

Hematología en 'ASCO 2013': creando puentes para conquistar el cáncer

Hematology at ASCO 2013: building bridges to conquer cancer

► Mauricio Lema¹

¹Departamento de Hematología y Oncología, Clínica Astorga/SOMA (Medellín, Colombia).

Resumen

Introducción: Cada año en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) se convocan los expertos más importantes del mundo en las disciplinas interesadas en las neoplasias malignas. La hematología oncológica tiene una representación robusta con una relevancia creciente año a año. Se hace una pequeña revisión de los resúmenes y presentaciones más significativas de la hematología oncológica en el ASCO 2013.

Metodología: Se lleva a cabo una selección semiestructurada de los resúmenes y presentaciones en el ASCO 2013 con mayor relevancia según el tipo de investigación clínica, impacto potencial a la práctica clínica, prueba de principios de mecanismos de acción novedosos y difusión mediática durante el Congreso, con énfasis en los expuestos en las secciones los Hitos del día. Se realiza un comentario sobre los resúmenes y presentaciones elegidos.

Resultados: Se seleccionaron 22 resúmenes/presentaciones que tienen como foco la hematología oncológica. Se resaltó la importancia de la terapia dirigida contra dianas como la tirosina quinasa tipo Bruton, el Bcl-2 y la subunidad delta de la PI3K en neoplasias linfoides B. Se expanden los usos potenciales de la lenalidomida a linfoma del manto. Se exploran medicamentos y esquemas de tratamiento específicamente diseñados para neoplasias linfoides de células T, como los nuevos inhibidores de histona deacetilasa, entre ellos el belinostat. En mieloma múltiple, se discuten los estudios que difunden el uso de la lenalidomida de mantenimiento postrasplante, así como la eficacia de los agentes carfilzomib, MLN9708, pomalidomida o elotuzumab. Se revisan estudios sobre la importancia del seguimiento estricto en los linfomas ya tratados.

Conclusión: Muchos y grandes avances se presentan en el ASCO 2013, constituyéndolo en una fuente importante de determinación de avances en la hematología oncológica.

Palabras clave: ASCO, avances, hematología.

Abstract

Introduction: The Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) gathers every year the leading world experts in malignant diseases. An ever increasing share of the ASCO is accounted by abstracts and presentations on hematologic oncology (HO). In this article, brief commentaries are presented on key abstracts submitted to the ASCO of 2013 on HO.

Methods: Key abstracts submitted to the 2013's ASCO on HO were selected based on type of research (favoring clinical trials), potential clinical relevance, translational medicine (favoring proof of principle of novel targets) and media attention, with emphasis on those selected for discussion during the Highlights of the day sessions during the ASCO. A short description and commentary is made of the selected abstracts.

Results: Twenty two abstracts on HO were selected. Of note, several abstracts underscore the therapeutic potential of novel targeted agents against Bruton tyrosine kinases, PI3k delta and Bcl-2 in mature B-cell malignancies. The efficacy of lenalidomide in heavily-pretreated mantle-cell lymphoma is also presented. Newer combination chemotherapies and targeted agents against T-cell malignancies including belinostat, a novel histone de acetylase inhibitor, were presented. In multiple myeloma, post high-dose melphalan maintenance with lenalidomide appears to improve clinical outcomes. Also in multiple myeloma, several new agents appear to be safe and effective including carfilzomib and the oral MLN9708 (proteasome inhibitors), pomalidomide (a new imid) and the anti CD38, elotuzumab. Two abstracts suggest that routine follow-up imaging studies after definitive therapy of both Hodgkin's and aggressive non-Hodgkin's lymphoma may be futile.

Conclusion: The yearly ASCO has become a relevant venue for the presentation, discussion and spread of worthwhile research in hematologic oncology.

Key words: ASCO, advances, hematology.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Mauricio Lema, MD, MSc. Dirección: Calle 8ª N° 43C-55, Medellín (Colombia). Teléfono: +574 326 6000.

Correo electrónico: mauriciolema@yahoo.com

Fecha de recepción: 5 de junio del 2013. **Fecha de aprobación:** 19 de junio del 2013.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

Introducción

Desde la creación de la American Society of Hematology (ASH), y a partir de la congregación académica de sus primeros 300 miembros en Abril de 1958, se abrió la generación sin límite del conocimiento en esta área. Desde entonces, se han publicado más de 35.000 artículos relacionados con diversas neoplasias derivadas del sistema hematolinfoide. Sin embargo, después de 50 años de divulgación ininterrumpida las posibilidades no tienen fin. Durante la última década el producto literario en hematología aumentó en un 345% y otras sociedades afines como ASCO (American Society of Clinical Oncology) disputan la presentación de la información más relevante cada año. En el pasado congreso de esta sociedad, más de 32.000 personas tuvieron la posibilidad de compartir nuevos datos sobre el comportamiento de múltiples vías de señalización de los linfomas y de la leucemia linfoide crónica. También, se discutió la utilidad de nuevos agentes antiapoptóticos, la perspectiva de la lenalidomida en pacientes con linfoma del manto, la secuencia óptima para el seguimiento del linfoma después del manejo estándar y numerosos estudios relacionados con la leucemia promielocítica, el mieloma múltiple y los linfomas de células T. A continuación se realiza un resumen estructurado de la mejor evidencia presentada durante ASCO 2013, analizando la posibilidad de que estos datos modifiquen en breve el curso de nuestra práctica rutinaria.

