

Hacia una nueva era en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda

Towards a new age in the treatment of acute myeloblastic leukemia.

Carlos Roberto Best-Aguilera, Laura Adriana Rivera-Mendoza, Titania del Carmen Acosta-Hernández, Alicia Elizabeth Guzmán-Hernández

En contraste con los avances en el tratamiento de las leucemias crónicas y otras neoplasias hematológicas, la leucemia mieloblástica aguda, ampliamente dependiente del aún vigente 7/3, había experimentado hasta ahora muy pocas innovaciones en su tratamiento. Sin embargo, el complejo entramado molecular que está implicado en la patobiología de este grupo de enfermedades ya empieza a ser objeto de la medicina traslacional.

Con excepción de la leucemia promielocítica aguda (LMA M3), que es susceptible de ser tratada con enorme éxito y sin ningún fármaco quimioterapéutico,¹ el resto de las leucemias de este grupo muestran daños oncogénicos muy tempranos, por lo que exhiben una exuberante aberración de los mecanismos de supervivencia, proliferación y diferenciación celular que las proveen de una amplia gama de vías de escape al tratamiento.

En la actualidad, los resultados del tratamiento convencional en leucemia mieloblástica aguda no M3 siguen siendo muy insatisfactorios y las posibilidades de sobrevivir a la enfermedad son limitadas, particularmente en pacientes mayores de 60 años.²⁻⁴ Si bien es cierto que la quimioterapia puede aún ser optimizada (dosis intermedias de citarabina y esquemas secuenciales),⁵⁻⁸ ésta parece haber llegado al límite de sus posibilidades en este grupo de enfermedades.

Uno de los primeros pasos hacia el tratamiento moderno en la leucemia mieloblástica aguda lo proporcionó el reconocimiento de las mutaciones en un receptor transmembranal para señales de proliferación y supervivencia que inducen un comportamiento clínico patológico distintivo de la enfermedad^{9,10} y su posibilidad de bloquearlo mediante una serie de inhibidores de cinasa de tirosina, de tal suerte que los inhibidores de

Departamento de Hematología, Hospital General de Occidente-CUCS Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: 4 de junio 2019

Aceptado: 6 de junio 2019

Correspondencia

Carlos Roberto Best Aguilera
carlosbest@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Best-Aguilera CR, Rivera-Mendoza LA, Acosta-Hernández TC, Guzmán-Hernández AE. Hacia una nueva era en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda. Hematol Méx. 2019 julio-septiembre;20(3):185-188. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i3.3275>

FLT3, principalmente midostaurina y quizartinib, fueron incorporados solos o en combinación al tratamiento de los pacientes con expresión de FLT3 aberrante con resultados prometedores.^{11,12} El estudio RATIFY demostró mejoría en la supervivencia a cuatro años al llevarla a 51.4% de la población que recibió quimioterapia combinada con midostaurina.¹³ La frecuencia de las mutaciones que involucran FLT3 alcanzan 30% para la mutación en tándem y 14% para la mutación puntual del dominio de la cinasa de tirosina,¹⁴ por lo que éstas deben ser parte de la rutina en la evaluación inicial de la enfermedad.

Asimismo, venetoclax, desarrollado como un fármaco con capacidad de inducir apoptosis, fue ensayado con notable éxito en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y otros procesos linfoproliferativos crónicos, como linfomas indolentes. En 2016 se informó una serie de pacientes con leucemia mieloblástica aguda no elegibles para quimioterapia intensiva tratados exitosamente con venetoclax como monoterapia.¹⁵ Poco tiempo después, en 2018, la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos efectuó la aprobación acelerada de venetoclax en combinación con azacitidina o decitabina o, bien, dosis bajas de citarabina para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda en pacientes mayores de 65 años.¹⁶ Se han informado resultados sobresalientes con la combinación de venetoclax e hipometilantes, logrando respuestas completas de 73%, mientras que la mediana de supervivencia no se ha alcanzado con la combinación con azacitidina, no así con decitabina con la que fue de 14.2 meses.¹⁷ Lo que invita a considerar esta novedosa combinación de fármacos como posible nuevo patrón de referencia en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda. Notablemente, a diferencia de otros fármacos, no se requiere la existencia de mutaciones génicas específicas para su administración.

