

Recuerdos de ASH 2009 – por qué volví a ir...  
Escrito por Jan Geissler  
Martes 15 de diciembre de 2009.

“¿Por qué siempre paso el día de San Nicolás en los Estados Unidos, en vez de con mi familia?”, me pregunté mientras subía al avión hacia los EEUU el 4 de diciembre, para comenzar un viaje de 16 horas a Nueva Orleans, llegar con *jet lag*, recluírme durante días en los calabozos de un enorme centro de convenciones, sin conocer la ciudad en la que estaba. Año tras año, más de 20.000 hematólogos y cuidadores de la salud asisten a la reunión anual de la Asociación Americana de Hematología, también conocida como ASH. Sus publicaciones están disponibles en Internet. “¿Realmente vale la pena ir, en vez de usar la web?”, pensé. Definitivamente, lo vale.

Si existe un lugar para conocer las últimas investigaciones y tratamientos para enfermedades de la sangre, ese lugar es ASH—el lugar donde confluyen casi todos los expertos que tienen relación con la investigación sobre la leucemia. Los más importantes expertos en LMC presentan allí sus investigaciones. No puedo evitar tener la sensación de que toda la comunidad de hematólogos calla casi un año de resultados – sólo para competir por develar la mejor noticia acerca de sus pruebas clínicas en ASH. Cuando pregunté, un hematólogo admitió que tienen que hacer un sorteo para decidir quién se queda en casa para mantener la clínica en funcionamiento durante la ausencia de los demás. Ya era evidente durante el vuelo desde Munich hacia Estados Unidos: tuve la impresión de que era el único que no conocía a todos los demás en el avión. Un avión lleno de hematólogos.

Así fue que este año volví a ir. No quise pasar demasiados días fuera de la oficina y lejos de mi familia, por lo cual me perdí el simposio del jueves y las últimas sesiones acerca de LMC del martes. Sin embargo, los días que pasé allí fueron un “registro de datos a velocidad máxima” en mi cerebro. Ahora, ya de regreso en Europa, trato de fijar las cosas más importantes que aprendí. Compartiré los resúmenes más interesantes en un documento aparte, así que esto es principalmente un vistazo de lo que me impresionó más en las sesiones sobre LMC.

### Sesión educativa

El primer día asistí a las Sesiones Educativas. Están pensadas para dar una visión general del actual *statu quo* del manejo de la LMC. Hablaron los doctores Druker, Talpaz, Goldman y Hughes. En ese salón me sentí como un gen BCR-ABL en una buena respuesta molecular – el salón de reuniones más grande del centro de convenciones puede albergar a 10000 personas – un par de cientos de participantes casi se pierden. Fue impresionante porque el Dr. Druker pronunció un discurso de apertura haciendo honor al décimo aniversario del Imatinib como medicación para pacientes con LMC. Me llamó la atención un cuadro sobre la supervivencia a la LMC en la era pre-Imatinib. Antes de que surgiera la posibilidad de realizar trasplantes de médula ósea en la década del '80, la única forma de tratar la LMC era paliativa, es decir, reducir los síntomas previamente a la muerte, inevitable en pocos meses. Al día de hoy, los desafíos más importantes en LMC tienen que ver con manejar las resistencias y las recaídas en los pacientes que no alcanzaron la remisión completa, o investigar si es factible la interrupción o el mantenimiento de una terapia menos agresiva cuando hay remisión. Las tasas de supervivencia en las LMC diagnosticadas tempranamente son bastante cercanas a las de la población sana en general. Afortunadamente, hemos llegado bastante lejos.

Pero no lo suficiente. Todavía hay pacientes que desarrollan resistencia o no pueden tolerar las drogas, y tienen que sobrellevar una terapia de por vida. El Dr. Talpaz y el Dr. Goldman hicieron un muy buen resumen sobre dónde nos encontramos en la terapia de LMC al día de hoy:

- Lo que tenemos: tratamientos efectivos en primera y segunda línea.