Metodología para la obtención y selección de la información

A través de la plataforma ASCO Search Media, incluida en el dispositivo portátil entregado en el Congreso ASCO 2013, se realizó una selección objetiva de los resúmenes correspondientes a los estudios de mayor impacto para la práctica clínica de diversos tumores sólidos. La clasificación se hizo, tras la evaluación de un investigador, considerando una escala entre 1 y 5 que contempló las siguientes variables: a) tipo de presentación; b) tipo de estudio (fase clínica); c) metodología (cegamiento, control de sesgos, poder estadístico, selección de desenlaces y su análisis, evaluación de pérdidas, etc.); d) aplicabilidad en nuestro medio; e) difusión en medios académicos durante (ASCO news, ESMO news, etc.) y después del Congreso. Posteriormente, se llevó a cabo una descripción narrativa de la

evidencia contemplando otras referencias representativas y se trató de estimar el impacto sobre la práctica clínica actual y futura.

Linfomas y leucemia linfoide crónica Inhibidores de las vías de señalización intracelular en linfomas y leucemia linfoide crónica

La vía de señalización del receptor de células B (BCR, por su sigla en inglés) se ha convertido en una atractiva diana molecular en pacientes con linfomas no Hodgkin B. Varios componentes de la cascada BCR se han transformado en dianas moleculares en neoplasias linfoides B. Dentro de estos, la tirosina quinasa de Bruton (BTK, por su sigla en inglés) ha demostrado ser una diana efectiva en leucemia linfoide crónica B y linfoma del manto en recaída, en donde se han observado tasas de altas de respuesta (91 y 68%, respectivamente) que son duraderas en pacientes que han recibido múltiples tratamientos previos^{1,2}.

La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ubicó hace unos pocos meses al ibrutinib en el selecto grupo *breakthrough* para acelerar el proceso de registro por su importante efecto potencial de salvar vidas. En el *Meeting* del ASCO 2013, se expanden los resultados del ibrutinib en neoplasias linfoides y se presentan los resultados de los inhibidores de la fosfoinositol 3-quinasa (PI3K, por su sigla en inglés), otro componente esencial de la cascada del BCR. Los inhibidores de la PI3K, como el idelalisib y el IPI-145, así como los estudios de ibrutinib combinados con otros agentes, fueron los focos de los trabajos presentados.

Steven Horwitz expuso los resultados de un estudio fase I/II en pacientes con linfomas B o T en recaída con IPI-145, un inhibidor oral dual de la PI3K-delta y PI3K-gamma³. En este estudio, se incluyeron 117 pacientes, 51 con linfomas de células B y 17 con linfomas de células T, todos previamente tratados (la mayoría con más de tres líneas previas de tratamiento). La dosis máxima tolerada fue 75 mg vía oral cada 12 horas. A esa dosis más del 50% de los pacientes experimentaba toxicidad grado 3 que incluyó neutropenia (22%) y elevación de transaminasas hepáticas (18%).

Las toxicidades más comunes observadas con el IPI-145 son elevación de las transaminasas, fiebre, fatiga, tos y neutropenia. En los 68 pacientes con linfomas B o T, se observaron complicaciones infecciosas en

el 15%, atribuidas a la inhibición dual B y T (pues la inhibición de la PI3K-gamma afecta la función de los neutrófilos y los linfocitos T). La tasa de respuesta en linfomas indolentes B fue del 68%. También se reportaron respuestas en otros linfomas indolentes y de células T. No hubo respuesta en ninguno de los 10 pacientes con linfomas agresivos. La dosis seleccionada para estudios subsecuentes es 25 mg dos veces por día, basada en la total abrogación de la actividad PI3K-delta y la casi total abrogación de la actividad PI3K-gamma a esa dosis.

El idelalisib (o GS 1101), un inhibidor oral de la PI3K-delta, exhibió actividad interesante en pacientes con linfomas del manto en un estudio presentado por Nina Wagner-Johnston⁴. Se trata de un estudio fase I que incluyó pacientes con linfoma del manto pretratados con un número mediano de líneas de tratamiento (4); en el que casi $\frac{1}{3}$ habían recibido 6, o más líneas de tratamiento. Aproximadamente el 60% tenía enfermedad voluminosa y la edad mediana fue 69 años. Los pacientes recibieron idelalisib como agente único. Se encontró una tasa de respuesta del 40%, con enfermedad estable en un 47,5% adicional y supervivencia libre de progresión a un año del 22%. Por otro lado, la supervivencia libre de progresión mediana fue de 3,7 meses. Concluyen los investigadores que van a continuar el análisis del idelalisib en combinación con otros agentes en linfomas del manto.

