

Midostaurin en combinación de quimioterapia como tratamiento de leucemia mieloblástica aguda con mutación FTL3, a propósito de un caso

TEJEDOR TEJADA E¹, MARTÍNEZ VELASCO E¹, JURADO HERRERA S², GÓMEZ NUÑEZ MR²

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Hematología

Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería (España)

Fecha de recepción: 24/01/2021 - Fecha de aceptación: 19/02/2021

RESUMEN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea caracterizada por el crecimiento descontrolado de precursores mieloides indiferenciados que provoca un fallo medular. Según datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) se estima una incidencia anual de 4,2 por cada 100.000 habitantes. El porcentaje de incidencia en menores de 20 años es 5,1% y en personas entre 65-84 años, es 46,5%. La tasa de supervivencia a 5 años varía en función de la edad de los pacientes, siendo en menores de 20 del 67% y en mayores a dicha edad disminuye al

25%. La leucemia mieloide aguda representa el 40% del total de leucemias y la mediana de edad de los pacientes es 65 años. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son: traslocación (8;21), inversión cromosoma 16, traslocación (16;16), trisomía del cromosoma 8, deleciones en los cromosomas 5 y 7, y mutación en el gen FLT3 (13q12), la cual está presente en el 30% de los nuevos diagnósticos. El tratamiento estándar de quimioterapia sigue basándose en el esquema intensivo 3+7 que consiste en citarabina con antraciclinas. El objetivo de las nuevas terapias en LMA es el tratamiento dirigido debido a los avances en el diagnóstico y la tipificación.

Palabras clave: **Midostaurin, leucemia mieloide aguda, tratamiento personalizado.**

Midostaurin in combination with chemotherapy as a treatment for acute myeloblastic leukemia with FTL3 mutation, a case report

SUMMARY

Acute myeloblastic leukemia (AML) is a heterogeneous disease characterized by uncontrolled growth of undifferentiated myeloid precursors leading to bone marrow failure. According to data from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, the annual incidence is estimated at 4.2 per 100,000

population. The incidence rate in children under 20 years of age is 5.1% and in people between 65-84 years of age, it is 46.5%. The 5-year survival rate varies according to the age of the patients, being 67% in those under 20 years of age and 25% in those older than 20 years of age. Acute myeloid leukemia represents 40% of all leukemias and the

median age of the patients is 65 years. The most frequent cytogenetic alterations are: translocation (8;21), inversion of chromosome 16, translocation (16;16), trisomy of chromosome 8 and deletions in chromosomes 5 and 7, mutation in the FLT3 gene (13q12), which is present in 30% of new diagnoses. Standard chemotherapy treatment is still based on the intensive 3+7 scheme consisting of cytarabine with anthracyclines. The focus of new therapies in AML is targeted therapy due to advances in diagnosis and typing.

Key words: **Midostaurin, acute myeloid leukemia, personalized treatment.**

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una forma de cáncer que se caracteriza por la infiltración de la médula ósea, la sangre y otros tejidos por células proliferativas, clonales, anormalmente diferenciadas y ocasionalmente poco diferenciadas del sistema hematopoyético. Es la leucemia aguda más frecuente del adulto, (80% de las leucemias agudas) con una mediana de edad al diagnóstico de 68 años. Según datos del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) se estima una incidencia anual de 4,2 por cada 100.000 habitantes. El porcentaje de incidencia en menores de 20 años es 5,1% y en personas entre 65-84 años, es 46,5%¹. La tasa de supervivencia a 5 años varía en función de la edad de los pacientes, siendo en menores de 20 del 67% y en mayores a dicha edad disminuye al 25%. Algunos factores que contribuyen a desarrollar LMA en el adulto: tabaquismo, exposición a radiación, el benceno, la anemia de Fanconi, el síndrome de Shwachman, y el síndrome de Down². La principal clínica que caracteriza esta patología es la fiebre, cansancio, facilidad de hemorragias. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son: traslocación (8;21), inversión cromosoma 16, traslocación (16;16), trisomía del cromosoma 8 y deleciones en los cromosomas 5 y 7, mutación en el gen FLT3 (13q12), la cual está presente en el 30% de los nuevos diagnósticos. El tratamiento estándar de quimioterapia sigue basándose en el esquema intensivo de inducción 3+7 que consiste en citarabina 200 mg/m² con antraciclinas (idarrubicina 1 mg/m² o daunorrubicina 60 mg/m²), seguido de una consolidación con citarabina y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) dependiendo del estado del paciente y del grupo de riesgo. El objetivo de las nuevas terapias en LMA es el tratamiento dirigido debido a los avances en el diagnóstico y la tipificación. Recientemente la Agencia Europea del Medicamento aprobó midostaurin para el tratamiento LMA con la mutación FLT3, fue evaluado en el ensayo RATIFY en combinación con quimioterapia (QT) mostró un aumento de la supervivencia global frente a QT más placebo³. A pesar de ello existe una clara necesidad de nuevos tratamientos,

con terapias dirigidas frente a las nuevas dianas moleculares que mejoren los resultados ofrecidos por la quimioterapia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