- Lo que se puede mejorar: el manejo de la toxicidad, la optimización de la tasa de respuesta y su duración, evitar el desarrollo de resistencia, cuándo cambiar de droga, el tratamiento de las mutaciones – que es el “talón de Aquiles”.
- Lo que nos falta: inhibir la T315I, eliminar las células madre leucémicas, y terminar el tratamiento.

Me alegré al ver cuán cerca está la comunidad investigadora de llenar estos huecos.

### Terapia de LMC de primera línea

En cuanto a la terapia de primera línea post-diagnóstico, ha sido bastante simple para pacientes recién diagnosticados en fase crónica en los últimos cuatro o cinco años: el Imatinib era el estándar, la única posibilidad de tratamiento. Había guías de tratamiento claras, basadas en las “recomendaciones ELN”, que fueron actualizadas el verano pasado. Este año en ASH, todos los expertos se remitían a estos criterios y recomendaciones para manejar el tratamiento estándar, respuesta sub-óptima, fracaso del tratamiento y monitoreo.

Ahora, con las nuevas drogas de segunda generación intentando convertirse en tratamiento de primera línea, nos encontramos con una cantidad de nuevas opciones (y preguntas). En ASH 2009 se presentaron datos comparativos en primera entre Imatinib y Nilotinib en pacientes recién diagnosticados. Siempre desconfié del entusiasmo sobre usar en primera línea el Nilotinib y el Dasatinib: sospechaba que Novartis planeaba tener preparado algo igual de costoso cuando la patente de Glivec termine en 2016, o que BMS pensaba conquistar una porción más grande de la deliciosa (y gigantesca) torta de Glivec. Ahora realmente hay evidencia de que un tratamiento más poderoso desde el inicio probablemente tenga sentido.

Sabemos desde el ensayo IRIS, cuyos 8 años de datos fueron presentados en un póster que demostraba que no se producían cambios en el seguimiento a largo plazo, que las recaídas con Imatinib suceden principalmente durante los primeros años de tratamiento: alrededor del 6% de los pacientes recaen dentro de los primeros tres años, y luego la tasa de recaída desciende cerca del 0%. Ahora, con la prueba ENESTnd donde se compara directamente Imatinib 400mg/día con Nilotinib 2x400mg/día y 2x300mg/día, observamos no sólo que hubo respuestas más rápidas con Nilotinib, sino que además la tasa de avance de la enfermedad en un año fue significativamente menor que con Imatinib. De 282 pacientes con Nilotinib, sólo uno progresó a fase avanzada, mientras que de 283 pacientes con Imatinib, 11 progresaron. Además, la frecuencia de interrupción del tratamiento debido a efectos secundarios fue similar entre ambas opciones. Esto se refiere sólo a un seguimiento de 12 meses; se necesitan varios años más para lograr mayor claridad – pero se trata de una perspectiva interesante. Sin embargo, todavía persiste el desafío de la adherencia al Nilotinib debido a la necesidad de tomarlo dos veces por día, así como el requerimiento de no comer antes y después de cada toma.

Extraoficialmente, me enteré de que tal vez en EHA, en junio de 2010, se publiquen datos comparativos de primera línea similares entre Dasatinib e Imatinib. Entonces se va a poner muy interesante, ya que nos permitirá comparar tasas de respuesta, tasas de progresión, y efectos secundarios de cada una de estas tres drogas en primera línea.

Me resultó interesante observar que la terapia con Imatinib-800mg en fase crónica ha salido un poco del foco principal. El año pasado en ASH, algunos expertos todavía estaban entusiasmados con el “más es mejor” y proponían 800mg/día como primera línea, considerando que había demostrado respuestas más rápidas que Imatinib-400mg. Los últimos resultados de los estudios TOPS y GIMEMA han marginado esto tras 18 meses: parece no haber ninguna ventaja en utilizar Imatinib 800-mg en lugar de 400mg. Además, otras comparaciones presentadas por el Dr. Cortes han demostrado que las tasas de respuesta tanto de Nilotinib como de Dasatinib son mayores que las de Imatinib-800mg, con menos efectos secundarios. Por lo tanto, una dosis alta

de Imatinib como terapia inicial en fase crónica parece ya no ser considerada (en fase crónica – en fases avanzadas, por supuesto, la historia es distinta).

