

¿Es la vinblastina útil en la leucemia aguda mieloblástica?

Ramón Alejandro Martínez Hernández, Adrián Alejandro Ceballos López, Juan Antonio Flores Jiménez, Jorge Cuervo Sierra, David Gómez Almaguer

RESUMEN

Antecedentes: debido a los malos resultados en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda se han investigado alternativas de tratamiento. La vinblastina es un fármaco poco indicado actualmente para su tratamiento.

Objetivo: describir la respuesta a la administración de vinblastina en pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída-resistencia.

Material y métodos: estudio retrospectivo efectuado en un grupo de pacientes con leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey entre los años 2003 y 2010 que recibieron vinblastina como tratamiento de segunda línea. Se describe la disminución de células en la sangre periférica, posterior a la administración de vinblastina hasta dos semanas posteriores.

Resultados: de 137 pacientes, 13 recibieron vinblastina. Se indicó vinblastina a dosis de 6 mg/m². Monoterapia en cinco pacientes, y combinaciones con citarabina, 6-mercaptopurina y etopósido. Primera dosis: se observó respuesta con disminución de leucocitos y blastos en sangre periférica en 6 (45%) pacientes durante la primera semana de tratamiento, respuesta acumulada a las dos semanas de 61%. Segunda dosis: respuesta en 6 (66%) pacientes en la primera semana, respuesta acumulada a las dos semanas de 77%. Tercera dosis: respuesta en 3 (60%) en la primera semana. La respuesta citorreductora de la vinblastina indicada como monoterapia fue similar a la obtenida en las diferentes combinaciones. No se observaron efectos adversos importantes con la administración de vinblastina.

Conclusiones: con las aplicaciones subsecuentes de vinblastina se observó respuesta constante con reducción en los blastos circulantes, el tiempo de respuesta fue de una semana. La vinblastina induce respuesta parcial en pacientes con leucemia mieloide aguda resistente o en recaída y resistente a diversos tratamientos.

Palabras clave: vinblastina, leucemia aguda mieloblástica, recaída-resistencia.

ABSTRACT

Background: Due to poor results in the treatment of acute myeloid leukemia alternative options have been investigated to have a better control the disease. Vinblastine (VB) is a drug currently rarely used in its treatment.

Objective: Describe the response to the administration of vinblastine in patients with AML in relapse / refractory status.

Material and methods: Retrospective study of patients with AML treated at the Hospital Universitario de Monterrey from 2003 to 2010 who received VB as second-line treatment. We described the reduction of blasts in peripheral blood after administration of VB up to 2 weeks.

Results: Of a total of 137 patients 13 received vinblastine. VB was used at a dose of 6 mg/m². As monotherapy in 5 patients, and in combination with cytarabine, 6-mercaptopurine and etoposide. First dose of vinblastine: response was observed with a decrease in leukocytes and peripheral blood blasts in 6 (45%) patients during the first week of treatment, with a cumulative response at 2 weeks of 61%. Second dose of vinblastine: Response 6 (66%) patients in the 1st week, and cumulative response at 2 weeks of 77%. Third dose of vinblastine: Response 3 (60%) in the first week. Cytoreductive response of VB used as monotherapy was similar to that obtained in different combinations. No significant adverse effects were observed with administration of VB.

Conclusions: A rapid response was observed in the majority of the patients. Vinblastine induces cytoreduction and partial response in refractory or intensively treated AML patients.

Key words: vinblastine, acute myeloid leukemia, relapse/refractory.

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Universidad Autónoma de Nuevo León

Correspondencia: Dr. David Gómez Almaguer. Madero y Gonzalitos sin número. Colonia Mitras Centro. Monterrey 64460, DF. Correo electrónico: ramonmartinezfm@hotmail.com
Recibido: enero 2012. Aceptado: febrero 2012.

Este artículo debe citarse como: Martínez-Hernández RA, Ceballos-López AA, Flores-Jiménez JA, Cuervo-Sierra J, Gómez-Almaguer D. ¿Es la vinblastina útil en la leucemia aguda mieloblástica? Rev Hematol Mex 2012;13(1):11-15.

www.nietoeditores.com.mx

La leucemia mieloide aguda es una neoplasia maligna responsable de gran número de muertes relacionadas con cáncer. La incidencia aumenta con la edad, sólo está registrado un caso de un individuo de 40 años por 100,000 habitantes; sin embargo, la proporción aumenta a 15 por 100,000 en personas mayores de 75 años.¹ El esquema de quimioterapia aceptado como patrón de referencia para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda es el conocido como “7+3” que incluye antraciclina y citarabina. Con este esquema se alcanza una RC en 60 a 80% de los casos de adultos jóvenes y 40 a 60% de los casos con adultos mayores, con una supervivencia a cinco años de 20-30%.²

