

Congreso ACHO, 2014, Cali

Síndrome mieloproliferativo (Vertovsek)

1. Nueva mutación de CALR (Calreticulina, proteína importante en el “folding” y manejo de calcio), es importante en ET y PMF (no en PV).
2. Hay varios sitios de mutación de la CALR que todos tienen como resultado que crean una nueva C-terminal
3. La mCALR también activa la vía JAK/STAT
4. Con mCALR son 3 las mutaciones conductoras que caracterizan las enfermedades mieloproliferativas: JAK/STAT, MPL son las otras dos.
5. El síndrome ET mCALR+ es más frecuente en jóvenes, varones, altas plaquetas, bajo hematocrito, menor riesgo de transformación leucémica, menor riesgo de trombosis que otros pacientes con ET.
6. Además de los genes conductores, hay otros 4 genes que nos permiten establecer el pronóstico: AXL1, EZH2, SRSF2 y IDH1/2. Cualquier anomalía en alguno de ellos aumenta el riesgo de transformación leucémica. Mientras más anomalías, más riesgo de transformación leucémica (pues puede sobremontarse, a diferencia de los genes conductores que son mutuamente excluyentes).
  - a. Se ha creado el concepto de riesgo basado en el “índice pronóstico molecular”
  - b. No es de uso rutinario, ni siquiera en países avanzados
  - c. Su utilidad potencial inmediata está en que puede ayudar a recomendar trasplante a un paciente joven con un IPSS de bajo riesgo por variables clínicas que sea de alto riesgo molecular.
7. Lo ideal es integrar aspectos moleculares a la evaluación de riesgo. Esto se hizo, en parte, con un nuevo sistema de clasificación de riesgo que tiene en cuenta los drivers (JAK/MPL/Triple Negativo), y los aspectos clínicos; con validación usando del COMFORT-2 (no importa el perfil molecular para la probabilidad de respuesta a Ruxolitinib... eso entendí).
8. Inhibición de JAK2 en PV
  - a. Se está explorando la utilidad de Ruxolitinib en pacientes con PV, especialmente los refractarios a hidroxiúrea (siguen requiriendo muchas flebotomías, a pesar de dosis no aumentables de hidroxiúrea). Los pacientes con resistencia a hidroxiúrea progresan a MF y leucemia con mayor probabilidad. Las alternativas usuales han sido interferón, peg-IFN (ambos difíciles de dar por años), P32 y busulfán (pero el busulfán aumenta en forma importante el riesgo de leucemia).
  - b. Un estudio fase 2 con 34 pacientes con PV refractaria o intolerante a hidroxiúrea obtuvieron una respuesta del 97%, con respuesta completa (definida como pérdida de la esplenomegalia, hemograma normal y no necesidad de flebotomía) en 60%.
  - c. RESPONSE es un estudio fase 3 en pacientes con PV que persisten dependientes de flebotomía o con esplenomegalia a pesar de hidroxiúrea, o son intolerantes a la hidroxiúrea. Se aleatorizaron a Ruxolitinib o Mejor Terapia de soporte por 32 semanas, con permiso al cruce a Ruxolitinib si no hay respuesta. Se obtuvo una excelente

respuesta con un control duradero de la enfermedad en la inmensa mayoría de los pacientes, con flebotomías ocasionales en 20% de los pacientes tratados con Ruxolitinib (comparados con 62% en BSC), con más de 3 flebotomías en 2.8% en los pacientes en Ruxolitinib. Además, se sugiere una disminución en los eventos tromboembólicos. Se concluye que el Ruxolitinib es una opción para tratamiento post hidroxiúrea.