A esta escalada en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda se ha sumado la identifi-

cación del papel patogénico de las mutaciones IDH1 e IDH2, que incrementan el oncometabolito 2-HG (R-enantiómero de 2 hidroxiglutarato), lo que bloquea la diferenciación celular. En adultos con leucemia mieloblástica aguda, la mutación IDH2 es más frecuente (9-13%) que la IDH1 (6-10%).¹⁸

En consecuencia, una nueva familia de fármacos con capacidad para inhibir las mutantes IDH1/2 se ha desarrollado; enasidenib e ivosidenib son las primeras generaciones de este grupo y han probado su utilidad clínica. Un aspecto muy sobresaliente del efecto de estos fármacos es su capacidad para inducir la diferenciación celular, fenómeno sólo observado en este grupo de leucemias con el ATRA. Al inhibir la ganancia de función en IDH, se ponen en marcha una serie de reacciones que llevan a la desmetilación del ADN generando que el clon leucémico avance en la maduración y de forma natural a la apoptosis. De manera colateral y al igual que con ATRA, es posible que ocurra un síndrome de diferenciación hasta en 10.6% de los casos tratados con ivosidenib y 9.3% con enasidenib.^{18,19}

En uno de los ensayos clínicos más grandes e importantes realizado en pacientes con leucemia mieloblástica aguda en recaída o con resistencia y mutación IDH2, enasidenib indujo respuestas globales de 40.3% con mediana de duración de 5.8 meses. La mediana de supervivencia global en este grupo de pacientes fue de 9.3 meses y en 19.3% de los pacientes que obtuvieron respuesta completa, la supervivencia global fue de 19.7 meses.¹⁹

Asimismo, ivosidenib es un inhibidor selectivo de la mutante IDH1, en el estudio clínico más importante de este fármaco, se encontró que en 125 pacientes analizados para eficacia primaria, el índice de respuestas completas o respuestas completas con recuperación hematológica incompleta fue de 30.4%, respuesta completa de 21.6%, mientras que la respuesta global fue de 41.6%. La mediana de duración de estas

respuestas fue 8.2, 9.3 y 6.5 meses, respectivamente. Notablemente, entre los 34 pacientes que tuvieron respuesta completa o respuesta completa con recuperación hematológica incompleta, en 21% no se detectó la mutación en el seguimiento. Entre los eventos adversos a destacar se encuentra la prolongación del intervalo QT en 7.8% y síndrome de diferenciación en 3.9%.¹⁸

En otra vertiente, gemtuzumab ozogamicina, un agente biológico que en algún momento salió del mercado por toxicidad excesiva y actualmente ha vuelto al uso clínico en función de ensayos recientes que probaron dosis reducidas de este monoclonal, en combinación con quimioterapia convencional parece reducir la toxicidad sin sacrificar la eficacia. En un ensayo de 788 pacientes que comparó dosis de 3 *versus* 6 mg de gemtuzumab ozogamicina junto con quimioterapia de inducción en leucemia mieloblástica aguda, se obtuvieron respuestas completas de 82 *vs* 76% ($p = 0.03$), mientras que no hubo diferencia significativa en las recaídas y supervivencia global a los cuatro años entre ambos brazos de tratamiento.²⁰

En este nuevo marco terapéutico que se empieza a trazar contra la leucemia mieloblástica aguda, el trasplante de médula ósea conserva aún una posición privilegiada. Desde el primer informe de un trasplante de médula ósea exitoso en 1957, ha habido un número cada vez mayor de pacientes que reciben trasplante de médula ósea alogénico por leucemia mieloblástica aguda.²¹ Un enfoque relativamente novedoso en trasplante de médula ósea implica explotar los blancos moleculares conocidos para proporcionar terapia de mantenimiento postrasplante, como es el caso de los inhibidores de FLT3. Un estudio retrospectivo buscó comparar sorafenib en mantenimiento postrasplante *versus* no mantenimiento. Ellos reportaron supervivencia libre de progresión a dos años de 82 *vs* 53%, $p = 0.0081$.²² Un estudio adicional doble ciego y controlado con placebo encontró beneficio

significativo en términos de supervivencia libre de recaída de 85 *vs* 53.3%, respectivamente.²³

La midostaurina se probó en un estudio de fase 2 en el que se le evaluó como tratamiento en el postrasplante o posconsolidación, se informó una tasa de recaída alentadoramente baja a 12 meses de 9.2%.^{24,25} La segunda generación de este grupo farmacológico que inhibe más específicamente FLT3 incluye gilteritinib y quizartinib, que parecen ser más efectivos incluso cuando se prescriben como agentes individuales.²⁶ De éstos, gilteritinib se encuentra actualmente en un estudio fase III con distribución al azar, controlado con placebo, como terapia de mantenimiento después de trasplante de médula ósea, donde se prevé que los pacientes reciban terapia de mantenimiento con 120 mg/día durante 24 meses,²⁷ comenzando tan temprano como entre los días 30 y 90 después del trasplante de médula ósea. En relación con las mutaciones IDH1/IDH2 y el papel de sus inhibidores en el postrasplante, actualmente está en curso un ensayo clínico fase I que tiene como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de la combinación.²⁸