En México, el registro histopatológico de neoplasias malignas reporta una incidencia anual de leucemias agudas en la población general de 2 or cada 100,000 habitantes por año, y para la leucemia mieloide aguda es de 0.7 por cada 100,000 habitantes por año.³ Los reportes de leucemia mieloide aguda han mostrado respuestas completas de 62% y enfermedad resistente de 23%.⁴

Debido a los malos resultados se han estudiado nuevos esquemas y agentes para mejorar la respuesta y la supervivencia global. Estos esfuerzos van desde cambios en las dosis de los fármacos prescritos de manera convencional, como la daunorrubicina de 45 mg/m² a 90 mg/m²,^{5,6,7} cambios en la formulación para disminuir la toxicidad, como el encapsulado de la citarabina y daunorrubicina,⁸ anticuerpos monoclonales como el gemtuzumab-ozogamicina, nuevos agentes como la clofarabina, los inhibidores de FLT-3, inhibidores de farnesiltransferasa y los modificadores epigenéticos (inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de ADN metiltransferasa).^{9,10}

La vinblastina se ha indicado en algunos esquemas de quimioterapia en leucemia mieloide aguda, en nuestro centro la hemos prescrito desde hace varios años como citorreductor en pacientes en tratamiento paliativo, por lo que realizamos un estudio retrospectivo para describir su efecto en pacientes con enfermedad en recaída-resistencia. El objetivo fue describir la respuesta a la administración de vinblastina en pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída-resistencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en pacientes con leucemia mieloide aguda atendidos en el Hospital Universitario de

la Universidad Autónoma de Nuevo León Dr José E. González, en Monterrey, de 2003 a 2010. Se seleccionó a los que recibieron vinblastina como tratamiento de segunda o tercera línea durante alguna etapa de su enfermedad. En todos los casos se trataba de pacientes que por alguna razón no estuvieron en condiciones para un trasplante o alguna otra terapia potencialmente eficaz y se utilizó a la vinblastina con fines únicamente paliativos. Se recabaron datos demográficos y clínicos, estudios de laboratorio y cifras de leucocitos, neutrófilos y blastos observados en la sangre periférica. Se describe la disminución absoluta y el porcentaje de disminución de células posterior a la administración de vinblastina hasta dos semanas posteriores o recibir una segunda dosis o algún otro tratamiento.

RESULTADOS

De 137 pacientes, 13 con leucemia mieloide aguda en etapa avanzada en recaída o resistencia, o ambas, al tratamiento habitual, recibieron vinblastina, de los que ocho eran de sexo masculino con mediana de edad de 41 años (Cuadro 1). Tres casos fueron de leucemias secundarias, 12 recibieron inducción a la remisión con citarabina y antraciclina, ocho obtuvieron RC, 2 RP y tres fueron resistentes. Se utilizó vinblastina a dosis de 6 mg/m². Monoterapia en cinco pacientes, con citarabina en cuatro pacientes, 6-mercaptopurina en tres, y etopósido en un paciente.

Primera dosis de vinblastina: durante la primera de semana de tratamiento se observó respuesta con disminución de leucocitos y blastos en sangre periférica en 6 (45%) pacientes (promedio de disminución 56%, 18.5 a 95.7). En la segunda semana de seguimiento 2 (15%) pacientes tuvieron respuesta y en 2 que ya había respuesta se observó mayor disminución de las células. La respuesta acumulada a las dos semanas fue de 61% (Cuadro 2).

Segunda dosis de vinblastina: en la primera semana hubo respuesta en 6 (66%) pacientes (promedio 82%, 58 a 99), 1 (11%) con respuesta en la segunda semana. La respuesta acumulada a las dos semanas fue de 77% (Cuadro 2).

Tercera dosis de vinblastina: sólo cinco pacientes recibieron la tercera dosis, de los que 3 (60%) tuvieron respuesta en la primera semana (83%, límites 63 y 98) (Cuadro 2).