El doctor Leonard⁵ expone los resultados del estudio 101-07 que incluyó 79 pacientes con linfomas no Hodgkin indolentes (foliculares, zona marginal y de linfocitos pequeños) tratados con una de tres combinaciones seleccionada a criterio del investigador (no aleatorio) así: idelalisib + rituximab (IR), idelalisib + bendamustina (IB) o idelalisib + rituximab + bendamustina (IRB). La bendamustina y el rituximab se administraban por seis ciclos, y el idelalisib (150 mg vía oral dos veces por día) se continuaba hasta completar 48 semanas. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad de la combinación de estos agentes con el idelalisib. Todos los esquemas fueron bastante seguros, aunque solo el 46% completó las 48 semanas de tratamiento programado. La tasa de respuesta global fue del 78% con respuesta completa del 26%.

La tasa de respuesta completa con la combinación de los IRB fue del 43%, que se ve interesante, pero no debemos olvidar que en este estudio la asignación del

tratamiento no fue aleatoria. La supervivencia libre de progresión y la duración de respuesta a dos años fue del 63 y 69%, respectivamente. Los efectos secundarios más comunes fueron pirexia, náuseas, fatiga, exantema y tos, con muy pocas toxicidades grado 3, o mayor. El idelalisib se asocia a un incremento transitorio de las enzimas hepáticas que alcanza grado 3+ en la mitad de los pacientes, pero que no recurre en la mayoría de los pacientes luego de la reexposición a menor dosis.

La Dra. Wagner-Johnston exhibió los resultados de un estudio con diseño similar al anterior en 33 pacientes con linfoma del manto refractario o en recidiva que fueron tratados, también a discreción del investigador, en uno de tres brazos: everolimus + idelalisib (EI), bortezomib + idelalisib (BI) o idelalisib + rituximab + bendamustina (IRB)⁶. El objetivo de la investigación era evaluar la seguridad de las combinaciones con idelalisib. La tasa de respuesta fue del 49%, con un 12% con respuestas completas (2/18 con IE y 2/4 con IRB). Los pacientes que recibieron idelalisib + everolimus experimentaron citopenias mayores a las anticipadas. Las toxicidades más comunes fueron diarrea, rash, fatiga, tos, elevación de AST/ALT, neutropenia, anemia y trombocitopenia. Las toxicidades grado 3+ fueron trombocitopenia (39%), diarrea (12%), rash (12%), neutropenia (9%) y elevación de AST/ALT (6%).

Younes y colaboradores presentan un estudio fase I en 16 pacientes con linfomas no Hodgkin B no previamente tratados a los que se les administró ibrutinib (un inhibidor oral de la BTK) junto con R-CHOP con el objetivo de encontrar la dosis máxima tolerada de ibrutinib⁷. Se incluyeron pacientes con linfoma difuso de células grandes, linfomas foliculares y linfomas del manto. La tasa de respuesta fue del 100%, con respuesta completa en el 69%. No se encontraron toxicidades significativas, y la dosis máxima tolerada fue la máxima asignada. Es importante tener en cuenta que en linfomas difusos de células grandes B la inhibición de la BTK es solo eficaz en el subgrupo de célula B activado (ABC) y es totalmente ineficaz en el subgrupo centro germinal (GC).

En conjunto, estos estudios nos demuestran que los inhibidores de la BCR exhiben actividad clínica importante como agentes únicos y que las combinaciones de ibrutinib o idelalisib con otros agentes son posibles y bien toleradas. De igual forma, las combinaciones

exhiben actividad antineoplásica. Queda por establecer si hay un efecto aditivo de la combinación, o si se obtienen resultados clínicamente equivalentes con la secuenciación. Del mismo modo, no hay que esclarecer las poblaciones que van a derivar mayor beneficio. También debemos esperar estudios adicionales que nos informen sobre la duración de la respuesta, así como las toxicidades (incluyendo la económica) que se asocian a estas nuevas terapias.

Finalmente, se vislumbra un agente antiapoptótico activo: el ABT-199

La sobreexpresión de la molécula antiapoptótica Bcl-2 es central dentro de la biología de la leucemia linfocítica crónica (y otras neoplasias). Varios agentes anti-Bcl-2 se han estudiado sin lograr obtener los resultados deseados. Uno de los más prometedores, el ABT-263, exhibió eficacia clínica, pero causaba trombocitopenia limitadora de dosis. Se postula que este efecto secundario era el resultado de la inhibición no deseada de otros miembros de la familia Bcl, como el Bcl-x, Bcl-2 y el MCL-1. El Dr. Seymour expone un estudio clínico fase I con el ABT-199, un agente selectivo, potente, oral, que inhibe el Bcl-2⁸.