Otras propuestas que fueron tratadas por el Prof. Goldman como terapia inicial consistían en combinar Imatinib con agentes familiares (Citarabina, Interferón/IFN, Omacetaxine, Arsénicos), o los tres TKIs en secuencia variante. El estudio francés SPIRIT, presentado por el Dr. Guilhot, mostró una tasa significativamente más alta de respuestas moleculares óptimas con la combinación Imatinib-IFN (BCR-ABL/ABL menor a 0.1% a los 18 meses: 36% con Imatinib 400+IFN vs. 19% con sólo Imatinib 400). El Dr. Simonsson de Suecia presentó hallazgos similares en un póster (respuestas moleculares mayores después de 12 meses: 86% con Imatinib400+IFN, 54% sólo con Imatinib 400). Desarrollaré mejor este tema más adelante.

## **Manejo de la resistencia**

Mucho se ha publicado en estos últimos meses acerca del manejo de la resistencia a Imatinib. Mientras que sólo una pequeña parte (15%) de los pacientes tratados en fase crónica desarrollan una resistencia o tienen respuesta sub-óptima, la elección del mejor tratamiento de seguimiento se ha convertido en un punto de interés clave. Al día de hoy se conocen más de 100 mutaciones distintas. Apenas una pequeña cantidad, principalmente la temible mutación T315I, que representa alrededor del 15% de las mutaciones, es resistente a Dasatinib, Nilotinib y Bosutinib. La mayoría de las mutaciones pueden ser superadas por un incremento de la dosis o una de las tres drogas – pero cuál elegir en cada caso todavía es una incógnita.

Para tener una herramienta a la hora de tomar decisiones, los investigadores compilaron una tabla de sensibilidades de mutaciones basadas en “valores IC50”, que miden el nivel de inhibición de las células in vitro. Sin embargo, los primeros interrogantes surgieron cuando el Dr. Laneville observó discrepancias entre sensibilidades IC50 en el laboratorio, y respuesta en pacientes reales. Dijo que obviamente algunas mutaciones responden de modo diferente en el cuerpo que lo que predicen los datos in vitro. Sería necesario recolectar y documentar más datos de resultados reales.

En cuanto a la mutación T315I, el Dr. Cortés informó acerca de la Omacetaxine (Homoharringtonine), una quimioterapia intravenosa específica contra las células de LMC en general, que tiene efectos secundarios frecuentes. Alrededor del 27% de los pacientes logró una respuesta citogenética mayor, aunque no muy duradera (una media de 5 meses). Más de la mitad de los pacientes en fase crónica con T315I han tenido una reducción del clon T315I, pero sólo el 9% una reducción completa.

Además, hay dos nuevas terapias para el BCR-ABL, que utilizan un mecanismo diferente que el Dasatinib, Nilotinib y Bosutinib. Parecen ser efectivas contra la mutación T315I con buena tolerancia: el DCC-2036 de Deciphera y el AP24534 de Ariad. El Dr. Talpaz presentó los primeros datos del DCC-2036 oral, aunque aclaró que la información de las primeras pruebas no estará lista antes de ASH el año que viene. El Dr. Cortés presentó un estudio de fase I con AP24534 oral en el cual el 43% de los pacientes con T315I logró una respuesta citogenética mayor – muy esperanzador. Asimismo, hubo informes acerca de MK0457 y XL228, ambos inhibidores de kinasa que bloquean un pasaje importante en leucemogénesis independiente de la T315I/BCR-ABL. Sin embargo, ambos se administran en forma intravenosa.

No obstante, la experimentación con estas drogas todavía es muy temprana, y las pruebas son raras – por lo tanto, como expuso el Dr. Nicolini, el tratamiento preferencial en el caso de la T315I sigue siendo el trasplante de médula ósea, si hay un donante disponible.