La respuesta evaluada por la reducción de blastos circulantes de la vinblastina utilizada como monoterapia,

fue similar a la obtenida en las diferentes combinaciones de quimioterapia (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

La vinblastina es un fármaco derivado natural, que pertenece a la familia de los alcaloides de la vinca. Las dosis prescritas varían de 3.7 a 18.5 mg/m², con un intervalo de al menos siete días entre cada dosis, tiene una vida media de eliminación de 25 horas y se excreta 95% en heces, y menos de 1% sin metabolizar por la orina. Su principal metabolito es la deacetylvinblastina, con mayor actividad biológica.¹¹ Su principal mecanismo citotóxico para la célula, como todos los alcaloides de la vinca, es en los microtúbulos que forman el huso mitótico, produciendo arresto del ciclo celular en la metafase. Interfiere, además, con la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas al bloquear la utilización de ácido glutámico. Hace poco se describieron otros efectos en la síntesis de ADN y ARN, inhibición del proteosoma,¹² antiangiogénesis¹³ y disminución de la resistencia de las células a la quimioterapia.^{14,15,16} (Cuadro 3)

Existen reportes previos de prescripción de vinblastina en niños con leucemia monocítica aguda en recaída como monoterapia con respuestas de 60%.¹⁷ También existen tres estudios en leucemia mieloide aguda en recaída con un esquema denominado A-Triple-V, en el que se combina con citarabina, etopósido y vincristina, con respuestas de hasta 75%, e incluso con respuestas postrecaídas.^{18,19,20}

Nuestra experiencia con la monoterapia con vinblastina y en combinación fue alentadora, con respuestas en la mayoría de los pacientes con enfermedad multitratada en grados variables. Sobresalen dos casos: el de un paciente con recaída temprana que recibió dos esquemas de rescate (el segundo con gemtuzumab-ozogamicina), y un paciente con leucemia mieloide aguda secundaria resistente, con respuestas parciales importantes desde la primera dosis de vinblastina y con aplicaciones subsecuentes, que mejoraron notablemente aunque en forma temporal, la calidad de su vida. No se observaron efectos adversos importantes con la aplicación. Es importante que su costo sea accesible (11 dólares) y que su acción es rápida. Esto nos lleva a considerar que la actividad observada podría deberse, no necesariamente, a su acción principal en la mitosis, sino

Cuadro 1. Respuesta citorredutora a vinblastina como monoterapia y combinada.

| | Total | VB | Combinada |
|--------------------------|------------|--------------------------------|-----------|
| Pacientes | 13 | 5 | 8 |
| Sexo M/F | 8/5 | 4/1 | 4/4 |
| Mediana edad (rango) | 33 (16-69) | 35 | 33 |
| Tipo de LMA 1/2 | 10/3 | 4/1 | 6/2 |
| Dosis (N) | | Respuesta a vinblastina | |
| Primera (13) | 8(61%) | 3(60%) | 5(62%) |
| Segunda (9) | 7(77%) | 3(100%) | 4(66%) |
| Tercera (5) | 3(60%) | 1(50%) | 2(66%) |
| Sobrevida post VB (días) | 71 | 68 | 72 |

Cuadro 2. Efecto citorredutor de vinblastina

| Respuesta a vinblastina | | % de disminución de blastos (rango) | | |
|-------------------------|-----------|-------------------------------------|-----------|-------------|
| Vinblastina (n) | Respuesta | 1er semana | Respuesta | 2da semana |
| Primer dosis (13) | 6(46%) | 56%(18-95%) | 2(15%) | 47%(38-56%) |
| Segunda dosis (9) | 6(66%) | 82%(58-99%) | 1(11%) | 48% |
| Tercer dosis (5) | 3(60%) | 83%(63-98%) | 0 | - |

Cuadro 3. Mecanismos antitumorales de vinblastina

| Mecanismos de acción "nuevos" de la vinblastina | | |
|---|--|------------|
| Mecanismo | Comentario | Referencia |
| Antiangiogenesis | Inhibición de la proliferación endotelial, quimiotaxis y extensión de la fibonectina | 13 |
| Inhibición del proteosoma | Inhibe la actividad peptidasa y proteolítica | 12 |
| Depalmitoilación de la tubulina | La palmitoilación localiza a las proteínas de membrana en las regiones especializadas para la señalización celular | 20 |
| Apoptosis | Mediada por inhibición de Bcl-2 | 14 |
| | Independiente de fase de ciclo cuando existe inhibición de cinasas reguladas por señalización extracelular | 15 |
| | Aumenta el efecto mediado por inhibidores de cinasa dependientes de ciclina | 16 |

a otros efectos recientemente descritos para la vinblastina, lo que indica que este medicamento requiere mayor atención a la luz de nuevos conocimientos de química y biología molecular. La vinblastina podría encontrar un lugar para su indicación en esquemas de primera línea o en combinaciones para enfermos con leucemia mieloide aguda y enfermedad resistente.

