

Lo mejor del 19º Congreso Europeo de Hematología 2014 (*Highlights*)

The best of the 19th European Congress of Hematology 2014 (*Highlights*)

Luis Villela
Jessica Herrera-Gamboa
Oscar Fajardo-Ramírez
José A Hernández-Hernández

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey,
Grupo de Investigación Traslacional en Hematología
y Cáncer.

INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas, cuando uno intenta traducir la palabra “*highlight*” puede tener diferentes significados como: “resaltar, recalcar, parte de lo más memorable”, incluso “plato fuerte”.

Este año el Congreso Europeo de Hematología (EHA por sus siglas en inglés) se celebró en la ciudad de Milán, Italia, y su programa académico incluyó múltiples (miles) resúmenes o “abstracts” en presentación en cartel u oral. Sin embargo, quiero hacer notar que los mejores resúmenes se presentaron en el simposio presidencial. Estos resúmenes fueron seis en total, pero son tres los que a mi juicio tendrán repercusiones muy pronto en la clínica. Uno de ellos es acerca de leucemias agudas y dos de leucemias crónicas de estirpe linfóide, dos entidades cuyo tratamiento ha tenido poco avance en los últimos 20 años.

Es así como dividiré estos “*highlights*” (lo mejor) e intentaré resumir lo más importante de cada una de estas tres presentaciones y dar mi punto de vista como hematólogo mexicano con una minirrevisión.

Lo mejor en leucemias agudas

En este apartado se presentó el trabajo titulado “*A single oncogenic enhancer-rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia*” del Dr. Stefan Gröschel del Departamento de Hematología de la Universidad Erasmus. El objetivo del trabajo fue identificar los elementos reguladores que afectan los rearrreglos cromosómicos en el rearrreglo cromosómico 3q21q26 con la sobreexpresión funcional del gen EVI1.

Recibido: 27 de junio 2014

Aceptado: 18 de julio 2014

Correspondencia: Dr. Luis Villela
Ignacio Morones Prieto 3000 poniente
Edificio CITES, 3er piso
Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey
villela@itesm.mx

Este artículo debe citarse como

Villela L, Herrera-Gamboa J, Fajardo-Ramírez O, Hernández-Hernández JA. Lo mejor del 19º Congreso Europeo de Hematología 2014 (*Highlights*). Rev Hematol Mex 2014;15:148-151.

Es decir, cómo algunos rearrreglos genómicos pueden ser la causa u origen de las leucemias agudas. En resumen, el Dr. Gröschel secuenció por completo las regiones del 3q21q26 y obtuvo el perfil transcripcional por secuenciación de ARN (ácido ribonucleico) de 41 pacientes y líneas celulares con leucemia mieloide aguda *de novo*, que tenían una inv3 o t(3;3). La observación clave hecha por el Dr. Gröschel se basa en una región libre de rotura de uso 18 kb que no implicaba al gen RPN1, por tanto, su hipótesis fue que hay genes potenciadores fuera de la lesión cromosómica que aumentaban la sobreexpresión del gen EVI1, el gen potenciador se identificó como GATA2. De manera interesante, el gen GATA2 podía regularse de manera negativa y, por tanto, bloquear la sobreexpresión de EVI1 a través de inhibidores de proteínas del bromodominio y familia del dominio extraterminal o BET por sus siglas en inglés de *bromodomain and extraterminal domain family*. Las proteínas del bromodominio tienen la particularidad de reconocer residuos de lisina monoacetilados; este requisito es indispensable para la asociación histona-proteína y remodelaje cromatínico. Son 61 proteínas las que pertenecen al bromodominio y las más importantes son las BET.¹ La importancia clínica radica en dos aspectos: primero, que pacientes con sobreexpresión a EVI1 tienen mala respuesta a la quimioterapia y que son entidades bien reconocidas por la Organización Mundial de la Salud como un subgrupo clasificado.^{2,3} Segundo, que los inhibidores de BET o inhibidores de bromodominios pueden ser tratamientos dirigidos a un blanco específico (como sería GATA2) y, por tanto, los pacientes que tuvieran esta lesión cromosómica tendrán una posibilidad de tratamiento. Este resumen ya se publicó recientemente en la revista *Cell*.⁴

