

Revisión del tratamiento con gemtuzumab ozogamicin a propósito de 3 casos clínicos

Sr. Director:

El gemtuzumab ozogamicin (GO) es un anticuerpo CD33 humanizado unido al antibiótico antitumoral calicheamicina. El anti-

geno CD33 se expresa en las células mieloides normales (precursores mieloides, granulocitos, monocitos), pero está ausente en las células linfoides, células madre pluripotenciales y células no hematopoyéticas. Entre un 80-90% de los blastos de las leucemias mieloides agudas expresa el antígeno CD33, por ello es una excelente diana en la terapia con anticuerpos¹.

La indicación autorizada para su utilización es en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) CD33+, en primera recaída, con 60 años o más, y que no son candidatos a otros tratamientos quimioterápicos. La dosis recomendada es de 9 mg/m², perfundidos durante un período de 2 h. Se recomienda la administración de 2 dosis en un intervalo de 14 días¹.

El GO se utiliza también en terapia de combinación en pacientes con LMA refractaria o en recaída, bajo autorización de uso compasivo².

Se presentan 3 casos clínicos:

A. Varón de 27 años, que en abril de 2005 acude a urgencias. El mielograma realizado mostró infiltración difusa por elementos inmaduros de carácter blástico. El inmunofenotipo de la médula ósea (MO) fue población blástica mieloide CD33+ y con marcador anómalo linfóide CD7+ débil.

Con el diagnóstico de LMA M1 se inició tratamiento de quimioterapia según esquema IdICE (idarrubicina 12 mg/m² intravenosa [i.v.] días 1, 3, 5 administrada en 30 min [3 dosis]; citarabina 500 mg/m² i.v. en 2 h cada 12 h los días 1, 3, 5, 7 [8 dosis]; VP-16 100 mg/m² i.v. días 1, 2, 3 en 1 h [3 dosis]) del Grupo Cooperativo de Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (CETLAM).

Tras los ciclos de inducción se alcanzó la remisión completa. Al ser un paciente de riesgo elevado y no disponer de hermano HLA idéntico, se propuso tratamiento de consolidación con GO 5 mg (en el pre y postrasplante autólogo de sangre periférica [TASP]), para ello se necesitó la autorización como uso compasivo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED).

A los 5 meses del diagnóstico se programó la aféresis de precursores hematopoyéticos en sangre periférica. El acondicionamiento del TASP se realizó según el esquema terapéutico BuCy4 (busulfán 1 mg/kg cada 6 h vía oral durante 4 días; ciclofosfamida 60 mg/kg/día i.v. durante 2 días). A los 3 meses post-TASP, y ya recuperado de las cifras hematopoyéticas, se perfundió sin complicaciones la segunda dosis de GO 5 mg. El seguimiento clínico-analítico realizado a los 18 meses objetivó una remisión completa y un excelente estado general del paciente.

B. Paciente de 16 años, que ingresó en septiembre de 2005 para estudio de anemia y trombocitopenia. Con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL) común con hiperdiploidia, se inició a los pocos días el primer ciclo de tratamiento quimioterápico según el esquema LAL del Programa Español para el Tratamiento de las Hematopatías Malignas.

A los 3 meses ingresó otra vez después de haber recibido el segundo ciclo de consolidación, debido a la presencia de mielema en sangre periférica, blastos y núcleos de megacariocitos. Con el diagnóstico de LMA M7, se inició tratamiento quimioterápico según protocolo del CETLAM, con un primer ciclo de inducción según esquema IdICE. Tras este primer ciclo se obtuvo una remisión completa, y se continuó con el tratamiento de consolidación.

Los controles con mielograma mostraron, por citología, una remisión completa, pero el estudio inmunofenotípico detectó enfermedad mínima residual con marcadores mieloides que suponían el 0,47%. Al no disponer de hermanos HLA idénticos se decidió la realización de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

A los 7 meses, tras haber conseguido la autorización de la AGEMED para la utilización del GO 5 mg como uso compasivo, se llevó a cabo el tratamiento sin incidencias destacables. Dos meses más tarde se realizó el TASP con acondicionamiento esquema BuCy4 y profilaxis del sistema nervioso central. A los 3 meses ingresó para la administración de la consolidación con GO 5 mg. En este momento los estudios moleculares de enfermedad mínima residual eran negativos. A los 14 meses del diagnóstico inicial, se le practicaron nuevos estudios que demostraron una recaída. Con diagnóstico de leucemia bifenotípica aguda, se inició un nuevo esquema de tratamiento.

- C. Paciente de 42 años, que en agosto de 2006 es remitido a este hospital para el tratamiento de una LMA con infiltración blástica del 70% en MO.

