutación de T315I, para tratar a estos pacientes se encuentra ponatinib, un inhibidor de T315I que combinado con Hyper-CVAD (terapia convencional) permite alcanzar una supervivencia global a tres años del 69%, a comparación del 32% obtenido mediante la quimioterapia convencional.

Un concepto importante es la enfermedad mínima residual (EMR) que se refiere a la presencia de niveles bajos de leucemia a pesar de que el paciente alcance una respuesta completa. Esta se determina mediante inmunofenotipo y técnicas de PCR. El objetivo de los nuevos tratamientos es alcanzar una EMR negativa, es decir, que las células leucémicas desaparezcan por completo de la médula ósea de modo que el riesgo de recaída disminuya y el trasplante de médula ósea sea viable.

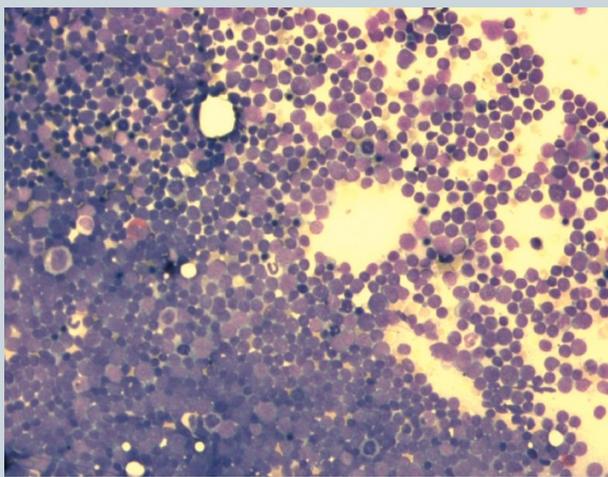


Figura 2. Frotis de médula ósea de un paciente con leucemia linfoblástica aguda. (Autor: Furfur)

Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20, se une a dicho receptor e induce apoptosis de las células leucémicas. Combinado con Hyper-CVAD, rituximab permite alcanzar una supervivencia global a tres años del 89%, a diferencia del 53% obtenido solamente con el tratamiento convencional. Ofatumumab también es un anticuerpo monoclonal anti CD20 que difiere de rituximab en su sitio de unión, permite alcanzar una respuesta completa del 98% y una EMR negativa del 93%.

Similar al mecanismo de acción de gemtuzumab,

inotuzumab es un anticuerpo monoclonal anti CD22 que contiene caliceamicina. Una vez internalizado, libera la caliceamicina degradando el núcleo e induciendo la apoptosis de la célula leucémica.

Al igual que en la LMA, los adultos mayores tienen un mal pronóstico en la LLA debido a la alta toxicidad de las terapias, de hecho, únicamente la mielosupresión ocasiona un tercio de las muertes en este grupo de pacientes. Tienen una mediana de supervivencia de 10 meses y una tasa de curación muy pobre (menor al 15%). La combinación de inotuzumab, blinatumumab y dosis bajas de quimioterapia para estos pacientes les ha permitido alcanzar una respuesta completa del 98% y una EMR negativa del 95%, además de una supervivencia global a tres años del 54%.

CAR-T cells

Las células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor) son un tratamiento muy novedoso, diseñado para cada paciente con leucemia. Consiste en un procedimiento autólogo en el cual las propias células T del paciente son modificadas genéticamente, básicamente se les introduce un receptor CD19 mediante un virus para que sean capaces de reconocer las moléculas de células malignas y eliminarlas.

El tratamiento con estas células ha mostrado muy buenos resultados. En el primer estudio llevado a cabo en Estados Unidos se incluyó a 59 niños en recaída o refractariedad, el 93% alcanzó una respuesta completa y una supervivencia global a un año del 79%. En otro estudio a nivel global que incluyó a 92 pacientes del grupo AYA (adolescentes y adultos jóvenes de 18-39 años) en recaída o refractariedad, el 100% alcanzó una EMR negativa y una supervivencia global a un año del 90%.

A pesar de los resultados prometedores conseguidos en pacientes jóvenes, en un estudio que incluyó a 83 pacientes adultos (más de 40 años) en recaída o refractariedad, el 83% alcanzó una respuesta completa y una mediana de supervivencia de 12.9 meses. Aun cuando los números parecen desfavorables, la respuesta completa da la pauta para trasplantar al paciente. Son necesarios más estudios en pacientes adultos para saber cómo complementar la terapia con células CAR-T y obtener mejores resultados.