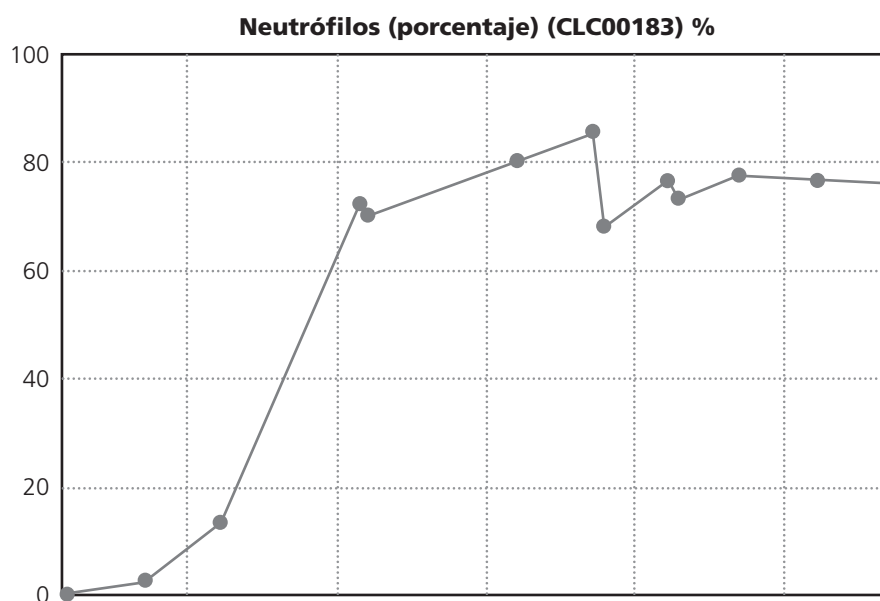
Paciente de 56 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que acudió al servicio de Urgencias por presentar astenia, molestias bucales y anorexia. En analítica de control se objetiva leucocitosis ($202,720 \times 10^3/\mu\text{L}$) y bicitopenia (plaquetas $51.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ y glóbulos rojos $1.9 \times 10^6/\mu\text{L}$). Se ingresó en la planta de hospitalización de Hematología para estudio de hemopatía aguda.

Se realizó una biopsia de médula ósea para completar su estudio e inició un tratamiento citoreductor (ciclofosfamida), cuyo objetivo es disminuir el recuento leucocitario hasta disponer de un diagnóstico claro y empezar un tratamiento específico. Se diagnosticó a la paciente de LMA con mutación FLT3.

Al paciente se le administró el esquema intensivo de quimioterapia de inducción de primera línea según PETHEMA (Programa Español de Tratamientos Hematológicos)⁶: citarabina 200 mg/m² (7 días) + daunorrubicina 60 mg/m² (3 días). El esquema 3+7 consigue respuestas completas en el 70-80% de los pacientes, por lo que se mantiene como esquema estándar⁴. Además de esquema de QT se decidió combinar con midostaurin 50 mg/12h los días 8-21 del ciclo, debido a la mutación en el gen FLT3. Midostaurin inhibe la transducción de señales del receptor FLT3 e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3.

La paciente desarrolló pancitopenia severa debido a la proliferación de la serie blanca no madura. Con respecto a la alteración de la serie blanca, un aspecto muy importante a tener en cuenta es que se debe administrar antibioticoterapia de amplio espectro y antifúngicos en profilaxis de infecciones, y en este caso fue necesario factores de estimuladores de granulocitos como tratamiento de neutropenia febril Figura 1. Además de otras medidas como uricolítics (rasburicasa), antieméticos, abundante hidratación para evitar síntomas asociados a la lisis tumoral según protocolo Programa Español Tratamiento Hematológico⁵.

Figura 1. Recuento de neutrófilos tras la administración de factor estimulador de granulocitos



La paciente hasta el momento estaba en tratamiento domiciliario con enalapril y alprazolam. Se evaluó las posibles interacciones mediante micromedex[®] y Uptodate interacciones[®], se recomendó la sustitución del ansiolítico en el caso que lo necesitara por lorazepam por su posible interacción con antifúngicos.

La paciente toleró bien el tratamiento de inducción y mostró una recuperación en el recuento con <5% de blastos, considerando como respuesta completa. Posteriormente recibió la terapia de consolidación con citarabina 3 g/m² en combinación midostaurin.

CONCLUSIÓN

El tratamiento combinado de midostaurin con los esquemas

convencionales de quimioterapia de inducción y de consolidación ha demostrado ser eficaz, siendo una opción de tratamiento en pacientes entre 18-60 años de edad con LMA de nuevo diagnóstico que presenten mutación FLT3. Aunque existe todavía cierta incertidumbre en el subgrupo de pacientes mayores ya que el empleo de midostaurin en mayores de 60 años no ha sido estudiado. En aquellos pacientes con un estado general adecuado sin comorbilidades significativas y aptos para recibir quimioterapia el tratamiento con midostaurin podría valorarse de forma individualizada.

Aún son necesarios nuevos estudios para verificar la eficacia de midostaurin en el subgrupo de pacientes de edad superior a los 60 años, así como papel en el mantenimiento.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Epidemiology and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute: Disponible en: <http://seer.cancer.gov/>.
2. de Lima MC, da Silva DB, Freund AP, Dacoregio JS, Costa Tel J, Costa I, Faraco D, Silva ML. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)*. 2016 May-Jun;92(3):283-9. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.08.008. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26850325.
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurina más quimioterapia para la leucemia mieloide aguda con una mutación FLT3. *N Engl J Med*. (2017) 377(5):454-64. 10.1056/NEJMoa1614359.
4. Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006;107:4011-4020.
5. J. Fortún. Principal infections in the oncology patient: practical treatment. 2004. Anales Sistema Sanitario de Navarra. vol.27 supl.3 Pamplona.
6. Aztaza G, Campoy D, Ene G, Marcos P, Montesinos P, et al. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 7ª Edición. Programa Español de Tratamientos en Hematología (PETHEMA). 2017. Pág: 56-57.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.