## **Interrupción del tratamiento**

El Dr. Hughes presentó el estudio australiano “cese de Imatinib”. En dicho estudio participaron 32 pacientes que habían estado en remisión molecular completa por al menos 2 años previos al estudio. 17 de ellos fueron tratados previamente con IFN y luego Imatinib, los otros 15 recibieron Imatinib como terapia inicial. Alrededor de la mitad recayó dentro de los siguientes 18 meses, y la mayoría dentro de los 6 meses luego de la interrupción de Imatinib, independientemente del pre-tratamiento con IFN.

El Dr. Mahon presentó el estudio “STIM” (Stop Imatinib). Para la prueba piloto, los pacientes debían estar en remisión molecular completa durante al menos 2 años antes de entrar al estudio. Fueron incluidos 69 pacientes, 34 con tratamiento previo con IFN y los otros 35 con Imatinib. De esos 69 pacientes, 41 recayeron en los primeros 7 meses. No hubo diferencia entre los grupos tratados previamente con IFN y los que no. Se llegó a la conclusión de que es posible interrumpir el tratamiento en pacientes con respuesta molecular completa sostenida, pero se recomienda discontinuarlo sólo en el contexto de un ensayo clínico con un estricto monitoreo molecular.

Durante la presentación de STIM, el Dr. Talpaz preguntó por la ansiedad de los pacientes ante la interrupción de la terapia. El Dr. Mahon respondió que los pacientes parecían estar contentos ya que los efectos secundarios de Imatinib desaparecían con el cese de la terapia. Sin embargo esto fue debatido debido a que, por experiencia, los efectos secundarios hubieran ya sido menores en la mayoría de los pacientes luego del segundo año de Imatinib.

### **La combinación Imatinib-Interferón**

El Dr. Guilhot presentó el ensayo francés SPIRIT de 12 meses de seguimiento con 695 pacientes recién diagnosticados. Las ramas de tratamiento eran Imatinib-400mg, Imatinib-600, Imatinib-400+AraC, e Imatinib+PegIFN. Se estudiaron 636 pacientes. Al día de hoy, 24 meses después, se observó una clara ventaja del grupo Imatinib+IFN, con el 46% de los pacientes en respuesta molecular óptima (PCR menor a 0,1%), mientras que sólo el 26% de los pacientes con Imatinib-400mg logró la misma respuesta. El 22% de los pacientes con Imatinib-PegIFN se hizo PCR-negativo, en comparación al 10% con Imatinib solo. En total, el 5-10% de los pacientes discontinuó Imatinib durante en primer año, y el 45% de los pacientes discontinuó PegIFN. Las dosis promedio de PegIFN fueron 54 µg/semana. Se llegó a la conclusión de que la superioridad de la combinación Imatinib+PegIFN en términos de respuestas moleculares fue confirmada a los 24 meses. La dosis semanal de PegIFN se redujo a 45 µg por los primeros 3 meses de tratamiento. Existe una relación entre la duración de la exposición a PegIFN y la profundidad de las respuestas moleculares (que parecía decir, según mi interpretación personal: mejor una dosis baja constante que una dosis alta de IFN con riesgo de interrupciones).

En un estudio multicéntrico de un grupo de estudio de LMC nórdico (Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) e israelí, se seleccionó al azar un total de 130 pacientes recientemente diagnosticados. Los pacientes de LMC tenían que estar en remisión hematológica completa luego de 3 meses con terapia de inducción con Imatinib-400mg. Las ramas de estudio fueron Imatinib-400mg y la combinación de Imatinib-400mg con Peg-IFNa2b (PegIntron, Schering-Plough). La dosis de Imatinib fue fijada en 400mg. Se empezó con PegIFN en 30 µg/semana, que podía aumentar a 50 µg/semana o reducirse a 15 µg/semana, dependiendo de la tolerancia. La tasa de respuesta molecular mayor a las 52 semanas fue significativamente más alta en la rama Imatinib+PegIFN (82%) en comparación con Imatinib solo (54%). No hubo reportes de complicaciones impredecibles ni eventos adversos.