#### 9. Trasplante en MF

- a. Menos de 10% de los pacientes con MF reciben AlloHSCT (es difícil encontrar pacientes jóvenes con MF).
- b. Con RIC se ha logrado aumentar la edad para alo trasplante hasta 75.
- c. Cómo integrar la inhibición de JAK2 en trasplante de MF.
  - i. Consideraciones: El desempeño y el tamaño del bazo son factores pronósticos para alloHSCT, y el Ruxolitinib impacta en ambos.
  - ii. Sin embargo, el Ruxolitinib no se puede suspender pues los síntomas regresan a los 7-10 días.
  - iii. Pequeño estudio fase 2 dieron Ruxolitinib por 3 meses hasta justo antes del alloHSCT. No hubo interferencia con el engraftment ni con la reconstitución inmunológica. Hay la sugerencia de que los pacientes que obtuvieron respuesta al Ruxolitinib tuvieron una mejor OS post alloHSCT.
  - iv. Hay otro estudio en el que se está explorando la administración de Ruxolitinib por 6 meses a pacientes con MF que no son candidatos a trasplante inicial, para ver si se convierten en trasplantables.
  - v. El conferencista cree que si se va a realizar AlloHSCT, este debe ser realizado cuando se obtenga la MEJOR respuesta al Ruxolitinib. No se debe esperar a que falle. Propone el siguiente algoritmo: Bajo Riesgo: tratar con iJACK2, Riesgos intermedios y altos: tratar con Ruxolitinib hasta mejor respuesta, seguido por AlloHSCT.

#### Mieloma Múltiple (S. Giralt)

1. Generalidades de mieloma. Esencialmente, el MM es un conjunto de enfermedades con anormalidades citogenéticas características que no cambian el tratamiento, que tiene 3 fases: inducción, consolidación y mantenimiento.
2. INDUCCIÓN
  - a. Hay evidencia de que la mejor estrategia de inducción es con Bortezomib (Cavo), pues incrementa el PFS (y OS si se hace pool de resultados de varios estudios)
  - b. Cómo valorar el pronóstico en pacientes trasplantables en la era del Bortezomib?
    - i. Se han identificado factores de buen pronóstico: 1. CR luego de ciclo 4 de Bortezomib, 2. Ausencia de del 17p, 3. Ausencia del t(4;14) y 4. No haber iniciado con estadio 3 al diagnóstico.
      1. Más o menos la mitad de los pacientes tienen 1 factor adverso, y tienen un OS estimada post autoHSCT de aprox.

50%. Los pacientes con 3 factores adversos (8%) tienen una PFS estimada de 2-3 años. Para ellos, se recomienda alloHSCT.

- ii. Pregunta: Con Bortezomib + Lenalidomida + Dexametasona se obtiene 25 de CR, se deben trasplantar?

### 3. CONSOLIDACIÓN

- a. La consolidación con autoHSCT sigue siendo mejor que otras estrategias basados en el estudio italiano que realizó inducción con Lenalidomida y luego aleatorizó los pacientes a MPR o AutoHSCT, y luego aleatorizó cada subgrupo a mantenimiento vs no mantenimiento.
  - i. Los resultados iniciales muestran que el la tasa de EFS de los pacientes que estuvieron en el brazo de autoHSCT fue mejor.
  - ii. El problema de este estudio es que los pacientes no recibieron inducción con Bortezomib.
- b. La evidencia indica que 2 trasplantes son mejor que uno, y que no hay beneficio de la combinación Auto-Allo HSCT en pacientes con riesgo estándar.

### 4. MANTENIMIENTO

- a. Hay evidencia de que la Lenalidomida de mantenimiento post trasplante incrementa el PFS y el OS (en el estudio norteamericano, al menos).
- b. Posiblemente la Talidomida tendría el mismo efecto, pero no es administrable a las dosis activas por largo tiempo por su toxicidad.
- c. En qué pacientes NO practicar mantenimiento con Lenalidomida? El expositor considera que la lenalidomida de mantenimiento puede ser omitida en pacientes que presenten con estadio 1, obtengan CR en la inducción (que se mantenga post autoHSCT).
- d. La dosis de lenalidomida de mantenimiento es de 5-10 mg (como inmunomodulador), y no con efecto citostático (25 mg).