La dosis inicial seleccionada se caracterizó por una dramática caída de la linfocitosis y reducción de la linfadenopatía, pero tuvo que ser descartada, pues se desarrolló síndrome de lisis tumoral. En general, se encontró que el ABT-199 exhibió una gran actividad antitumoral con respuestas del orden del 84%, con más del 80% de respuestas en los pacientes de alto riesgo, como las del 17p, con toxicidades aceptables, incluyendo diarrea en un 41% (grado 3+ en un 1%), neutropenia y trombocitopenia grado 3+ del 38 y 11%, respectivamente. Este agente se convierte en una gran promesa para la manipulación farmacológica de la antiapoptosis, tan necesaria en oncología.

Lenalidomida, activa en pacientes con linfoma del manto

Se presentan dos estudios que muestran la actividad de la lenalidomida (un inmunomodulador) en pacientes con linfoma del manto en recaída^{9,10}. En el primero, Witzig muestra el análisis combinado de 206 pacientes con linfoma del manto refractario o en recaída tratados con lenalidomida y que hicieron parte de alguno de tres estudios fase 2: el NHL002, NHL004 y

MCL001. Estos pacientes habían recibido una mediana de cuatro líneas de tratamiento antes de incluirse en los estudios. La tasa de respuesta observada fue del 32%, con un tiempo mediano a la respuesta de 2,1 meses. La duración mediana de respuesta fue de 16,6 meses y la supervivencia mediana fue de 23 meses. La toxicidad fue la esperada, con citopenias grado 3+ en el 44% de los pacientes.

De interés, el 3% de los pacientes tratados con lenalidomida desarrolló neoplasias secundarias, como ha sido descrito previamente. En el estudio de Williams, se hace un análisis de los factores que permitirían identificar la respuesta a lenalidomida posrefractoriedad a bortezomib en pacientes con linfoma del manto. Se concluye que solo los niveles de lactato deshidrogenasa predicen pobre respuesta a la lenalidomida, con una tasa de respuestas de aproximadamente el 10%. El 5 de junio del 2013, la FDA aprobó la lenalidomida (25 mg día 1-21, cada 28 días) para linfoma del manto refractario o en recaída a tratamiento basado en bortezomib.

Reactivación de hepatitis B en pacientes con linfoma

La reactivación de la hepatitis B es una complicación reconocida y temida del tratamiento con quimioterapia, esteroides y rituximab en pacientes con linfoma. Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, <www.NCCN.org>) estipulan que todo paciente que va a recibir tratamiento con anti-CD20 debe ser evaluado con anticuerpos contra los antígenos S y C de la hepatitis B, y en los pacientes con alto riesgo se debe establecer la presencia o ausencia de antígeno E. Se recomienda tratamiento profiláctico a los portadores. Sin embargo, ningún estudio informa sobre cuál es la profilaxis ideal.

Un grupo chino liderado por el Dr. Huang presenta los resultados de un estudio en el que se aleatorizaron 121 pacientes portadores de hepatitis B en dos grupos, uno recibió profilaxis con entecavir (0,5 mg/día) y el otro recibió lamivudina (100 mg/día)¹¹. El tratamiento profiláctico comenzó una semana antes del inicio de quimioterapia y se extendió por seis meses después de terminada la quimioterapia. El desenlace principal fue hepatitis clínica. El estudio demostró la superioridad del entecavir sobre la lamivudina en hepatitis clínica (23,3% vs. 8,2%), así como en otros desenlaces relevantes. No

queda claro si el entecavir es intrínsecamente superior o solo refleja una alta prevalencia de resistencia a la lamivudina en la población estudiada.

Seguimiento radiográfico en pacientes con linfoma

La mayoría de los pacientes con linfomas agresivos se curan con la terapia inicial convencional. No obstante, un porcentaje de estos pacientes recaen. Estas recidivas ocurren dentro de los 2-3 años de terminado el tratamiento. Como hay tratamientos potencialmente curativos para estas recidivas, se ha advocatedo el uso de tomografías de seguimiento cada seis meses durante los primeros años como una estrategia válida de seguimiento (además de la evaluación clínica y de laboratorio) (www.NCCN.org). Ninguna investigación ha logrado demostrar, sin embargo, que esta estrategia es superior al seguimiento clínico exclusivo.

La Dra. Thompson muestra los resultados de un análisis retrospectivo de los patrones de recurrencia en 644 pacientes con linfoma difuso de células grandes tratados con R-CHOP para intentar establecer la contribución de las imágenes de seguimiento rutinario en la detección de las recidivas¹². En las 100 recidivas encontradas, se estableció que el 62% fueron detectadas porque los pacientes tuvieron síntomas que indujeron la investigación diagnóstica antes de la fecha programada para el seguimiento. En el 38%, los pacientes fueron detectados por las imágenes rutinarias. Veintiséis de esos 38 pacientes tenían síntomas que, quizás, hubieran sido suficientes para iniciar la investigación diagnóstica de la recidiva. Concluyen los investigadores que solo el 1,5% de los pacientes que recidivan se detecta solo por imágenes y no se recomiendan imágenes en el seguimiento rutinario de pacientes con linfoma difuso de células grandes B.