Es interesante que la observación presentada en el estudio alemán CML-IV (que compara Imatinib-400, Imatinib-400+AraC, Imatinib-400+IFN, Imatinib-800, e Imatinib luego del fracaso de IFN) no llegó a las mismas conclusiones. En este ensayo hasta ahora fueron evaluados 954 pacientes. La incidencia de la respuesta molecular mayor fue más alta con Imatinib-800 (61%) en comparación con el 42% (con Imatinib-400) y el 45% (con Imatinib-400+IFN). La supervivencia total bajo terapia no demostró diferencias significativas entre las ramas. Cuando pregunté

extraoficialmente, me enteré de que algunos pensaban que la diferencia podría deberse a que en el estudio CML-IV se estaba usando Interferon "normal", mientras que en los otros estudios se empleó Interferon pegilado, lo que llevó a una mejor tolerancia y por lo tanto una mejor exposición de las células de LMC a Peg-IFN.

Por último, tenemos el ensayo italiano GIMEMA que compara Imatinib-400mg con Imatinib-400+IFN: mientras que inicialmente la combinación presentó ventajas, a los 24 meses estas diferencias habían desaparecido. No fue ninguna sorpresa: la proporción de pacientes de este ensayo que continuaron con IFN bajó del 41% a los 12 meses al 18% a los 18 meses, a 13% a los 24 meses, a 3% a los 36 meses, y para el fin del cuarto año, todos los pacientes habían dejado el IFN. No se proporcionó información acerca de la dosis de IFN (pero se podría sospechar que el problema fue la dosis).

### **Mantenimiento con Interferón**

El Dr. Burchert (Marburg) presentó una actualización del estudio alemán de mantenimiento con PegIFN. Informó que aunque Imatinib ha demostrado una alta eficacia, no logra erradicar las células madre de leucemia y reprime las respuestas inmunes específicas de leucemia. Al mismo tiempo, el Interferón estimula los linfocitos-T contra las células de LMC. En el estudio, 20 pacientes fueron tratados con Imatinib+IFN. 19 estaban en respuesta citogenética completa, 15 en respuesta molecular mayor, y dos eran PCR negativos. Los pacientes interrumpieron Imatinib y continuaron solamente con Interferón. Luego de 2,8 años, 4 de ellos habían mejorado la respuesta, 9 permanecían estables, y 5 tuvieron una recaída gradual. Como conclusión, el Dr. Burchert dijo que lograr la negatividad de PCR no sería un pre-requisito para la terminación exitosa de Imatinib y la terapia de mantenimiento con IFN.

### **LMC en niños**

Una de las sorpresas imprevistas fue la presentación de datos acerca del tratamiento de niños con LMC con Imatinib. La LMC en pediatría es extremadamente rara, con sólo el 2% de los casos de leucemia en niños, por lo cual los datos son muy limitados. El Prof. Suttorp de Dresden presentó los resultados del estudio PAED-II. Fueron reclutados 51 pacientes. La edad media fue de 11 años (1-20). 48 estaban en fase crónica, 1 en fase acelerada, y 3 en crisis blástica. 6 de 42 pacientes interrumpieron Imatinib debido a una respuesta insuficiente. 4 recibieron inhibidores de TK de segunda generación, 2 optaron por un trasplante de células madre. Al día de hoy, 49 de los 51 pacientes están vivos. Los investigadores observaron un impacto en el metabolismo óseo: el efecto es que Imatinib reduce el desarrollo y actividad de osteoblastos, limitando el crecimiento de los huesos. En conclusión, Suttorp dijo que el tratamiento de Imatinib resulta en tasas de respuesta altas, mientras que los efectos secundarios son tolerables. Por lo tanto, el trasplante de células madre se convierte en una estrategia de segunda línea también en pediatría. Los cambios en el metabolismo de la médula ósea y la debilitación del crecimiento son una preocupación importante en pacientes pediátricos.