CONCLUSIÓN

La vinblastina reduce rápidamente los blastos circulantes; esta respuesta fue constante con las aplicaciones subsecuentes de vinblastina, el tiempo de respuesta fue de una semana. La vinblastina induce respuesta parcial en pacientes con leucemia mieloide aguda con enfermedad resistente o en recaída y resistente a diversos tratamientos.

REFERENCIAS

1. Deschler B, Lübbert M. Acute Myeloid Leukemia: epidemiology and oncology. *Cancer* 2006;107(9):2099-2107.
2. Harry P. Prognostic factors in elderly patients with AML and the implications for treatment. *Hematology* 2007;420-428.
3. Crespo E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematol Mex* 2010;11(Supl. 1):37-39.
4. Buitrón-Santiago N, Arteaga-Ortiz L, Rosas-López A, Aguayo A, López-Karpovitch X, Crespo-Solís E. Acute myeloid leukemia in adults: experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán from 2003 to 2008. *Rev Invest Clin* 2010; 62(2):100-108.
5. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259.
6. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1235-1248.
7. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology* 2009;396-405.
8. Feldman EJ, Lancet J, Kolitz JE, Ritchie E, et al. Phase I Study of a Liposomal Carrier (CPX-351) Containing a Synergistic, Fixed Molar Ratio of Cytarabine (Ara-C) and Daunorubicin (DNR) in Advanced Leukemias. *Blood* 2008;112 (Abstract no. 2984).
9. Zhu, et al. Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights. *Journal of Hematology & Oncology* 2010;3:17.
10. García-Manero G, et al. Final Report of a Phase II Trial of Vorinostat with Idarubicin and Cytarabine for Patients with Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011;615(Abstract 763).
11. Owellen RJ, Hartke CA, Hains FO. Pharmacokinetics and Metabolism of Vinblastine in Humans. *Cancer Research* 1977;37:2597-2602.
12. Piccinini M, Tazartes O, Mezzatesta C, et al. Proteasomes are a target of the anti-tumour drug vinblastine. *Biochem J* 2001;356:835-841.
13. Vacca A, Lurlaro M, Ribatti D, et al. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of Vinblastine. *Blood* 1999;94(12):4143-4155.
14. Salerni BL, Bates DJ, Albershardt TC, et al. Vinblastine induces acute, cell cycle phase-independent apoptosis in some leukemias and lymphomas and can induce acute apoptosis in others when Mcl-1 is suppressed. *Mol Cancer Ther* 9(4); 791-802.
15. Stadheim TA, Xiao H, Eastman A. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase (erk) mediates cell cycle phase inde-

- pendent apoptosis in vinblastine-treated ML-1 cells 1. *Cancer Research* 2001;61:1533-1540.
16. Darcy JP, Bethany BL, Salerni CHH. Vinblastine sensitizes leukemia cells to cyclin-dependent kinase inhibitors, inducing acute cell cycle phase-independent apoptosis. *Cancer Biology & Therapy* 2011;12(4):314-325.
 17. Geiser CF, Mitus JW. Acute monocytic leukemia in children and its response to vinblastine. *Cancer Chemother Rep* 1975;59(2 Pt 1):385-388.
 18. Müller MR, Sauter C, Erni J, Martz G. Influence of a new relapse treatment for acute myeloid leukemia (AML) on in vitro granulopoiesis. *Anticancer Res* 1983; 3(2):127-131.
 19. Asou N, Suzushima H, Hamasaki N. "AB-Triple V" therapy of relapsed or refractory acute myelogenous leukemia. *Rinsho Ketsueki*. 1989;30(2):169-174.
 20. Sauter C, Fehr J, Frick P, et al. Acute Myelogenous Leukemia: Successful Treatment of Relapse with Cytosine Arabinoside, VP 16-213, Vincristine and Vinblastine (A-Triple-V). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982;18(8):733-731.
 21. Caron JM, Herwood M. Vinblastine, a chemotherapeutic drug, inhibits palmitoylation of tubulin in human leukemic lymphocytes. *Chemotherapy* 2007;53:51-58.

XXXIV | LIII
WORLD CONGRESS | CONGRESO INTERNACIONAL
INTERNATIONAL SOCIETY OF HEMATOLOGY | AGRUPACIÓN MEXICANA PARA EL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGÍA



C a n c ú n · M é x i c o
A p r i l 2 5 - 2 8 , 2 0 1 2