Un estudio retrospectivo similar fue expuesto por R. S. Pingale y colaboradores en 241 pacientes con linfoma de Hodgkin en los que se comparó la supervivencia global de aquellos que recibieron seguimiento rutinario con imágenes con los seguidos clínicamente¹³. En este análisis, se detectaron 11 recidivas (6 en el grupo de imágenes y 5 en el grupo clínico), y no se hallaron diferencias en la supervivencia entre los grupos. Como era de esperar, el costo por recidiva detectada es mayor en el grupo de imágenes rutinarias (aproximadamente medio millón de dólares por recidiva).

Cuando se discuten los hallazgos de estos dos estudios, se concluye que las recidivas de linfomas de Hodgkin y de linfomas difusos de células grandes B son a menudo detectadas clínicamente. Estas investigaciones sugieren que un seguimiento rutinario con imágenes en estas histologías puede no ser obligatorio. No obstante, ambos estudios fueron retrospectivos, la estrategia de seguimiento de imágenes de los grupos sin recidiva no es conocida en todos los pacientes. Tampoco informan sobre cuál sería entonces la estrategia idónea de seguimiento: ¿solo menos imágenes?, ¿ninguna imagen?, ¿seguir con PET? o ¿con CT?, etc.

Mucho énfasis se hizo en estos análisis durante el evento, pero debemos admitir que ambos estudios no son más que anécdotas que nos pueden servir para justificar cuando no queramos hacer seguimiento con imágenes a nuestros pacientes con linfomas, como, por ejemplo, aquellos que consideremos *a priori* que tienen bajo riesgo de recaer. No me imagino aplicando la misma estrategia en pacientes con alto riesgo de recidiva, y tampoco querría que las entidades regulatorias establecieran parámetros de cubrimiento de seguimiento basados en estudios de tan pobre calidad metodológica.

Linfomas de células T

Los linfomas de células T constituyen aproximadamente el 10-15% de los linfomas no Hodgkin en occidente, pero son comparativamente más frecuentes en Asia, donde pueden constituir hasta el 30% de los linfomas. En general, los linfomas de células T tienen desenlaces malos con una supervivencia mediana del 32% a cinco años en series de linfomas de células T periféricas tratados con esquemas similares a CHOP. Se presenta en este ASCO un estudio de CID ATT comparado con CHOP en pacientes con linfoma natural killer/T (NK/T) extranodal (en su mayoría de subtipo nasal)¹⁴. CID ATT incluye la alternancia de tres regímenes intensos: CHOP-B, IMVD (basado en ifosfamida) y DHAP (con citarabina y cisplatino).

Los pacientes aleatorizados a este brazo recibieron un ciclo con estos tres regímenes, que se repetía si había respuesta. Los pacientes aleatorizados a CHOP recibieron 3 ciclos y se continuó con otros 3 si había respuesta. En ambos grupos se consolidó con radioterapia, si estaba indicada. La supervivencia a cinco años fue del 64 y 32% a favor del grupo que

recibió CID ATT ($p = 0,02$), a expensas de una elevada toxicidad. Se concluye que CHOP no es un esquema particularmente eficaz en este grupo de pacientes. Es importante anotar que ningún esquema recibió Smile, el esquema basado en asparaginasa (y dexametasona, metotrexate, ifosfamida y etopósido) que se considera estándar de manejo actual para esta entidad¹⁵. Hubiera sido interesante observar cuáles hubieran sido los resultados si este esquema hubiera sido utilizado.

La leucemia linfoma de células T del adulto (ATLL, por su sigla en inglés) es una entidad rara con una supervivencia a largo plazo de aproximadamente el 10%. Las células tumorales se caracterizan por la expresión del receptor CCR4. Un grupo japonés muestra que la adición de mogalizumab, un anticuerpo monoclonal anti-CCR4, exhibe resultados prometedores cuando se combina con el esquema mLSG15 utilizado en esta enfermedad en Asia¹⁶.

El belinostat es un inhibidor de las histonas desacetilasas clase I y II en investigación fase clínica temprana en linfomas de células T refractarios y en recaída¹⁷. Se mostraron resultados en unos 120 pacientes tratados con la dosis de 1.000 mg/m² cada día, por cinco días, con ciclos repetidos cada 21 días. Se encontró una tasa de respuesta del 26%. De notar es que aquellos pacientes que respondieron tuvieron una duración de respuesta de 13,6 meses.

Mieloma múltiple

La investigación en mieloma múltiple (MM) en los últimos años ha permitido identificar subgrupos con biología favorable y desfavorable. Este último subgrupo incluye los pacientes con t(14;16), t(14;20), del 17p, amplificación 1q21 (que confiere resistencia a los inhibidores de proteasoma) y, posiblemente, t(14;14). En forma similar, los perfiles de expresión génica (GEP, por su sigla en inglés) logran identificar con confiabilidad ese 15% de pacientes con MM con pronóstico desfavorable. Qué impacto tienen estos factores clínicos y biológicos en los pacientes con gammapatía monoclonal de significancia incierta (MGUS, por su sigla en inglés) y mieloma múltiple asintomático (AMM, por su sigla en inglés) fue el foco de un importante estudio presentado en el ASCO 2013¹⁸.