### **Adherencia**

El problema de la adherencia, o del cumplimiento de la terapia, sigue siendo un desafío con los inhibidores de TK. El Dr. Goldman presentó datos recolectados en el Hospital Hammersmith. En un ensayo, les dieron la medicación a los pacientes en un frasco cuya tapa tenía un mecanismo electrónico. Cada vez que se lo abría, esto se registraba electrónicamente. Así se observó que más de uno cada cuatro pacientes con LMC tomaba menos del 90% de la dosis prescrita, y uno cada siete menos del 80%. Se halló una fuerte asociación de la respuesta a la terapia con la tasa de adherencia: la probabilidad a 6 años de lograr respuesta molecular mayor era del 28% en los pacientes que tomaban menos que el 90% de la dosis prescrita, y del 95% en los que eran adherentes. Lo mismo se aplica a la respuesta molecular completa (0% vs. 44%). Es interesante

notar que al comparar los resultados electrónicos con lo que los pacientes le decían al médico, los pacientes afirmaban tener mucha más adherencia de la que realmente tenían. Esto demuestra que la falta de adherencia permanece enormemente subestimada (Abstract 3290).

## Resumen

Nuevamente la pasé muy bien en ASH, no sólo por haber conocido nuevos amigos y doctores importantes, sino también por haber regresado a casa con la certeza de que, aunque la terapia para LMC ya ha mejorado radicalmente a lo largo de los años, hay grandes progresos y mucho entusiasmo para cubrir los vacíos que aún subsisten. Todavía queda mucho por mejorar – alrededor de 1 cada 7 pacientes con LMC no responde a Imatinib, y otros pacientes no lo toleran. Sin embargo, los datos de segunda línea de Nilotinib, Dasatinib y Bosutinib que fueron presentados este año parecen mostrar un gran paso adelante y, en cuanto al “último bastión”, la mutación T315I, se está probando una cantidad de nuevas drogas que parecen ser prometedoras y tolerables. Esto me parece que es una gran noticia, en comparación con ASH 2008.

En cuanto a encontrar una cura, todavía podría haber más avances. No obstante, pude ver progresos en investigaciones que apuntan a las células madre residuales, en la comprensión de los mecanismos tras la respuesta sub-óptima, en evitar el progreso temprano con un tratamiento de primera línea mejorado, y en considerar nuevas terapias de mantenimiento a largo plazo (y/o más accesibles y/o más tolerables). En contraste, los resultados de los ensayos “STOP” de Francia y Australia no me convencieron – si el riesgo de recaída es de 50% de probabilidad, tengo mis dudas sobre probarlo si puedo tolerar bien el tratamiento, aún si quienes vuelven a empezar parecen responder nuevamente a Imatinib.

Informes recientes acerca del Interferón en dosis bajas como terapia de mantenimiento en la enfermedad residual mínima – combinado o no con Imatinib – resultan prometedores, como ha sido demostrado en Alemania y en Suecia. Tal vez una investigación más prolongada demostrará quiénes tienen una respuesta inmune a Interferón, y ellos sufrirán una recaída mínima aun luego de haber dejado la terapia. Sin embargo, parece ser que el Interferón en dosis bajas requiere una dosis de adaptación: en el ensayo italiano GIMEMA, todos los pacientes interrumpieron el tratamiento con Interferón dentro de los 3 años debido a los efectos secundarios, mientras que el ensayo sueco y dos ensayos alemanes mostraron beneficios a largo plazo con buena tolerancia.

Pero uno de los mejores mensajes de ASH para mí fue el relacionado con la LMC pediátrica: en niños con LMC, donde las decisiones deberían basarse en una expectativa de 80 años más de vida, el trasplante se ha convertido ya en un tratamiento de segunda línea después de Imatinib. Creo – y espero – que éste sea un mensaje para todos los pacientes con LMC: los expertos esperan que las terapias actuales nos mantengan vivos a largo plazo. Hay buenas probabilidades de que podamos hacernos viejos, siempre que mostremos adherencia a la terapia – hasta que alguien encuentre la bala que mate a la obstinada pandilla de células madre de LMC.

**Todo esto es muy esperanzador. Y es la razón por la cual pasé el día de San Nicolás en los EE.UU.**

*Jan Geissler, 13 de diciembre de 2009.*