Lo mejor en leucemias crónicas

En este apartado se presentaron dos trabajos: El primero de ellos, en relación con la leucemia linfocítica crónica, se tituló "*Randomized*

comparison of ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III PCYC-1112 RESONATE™ trial", por el Dr. Hillmen. El objetivo principal del estudio fue evaluar la duración de la supervivencia libre de progresión y el objetivo secundario fue evaluar el porcentaje actuarial de supervivencia global y su duración en un grupo de 391 pacientes de mal pronóstico y enfermedad progresiva. Los resultados fueron muy interesantes, porque con una mediana de 9.4 meses de seguimiento el objetivo primario (duración de la supervivencia libre de progresión) favoreció al grupo de la rama de ibrutinib, donde la mediana de esa duración no se ha alcanzado y a los seis meses el porcentaje actuarial del grupo que recibió ibrutinib fue de 88%, comparado con el grupo que recibió ofatumumab, donde la mediana de duración fue de 8.1 meses (índice de riesgo 0.22, $p < 0.001$). A 12 meses la supervivencia global en la rama de ibrutinib fue de 90% vs 81% en la rama de ofatumumab ($p < 0.005$). El índice global de respuesta en este subtipo de pacientes fue mayor en el grupo de ibrutinib que en los que recibieron ofatumumab (42.6 vs 4.1%, $p < 0.001$). Lo interesante de este estudio es que al analizar por grupos de riesgo, la eliminación del cromosoma 17p y los resistentes a purinas respondieron muy bien a ibrutinib. Los efectos adversos hematológicos en el grupo de ibrutinib grados 3 y 4 fueron: anemia (5%), neutropenia (16%) y trombocitopenia (6%), mientras que los no hematológicos fueron de tipo infeccioso, como neumonías asociadas (7%) o infecciones del sistema urinario, seguidos de diarrea en 4%. En el grupo de ofatumumab los efectos adversos hematológicos grados 3 y 4 fueron: anemia (17%), neutropenia (15%) y trombocitopenia (12%) y los no hematológicos fueron: diarrea (18%), fatiga (30%), náusea (18%), pirexia (15%), tos (23%), disnea (10%), neuropatía periférica (13%), sudores nocturnos (13%) y reacción asociada con la infusión (18%). También se reportó un incremento temporal en el conteo de

linfocitos periféricos. En conclusión, los autores comentan que la administración de ibrutinib en pacientes en riesgo alto mejora la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global y la respuesta global en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica crónica-linfoma linfocítico. Este resumen ya se publicó en la revista *New England Journal of Medicine* del mes de julio.⁵

Es importante señalar que, a pesar de que la leucemia linfocítica crónica es una enfermedad no muy frecuente en México, la evolución de las leucemias linfocíticas crónicas mexicanas es similar a la de otros países, donde los grupos en riesgo alto y los pacientes con resistencia o recaída tienen pocas posibilidades de responder a los tratamientos que teníamos hasta la incursión del ibrutinib. El ibrutinib es un inhibidor de tirocincinasa y, específicamente de la tirosincinasa de Bruton o BTK. BTK ha demostrado tener efecto en neoplasias linfoides de estirpe B que utilizan la vía del receptor de célula B o BCR para incrementar sus funciones proliferativas e inhibitorias de apoptosis con lo que confieren mecanismo de quimiorresistencia cuando este receptor es estimulado de manera crónica y se activan cinasas (LYN, SYK y PI3K) o fosfatasa (SHIP-1, SHP-1 y PTEN), incluso micro ARNs.⁶ Sin embargo, como muchos de los fármacos que inhiben dianas específicas, empiezan a surgir mutaciones que confieren quimiorresistencia al ibrutinib, como ya se ha reportado y, por tanto, deben tenerse en mente y vigilar antes y durante la administración de ibrutinib; incluso hay reportes de mutaciones no aleatorizadas que son recurrentes al administrar ibrutinib, como la región del BTK y PLCG2.^{7,8}

El segundo resumen que se presentó en el simposio presidencial se tituló "*Vemurafenib is safe and highly active in hairy cell leukemia patients refractory to or relapsed after purine analogs: A phase 2 Italian clinical Trial*", del autor Dr. Enrico Tiacci de la Universidad de Perugia. Debemos recordar que la leucemia de células peludas es