En este estudio se evaluaron 375 pacientes con MGUS o AMM, y se incluyeron 331 (152 MGUS, 179 AMM) para el análisis. Los pacientes fueron sometidos

a evaluaciones clínica, genética, inmunológica y por imágenes. Se buscó identificar los factores que predicen la progresión a MM que requiere tratamiento. Los investigadores encontraron que tres variables discriminaban eficazmente los pacientes con riesgo alto de progresión a MM activo: el puntaje de expresión genética alto con la plataforma GEP70, componente de proteína M de 3+ g/dl y el nivel sérico de cadena liviana comprometida mayor de 25 mg/dl. El 68% de los pacientes que exhibían 2 o 3 factores de riesgo progresaron a MM activo a los dos años de seguimiento, y solo el 3 y 22% de los pacientes con 0 y 1 factor lo hicieron, respectivamente.

La evaluación de la enfermedad mínima residual (MRD, por su sigla en inglés) en MM no es fácil. Se ha observado que hay heterogeneidad grande en el volumen tumoral residual aun en pacientes con respuesta completa. Es por eso por lo que una evaluación de la MRD más precisa puede ser importante para el manejo de pacientes con MM. El grupo español presenta los resultados de un estudio retrospectivo en el que se valora la MRD por secuenciación profunda en 68 pacientes tratados en forma homogénea. Se logran identificar 10 pacientes MRD negativos por esta metodología y se logró establecer que este subgrupo de pacientes exhibía mucho mejor pronóstico que los 25 pacientes con respuesta completa pero con presencia de enfermedad residual por secuenciación profunda.

Otro estudio expuesto en ASCO 2013 informa sobre la importancia del mantenimiento con lenalidomida en pacientes con MM. A fines del 2012, se publicaron en un mismo número de *The New England Journal of Medicine* tres estudios que demostraron que la adición de lenalidomida de mantenimiento, luego del tratamiento estándar, quimioterapia o altas dosis de melfalán con autotrasplante, incrementa en forma sustancial la supervivencia libre de enfermedad^{19,20,21}. En el estudio que incluyó pacientes que no eran candidatos a trasplante, se encontró que el mantenimiento con lenalidomida luego de inducción con melfalán + prednisona + lenalidomida (MPR) duplicaba la supervivencia libre de progresión mediana (31 meses comparado con 14 meses en el grupo que recibió lenalidomida y placebo, respectivamente).

No todos los expertos en MM han adoptado la lenalidomida de mantenimiento por su elevado costo y por algunos eventos adversos, como la duplicación

del riesgo de cánceres secundarios al 7-8% en el grupo de lenalidomida, así como la duda sobre el verdadero significado de la supervivencia libre de progresión después de tratamiento para la historia natural del MM. Boccadoro muestra los resultados de su estudio del grupo Gimema que incluyó 402 pacientes con MM menores de 65 años a los que se les practicó cuatro ciclos de inducción con dexametasona + lenalidomida, seguidos por una primera aleatorización entre continuar con MPR por seis ciclos o dos cursos de melfalán 200 mg/m², seguidos por rescate de células madre hematopoyéticas autólogas²². Una segunda aleatorización se realizó entre mantenimiento con lenalidomida o no. Como era de esperar, los pacientes que recibieron melfalán a altas dosis exhibieron una supervivencia libre de progresión mediana de 38 meses comparada con 24 meses en el grupo tratado con MPR. La supervivencia global a 60 meses fue numéricamente superior en el mismo grupo (el 70% comparado con el 62%, respectivamente), pero no alcanzó significancia estadística.

En forma similar, los pacientes que recibieron mantenimiento con lenalidomida tuvieron mejor supervivencia libre de progresión mediana (37 meses vs. 26 meses, $p = 0,001$), así como un incremento en la supervivencia a cinco años del 75% (comparado con el 58% en el grupo sin mantenimiento, $p = 0,02$). Se concluye que no estamos en condiciones de prescindir del melfalán de altas dosis en pacientes con MM menores de 65 años y que la lenalidomida de mantenimiento incrementa la supervivencia.

Los inhibidores de proteasoma, como el bortezomib, se constituyeron en uno de los grandes avances en la terapia del MM en la década pasada. En julio del 2012, la FDA aprobó el carfilzomib, otro inhidor de proteasoma, para el tratamiento de pacientes con MM que habían progresado a dos líneas de tratamiento incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador (i. e., lenalidomida). El siguiente paso es investigar el carfilzomib en primera línea. Touzeau y colaboradores presentaron un estudio de escalamiento de dosis de la combinación carfilzomib + melfalán + prednisona en pacientes con MM mayores de 65 años, no previamente tratados²³.