A los 3 días se inició tratamiento quimioterápico de inducción esquema IdICE según protocolo del grupo CETLAM, con posterior tratamiento de consolidación.

A los 5 meses del diagnóstico, tras haber conseguido la autorización de la AGEMED para la utilización del GO 5 mg como uso compasivo, se llevó a cabo la administración, sin incidencias destacables, como tratamiento previo a un TASP, debido a la ausencia de un donante HLA idéntico. A los 7 meses se le diagnosticó una recidiva de la leucemia iniciándose en ese momento tratamiento de rescate, y no se administró la segunda dosis de GO.

Discusión

Ensayos clínicos (EC) en fase II demostraron que el uso del GO en 2 dosis únicas de 9 mg/m², administradas con un intervalo de 14 días, producía la completa remisión de aproximadamente el 30% de los pacientes en recaída de la LMA con menor toxicidad. Basándose en estos resultados, el gemtuzumab fue aprobado por la FDA en mayo del 2000 para el tratamiento de pacientes mayores de 60 años en recaída de la LMA³.

Otro estudio confirmó que GO es clínicamente activo en niños con LMA CD33+ refractaria o en recaída. En monoterapia indu-

jo una tasa de respuesta del 25-30%, similar a lo observado en adultos⁴. En un EC reciente, se combinó GO con un régimen quimioterápico intenso como primera línea de tratamiento para la LMA en 72 pacientes de 17 a 59 años⁵.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con GO son: fiebre (82%), náuseas (68%), trombocitopenia (50%), leucopenia (47%), diarrea (32%), disnea (26%), sepsis (26%), alteraciones de las pruebas hepáticas (24%) e hipotensión (20%)¹. Cuando se administra GO en monoterapia a dosis de 9 mg/m² se produce enfermedad hepática venooclusiva en aproximadamente el 5% de los pacientes, especialmente cuando la administración se realiza en un intervalo cercano a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Otro estudio sugirió que la incidencia aumentaba cuando el trasplante se llevaba a cabo antes de los 3 meses y medio después de la administración de GO. Hay estudios que han demostrado que la administración de dosis menores de GO (6 o 7,5 mg/m²) o dosis fraccionadas (3 mg/m²), son igualmente efectivas y mejor toleradas que las de 9 mg/m². Se están ensayando combinaciones de GO con regímenes quimioterápicos de inducción o en terapia posremisión que parecen prometedoras⁶⁻⁹.

En otro estudio realizado, GO demostró un potencial efecto como componente de los regímenes de inducción o consolidación en adultos y niños, y fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes¹⁰.

De los 3 casos estudiados, solamente 1 paciente terminó el tratamiento con éxito. Sería necesario utilizar GO en un mayor número de pacientes con la indicación de uso compasivo para comprobar la eficacia del medicamento.

E. Fernández Cañabate^a, M. Longoni Merino^a,
C. Estany Raluy^b y R. Pla Poblador^a

^aServicio de Farmacia. Hospital Mútua de Terrassa.
Barcelona. España.

^bServicio de Oncohematología. Hospital Mútua de Terrassa.
Barcelona. España.

Bibliografía

1. Drug Evaluation Monograph (Gemtuzumab Ozogamicin). Drugdex a System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.121. Englewood. Colorado (expires 9/2007).
2. Alvarado Y, Tsimberidou A, Kantarjian H, Cortés J, García-Manero G, Faderl S, et al. Pilot study of mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;51:78-90.
3. Van der Velden VHJ, Van Dongen JJM. Effectiveness of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) treatment: cellular and systemic determinants. *EJHP Science*. 2006;12:118-22.
4. Brethon B, Auvrignon A, Galambus C, Yakouben K, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Efficacy and tolerability of gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33 monoclonal antibody, CMA-676, Mylotarg®) in children with relapsed/refractory myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2006;6:172.
5. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin JAL, Clark RE, Rohatiner A, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2003;102:4277-83.

6. Stasi R, Evangelista ML, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:49-60.
 7. Taksin AL, Legran O, Raffoux E, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia.* 2007;21:66-71.
 8. Zwaan CM, Reinhardt D, Corbacioglu S, van Wering ER, Böklerink JPM, Tissing WJE, et al. Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood.* 2003;101:3868-71.
 9. Arceci RJ, Sande J, Lange B, Shannon K, Franklin J, Hutchinson R, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood.* 2005;106:1183-8.
 10. Eom KS, Kim HJ, Min WS, Lee S, Min CK, Cho BS, et al. Gemtuzumab ozogamicin in combination with attenuated doses of standard induction chemotherapy can successfully induce complete remission without increasing toxicity in patients with acute myeloid leukemia aged 55 or older. *Eur J Haematol.* 2007;79:398-404.
-