En resumen, los primeros avances significativos en el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda están en progreso. Un cáncer tan complejo como éste requiere una estrategia que considere seriamente los conductores moleculares visibles y susceptibles de ser bloqueados. Por ello, es fundamental caracterizar a la enfermedad desde el punto de vista molecular y citogenético. A la par, el paciente debe evaluarse en relación con su reserva corporal funcional. Entonces, un tratamiento personalizado que considere estos aspectos e incluya quimioterapia clásica optimizada combinada con los nuevos agentes sería un punto de partida atractivo. El riesgo particular y la respuesta al tratamiento inicial marcarán la pauta para escalar o no el tratamiento a trasplante de médula ósea, asociado cuando sea posible con mantenimiento con fármacos novedosos.

REFERENCIAS

1. Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Estey E, Borthakur G, Jabbour E, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all- trans -retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 2017;129(10):1275-83.
2. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107(9):3481-85.
3. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98:1302-1311.
4. Krug U, Röhlig C, Koschmieder A, Heinecke A, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010;376:2000-08.
5. Mantovani L, Hasenclever D, Krahl R, Pönisch W, Herold M, Pasold R, et al. Intermediate-dose cytarabine treatment delivered at moderate infusion rates for *de novo* acute myeloid leukemia-results of a phase I-II study. *Leuk Lymphoma* 2002 Jan;43(2):265-74.
6. Wu D, Duan C, Chen L, Chen S. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: a network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7(1).
7. Thomas X, Elhamri M, Raffoux E, et al. Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission: theALFA-9802 study. *Blood* 2011;118,(7):1754-62.
8. Schaich M, Rollig C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared With 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol* 2011;29(19):2696-2702.
9. Gary Gilliland D, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002;100(number 5):1532-42. doi:10.1182/blood-2002-02-0492.
10. Nakao M, Yokota S, Iwai T, Kaneko H, Horiike S, Kashima K, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996;10:1911-8.
11. Levis M. Midostaurin approved for FLT3-mutated AML. *Blood* 2017;129(26):3403-3406.
12. Ostronoff F, Estey E. The role of quizartinib in the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Invest Drugs* 2013;22(12):1659-1669.
13. Stone RM, Dohner H, Ehninger G, Villeneuve M, Teasdale T, Virkus JD, et al. CALGB 10603 (RATIFY): A randomized phase III study of induction (daunorubicin/cytarabine) and consolidation (high-dose cytarabine) chemotherapy combined with midostaurin or placebo in treatment-naive patients with FLT3 mutated AML. *J Clin Oncol* 2011 May 20;29(15 suppl):TPS199-TPS199.
14. Grunwald MR, Levis MJ. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia: a review of their efficacy and mechanisms of resistance. *Int J Hematol* 2013 Jun;97(6):683-94.
15. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, Chyla B, Hogdal L, Busman T, Letai, A. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discovery* 2016;6(10):1106-1117.
16. www.fda.gov/drugs/fda-approves-venetoclax-combination-aml-adults.
17. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019;133(1):7-17.
18. DiNardo CD, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med* 2018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716984>.
19. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017;130(6):722-31.
20. Burnett A, Cavenagh J, Russell N, et al. Defining the dose of gemtuzumab ozogamicin in combination with induction chemotherapy in acute myeloid leukemia: a comparison of 3 mg/m² with 6 mg/m² in the NCRI AML17 Trial. *Haematologica* 2016;101(6):724-731.
21. Thomas ED, Lochte Jr HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257:491-6.
22. Brunner AM, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol* 2016.
23. ASH 2018 | Maintenance therapy with sorafenib in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukemia –SORMAIN trial. Burchert A, et al. Sorafenib as maintenance therapy post allogeneic stem cell transplantation for FLT3-ITD positive AML: results from the randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre Sormain Trial 2018 Dec 3; Oral.
24. Grace Xiuqing Lia, Lan Wangb, Bassam Yaghmour, et al. The role of FLT3 inhibitors as maintenance therapy following hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Res Rep* 2018;10:26-36.
25. Schlenk R, Döhner K, Salih H, et al. Midostaurin in combination with intensive induction and as single agent maintenance therapy after consolidation therapy with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or high-dose cytarabine (NCT01477606). *Blood* 2015;126:322.
26. Dhillon S. Gilteritinib: First Global Approval. *Drugs* 2019.
27. www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001061-83
28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03564821>