La dosis máxima tolerada del carfilzomib fue 36 mg/m². En la expansión de cohorte (fase II) se incluyeron 66 pacientes que recibieron la dosis máxima tolerada de carfilzomib, encontrando una impresionante tasa

de respuesta del 91%, con una respuesta parcial muy buena (VGPR, por su sigla en inglés), o mejor, del 56%. El seguimiento mediano es corto, pero la supervivencia global es del 87%, con tan solo tres fallecimientos por progresión de la enfermedad. Las toxicidades grado 3+ más importantes son neutropenia y anemia con una frecuencia del 22 y 21%. Otras toxicidades incluyen trombocitopenia, falla cardíaca congestiva, infección y náuseas. La neuropatía periférica, un problema sustancial con el bortezomib, fue comparativamente rara y leve con el carfilzomib (19 y 5% para grados 1 y 2, respectivamente). El 11% de los pacientes suspendieron el tratamiento por eventos adversos.

La Dr. Weisel expone el estudio MM-003 en 455 pacientes con mieloma refractarios o en recaída aleatorizados a pomalidomida, un nuevo + dexametasona bajas dosis (LoDex) comparado con dexametasona altas dosis (HiDex)²⁴. Se les indicó profilaxis para trombosis venosa profunda a los pacientes que recibieron pomalidomida o con historia previa de trombosis venosa profunda. La supervivencia libre de progresión fue de 4 meses en el grupo que recibió pomalidomida comparada con 1,9 meses en el grupo control, con un HR de 0,48, $p < 0,001$. La supervivencia global fue de 12,7 meses comparado con 8,1 meses, con un HR de 0,74 y un $p = 0,028$, aun teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de los pacientes en el grupo control recibieron pomalidomida al progresar.

Los eventos adversos fueron similares entre los dos grupos, con la excepción de mayor neutropenia, neutropenia febril e infecciones en el grupo que recibió pomalidomida. De interés, la neuropatía periférica y el embolismo pulmonar ocurrió en tan solo el 1% en el grupo que recibió pomalidomida, sin diferencias apreciables con el grupo control. Los investigadores concluyen que la pomalidomida + LoDex se convierte en un nuevo estándar de tratamiento en este grupo de pacientes. La depuración de creatinina no afecta la eficacia y la seguridad de pomalidomida + LoDex, como fue presentado en un subanálisis del mismo MM-003 expuesto por Weisel²⁵.

Las células plasmáticas del MM expresan gran cantidad de CS1, una glicoproteína de membrana, que es la diana de un anticuerpo monoclonal llamado elotuzumab. El Dr. Lonial presenta los resultados de un estudio fase I/II en 73 pacientes con MM refractario o en recaída. Los pacientes recibieron elotuzumab +

lenalidomida + dexametasona²⁶. Se estudiaron dos cohortes con dos dosis distintas de elotuzumab: 10 mg/kg y 20 mg/kg. La tasa de respuesta en el grupo de elotuzumab 10 mg/kg fue del 92%, con respuesta completa del 14% y VGPR del 50%. La supervivencia libre de progresión mediana en el mismo grupo es de 33 meses. Se han iniciado estudios fase III de elotuzumab en pacientes con MM.

Otros agentes, como el daratumumab, un anticuerpo anti-CD38, y el inhibidor de proteasoma oral ixazomib, también exhiben actividad en pacientes con MM en estudios clínicos tempranos^{27,28}.

Leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo e intermedio se puede tratar con solo agentes diferenciadores

Finalmente, en la ya tradicional sesión combinada ASH/ASCO, el Dr. Lo-Coco presentó los resultados del estudio APL 0406, un análisis de no inferioridad que incluyó 154 pacientes con leucemia promielocítica aguda de riesgo intermedio/bajo (< 10.000 leucocitos/mm³) a la quimioterapia convencional del esquema AIDA (antraciclinas + ATRA) comparado con ATO consistente en la combinación de ATRA + trióxido de arsénico. La tasa de respuesta completa fue del 95 y 100% en los grupos AIDA y ATO, respectivamente. Las cuatro muertes durante la fase de inducción ocurrieron en los pacientes tratados con AIDA. El síndrome de diferenciación fue similar en ambos grupos (20%, severo en el 7-8%).

Las toxicidades hematológicas fueron más frecuentes en el grupo con AIDA. En cambio, la prolongación del QTc, hepatotoxicidad y leucocitosis fueron más comunes con ATO. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos. La supervivencia global fue del 97% en el grupo ATO y del 91% en el grupo AIDA. La supervivencia libre de evento a dos años fue también superior a favor del grupo ATO. Se concluye que ATRA+ATO es por lo menos no inferior al AIDA en pacientes con leucemia promielocítica aguda de riesgo intermedio/bajo. Además, ATO se asocia a menos toxicidades hematológicas y a mayor toxicidad hepática, así como a mayor prolongación del QTc, manejable. Los autores concluyen que ATO se constituye en un nuevo estándar de tratamiento para este subgrupo de pacientes. El estudio fue publicado casi simultáneamente en *The New England Journal of Medicine*²⁹.