sensible a los análogos de las purinas, pero desafortunadamente 40% de los pacientes recaerán y serán más resistentes a estos análogos de las purinas con el costo para el paciente de toxicidad hematológica e inmunosupresión. Hace poco el mismo Tiacci reportó que la leucemia de células peludas expresa en el 100% de los casos la mutación BRAF-V600E.⁹ Esa mutación se describió en primera instancia en melanoma y se desarrolló un inhibidor específico de esta mutación de nombre vemurafenib.¹⁰ Por tanto, los autores desarrollaron un estudio fase 2 para utilizar el inhibidor específico vemurafenib como tratamiento de rescate en pacientes con leucemia de células peludas resistentes a análogos de las purinas. El vemurafenib se administró a dosis de 960 mg dos veces al día por un periodo de 16 semanas. El objetivo principal fue evaluar la eficacia y seguridad del vemurafenib en este subtipo de pacientes. Los resultados mostrados por los autores fueron de muy buena tolerancia y los efectos adversos vistos con mayor frecuencia fueron artralgias, toxicidad cutánea como exantema y pancreatitis, todos ellos reversibles al suspender el fármaco, sólo 23% tuvo toxicidad grado 3 y ninguno grado 4. No se reportó ningún caso de mielosupresión, tampoco se observaron casos de queratoacantomas o de carcinomas escamosos, como los que se observaron en los melanomas tratados con vemurafenib en otros trabajos. El índice global de respuesta fue de 96% con 34.6% de respuestas completas y 61.4% de respuestas parciales, la mediana del tiempo de respuesta fue de ocho a nueve semanas, respectivamente. La enfermedad mínima residual en los pacientes con respuesta completa fue menor a 10% al finalizar el tratamiento. El 78% de los casos sostuvo una respuesta completa hematológica de nueve meses de duración. En conclusión, los autores afirmaron que el vemurafenib es un tratamiento oral efectivo y seguro en pacientes con leucemia de células peludas de mal pronóstico y sugieren que para incrementar y alargar el tiempo de respuesta el vemurafenib debe combinarse con otros fármacos inhibidores de

dianas específicas, ya sea un inhibidor de BTK o MAPK (proteincinasas activadas por mitógenos).

A pesar del alto índice de respuesta del vemurafenib en pacientes con leucemia de células peludas resistentes a análogos de la purina, ésta es transitoria y de menos de un año, pero, por su efecto positivo con toxicidad tratable, está justificado probarlo en combinación con otros medicamentos quimioterápicos o de blanco molecular, sean pequeñas moléculas o anticuerpos. Otros autores sugieren también la asociación con otros medicamentos, como anti-CD22 conjugados o los clásicos anticuerpos anti-CD20.¹¹ Estas especulaciones tienen sustento científico, pero no se han probado aún en estudios clínicos controlados y con distribución al azar y es una invitación a centros de concentración en nuestro país para crear y desarrollar estudios de impacto.

En resumen, iniciará una nueva era de tratamientos de enfermedades en las que no había habido avances. Espero que pronto empecemos a ver modificaciones al clásico "7+3" en leucemias mieloides agudas, o modificaciones al FCR (combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab) para el tratamiento de leucemias linfoides crónicas e incluso nuevos esquemas de tratamiento contra la leucemia de células peludas que, aun cuando son poco frecuentes, existen y, sin lugar a dudas, alguna vez nos tocó tratar alguna.

REFERENCIAS

1. Zeng L, Zhou MM. Bromodomain: an acetyl-lysine binding domain. *FEBS Lett* 2002;513:124-128.
2. Poppe B, Dastugue N, Vandesompele J, et al. EVI1 is consistently expressed as principal transcript in common and rare recurrent 3q26 rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer* 2006;45:349-356.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
4. Gröschel S, Sanders MA, Hoogenboezem R, et al. A single oncogenic enhancer rearrangement causes concomitant EVI1 and GATA2 deregulation in leukemia. *Cell* 2014;157:369-381.
5. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib *versus* ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223.
6. Seda V, Mraz M. B cell receptor (BCR) signaling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol* 2014 Aug 1. doi: 10.1111/ejh.12427.
7. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med* 2014;370:2286-2294.
8. [No authors listed]. Recurrent BTK and PLCG2 mutations confer ibrutinib resistance. *Cancer Discov* 2014;4:866. doi: 10.1158/2159-8290.CD-RW2014-128. Epub 2014 Jun 12.
9. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-2315.
10. Kim G, McKee AE, Ning YM, et al. FDA Approval Summary: Vemurafenib for treatment of unresectable or metastatic melanoma with the BRAF V600E mutation. *Clin Cancer Res* 2014 Aug 5. pii: clincanres.0776.2014.
11. Jain P, Pemmaraju N, Ravandi F. Update on the biology and treatment options for hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15:187-209.