Desde la perspectiva de la oncología hematológica, el *ASCO Meeting 2013* expandió los horizontes de la terapia dirigida en neoplasias hematológicas, así como de nuevas indicaciones y forma de uso de medicamentos ya previamente utilizados.

Referencias

1. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
2. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16.
3. Horwitz SM, Finn I, Patel MR, et al. Preliminary safety and efficacy of IPI-145, a potent inhibitor of phosphoinositide-3-kinase- δ,γ , in patients with relapsed/refractory lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8518.
4. Spurgeon SEF, Wagner-Johnston ND, Furman RR, et al. Final results of a phase I study of idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase P110 δ (PI3K δ), in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL). *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8519.
5. Leonard J, Wagner-Johnston ND, Coutre SE, et al. Tolerability and activity of combinations of the PI3K δ inhibitor idelalisib (GS-1101) with rituximab and/or bendamustine in patients with previously treated, indolent non-Hodgkin lymphoma (iNHL): updated results from a phase I study. *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8500.
6. Wagner-Johnston ND, Vos DB, Leonard J. Preliminary results of PI3K δ inhibitor idelalisib (GS-1101) treatment in combination with everolimus, bortezomib, or bendamustine/rituximab in patients with previously treated mantle cell lymphoma (MCL). *J Clin Oncol*. 2013;31 (suppl): abstr 8501.
7. Younes A, Flinn I, Berdeja JG. Phase Ib study combining ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8502.
8. Seymour JF, Davids MS, Pagel JM, et al. Updated results of a phase I first-in-human study of the BCL-2 inhibitor ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 7018.
9. Witzig TE, Vose J, Zinzani PL. Combined analysis of single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8533.
10. Williams ME, Goy A, Sinha R, et al. Lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma post-bortezomib: SUBGROUP analysis of the MCL-001 study. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8534.
11. Huang H, Li XY, Li HR, et al. Preventing hepatitis B reactivation in HBsAg-positive patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP chemotherapy: a prospective study to compare entecavir and lamivudine. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8503.
12. Thompson CA, Maurer MJ, Ghesquieres H, et al. Utility of post-therapy surveillance scans in DLBCL. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8504.

13. Pingali SR, Jewel S, Havlat L, et al. Clinical or survival benefit to routine surveillance imaging for classical Hodgkin lymphoma patients in first complete remission. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8505.
14. Lin T, Huang H, Yong Liang C, et al. Phase II/III randomized trial of CID-ATT with radiotherapy compared with CHOP with radiotherapy as first-line treatment for previously untreated early staging extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl); abstr 8508.
15. Kwong YL, Kim WS, Lim ST, Kim SJ, Tang T, Tse E, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group. *Blood* 2012;120(15):2973-80.
16. Jo T, Ishida T, Takemoto S, et al. Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8506.
17. O'Connor OA, Masszi T, Savage KJ, et al. Belinostat, a novel pan-histone deacetylase inhibitor (HDACi), in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (R/R PTCL): results from the BELIEF trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8507.
18. Dhodapkar MV, Sexton R, Waheed S, et al. Clinical, genomic, and imaging predictors of malignancy: analysis of the first U.S. cooperative group prospective clinical trial in asymptomatic monoclonal gammopathies (SWOG S0120). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8515.
19. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1770-81.
20. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1782-91.
21. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366(19):1759-69.
22. Boccadoro M, Cavallo F, Ga F, et al. Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPR) versus high-dose melphalan and autologous transplantation (MEL200) plus lenalidomide maintenance or no maintenance in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8509.
23. Touzeau C, Kolb B, Hulin C, Effect of CMP, carfilzomib (CFZ) plus melphalan-prednisone (MP), on response rates in elderly patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of a phase (Ph) I/II trial. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8513.
24. San-Miguel JF, Weisel KC, Moreau P, et al. MM-003: a phase III, multicenter, randomized, open-label study of pomalidomide (POM) plus low-dose dexamethasone (LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8510.
25. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) versus high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): MM-003 analysis of patients (pts) with moderate renal impairment (RI). *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8527.
26. Lonial S, Jagannath S, Moreau P, et al. Phase (Ph) I/II study of elotuzumab (Elo) plus lenalidomide/dexamethasone (Len/dex) in relapsed/refractory multiple myeloma (RR MM): updated Ph II results and Ph I/II long-term safety. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8542.
27. Lokhorst HM, Plesner TP, Gimsing P, et al. Phase I/II dose-escalation study of daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8512.
28. Kumar S, Bensinger W, Zimmerman TM, et al. Weekly MLN9708, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): results from a phase I study after full enrollment. *J Clin Oncol* 2013;31 (suppl): abstr 8514.
29. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111-21.