

ORIGINALES

Efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con mielofibrosis: serie de casos del programa de uso compasivo español

I. Castillo^{1*}, M^a A. Ojea², C. Boqué³, A. Asensio⁴, M^a M. Hermosilla⁵, M. Blanes¹
en representación del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis⁵

¹Hospital General de Elda, Alicante. ²Hospital de León, León. ³Institut Català d'Oncologia, Bellvitge.

⁴Hospital San Jorge, Huesca. ⁵Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España.

⁵ El resto de los participantes del Grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis se listan en el Apéndice

Resumen

Objetivo: La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) caracterizada por la proliferación clonal de la célula germinal hematopoyética multipotente, fibrosis y angiogénesis de la médula ósea, y con hematopoyesis extramedular. Lenalidomida es un agente inmunomodulador y antiangiogénico, que ha mostrado beneficio clínico en pacientes con MF en diversos ensayos clínicos de fase II. En el presente trabajo presentamos los resultados de la evaluación retrospectiva de una serie de 32 pacientes diagnosticados de MF que recibieron tratamiento con lenalidomida dentro de un programa de uso compasivo en hospitales españoles. **Método:** Estudio multicéntrico, retrospectivo de una serie de casos de MF en tratamiento compasivo con lenalidomida.

Resultados: Se recogió información de 32 pacientes con MF que habían sido tratados con lenalidomida en 17 hospitales españoles. La mediana de edad fue de 68 años (extremos, 50-83), el 72% eran varones. Veintiséis (81%) pacientes presentaban un riesgo intermedio-alto según la puntuación pronóstica de Dupriez. La dosis de lenalidomida programada fue en 16 pacientes de 10 mg/día durante 21 días en ciclos de 28 días; el resto de los pacientes recibió dosis inferiores u otros esquemas. Se dispuso de la evaluación de respuesta en 29 de los 32 pacientes. Dos pacientes presentaron respuesta clínico-hematológica completa y 14 presentaron respuesta parcial. Los acontecimientos adversos más frecuentemente observados fueron neutropenia (56%), trombocitopenia (50%), y anemia (40%).

Conclusiones: El tratamiento continuado con lenalidomida es activo en pacientes con MF fuertemente pretratados. La mielo-

Effectiveness and safety of lenalidomide in myelofibrosis patients: a case series from the Spanish compassionate use program

Abstract

Objective: Myelofibrosis (MF) is a chronic myeloproliferative neoplasm (CMPN) characterized by clonal proliferation of the pluripotent hematopoietic germinal cell, fibrosis, and bone marrow angiogenesis, and with extra medullary hematopoiesis. Lenalidomide is an immunomodulatory and antiangiogenic agent that has shown clinical benefit in MF patients in several phase II clinical trials. In this work, we present the results of the retrospective assessment of a series of 32 patients diagnosed with MF that received treatment with lenalidomide within the Spanish program of hospital compassionate use.

Method: Multicenter, retrospective study of a case series of MF patients receiving compassionate treatment with lenalidomide.

Results: We gathered information on 32 MF patients that were treated with lenalidomide at 17 Spanish hospitals. The mean age was 68 years (range, 50-83), 72% males. Twenty-six (81%) patients had intermediate-high risk according to Dupriez's prognostic score. In 16 patients, the daily dose scheduled was 10 mg/day for 21 days in 28-day cycles; the remaining patients received lower doses or other regimens. In 29 out of 32 patients, response assessment was available. Two patients had complete clinical and hematologic response and 14 had partial response. The most common adverse events observed were neutropenia (56%), thrombocytopenia (50%), and anemia (40%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: icastillovalero@hotmail.es (I. Castillo Valero).

supresión que provoca la lenalidomida y otras toxicidades asociadas son manejables con ajustes de dosis.

PALABRAS CLAVE

Mielofibrosis; Uso compasivo; Neoplasias mieloproliferativas; Lenalidomida

Farm Hosp. 2013;37(2):135-142

Introducción

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc) caracterizada por la proliferación clonal de la célula germinal hematopoyética multipotente y que resulta en una intensa fibrosis, osteoesclerosis y angiogénesis de la médula ósea (MO). Estos procesos parecen estar mediados por niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, fibrogénicas y angiogénicas¹. La sintomatología clínica de la MF incluye anemia progresiva, esplenomegalia y síntomas constitucionales. Hasta en el 25% de los pacientes la MF puede desarrollarse de novo (primaria), mientras que en el resto de los pacientes aparece en el transcurso de otros desórdenes mieloproliferativos crónicos más benignos, como la trombocitemia esencial (TE) o la policitemia vera (PV)^{2;3}. Debido a que aproximadamente el 60% de los pacientes con MF presentan la mutación V617F en el gen *JAK2* en la célula germinal hematopoyética, este dato molecular se ha incorporado a los criterios diagnósticos de la MF de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁴. Otras mutaciones notificadas en pacientes con MF se encuentran en los genes *MPL* y *TET2*⁵.

En la MF se altera profundamente la hematopoyesis y el microambiente medular, y en el curso evolutivo puede suceder una transformación leucémica, aunque este fenómeno es infrecuente (8%-23%)¹. Las causas de muerte más comunes son la aparición de hemorragias, infecciones y el desarrollo de leucemia aguda¹. Se trata de la NMPc de peor pronóstico, con una mediana de supervivencia no uniforme, que se sitúa entre los 27 meses y los 11,3 años en función de la presencia de diferentes factores de riesgo⁶⁻⁸. Entre los factores que afectan a la supervivencia y que se han incluido en los sistemas de puntuación pronóstica se encuentran la edad, la presencia de anemia, el recuento de leucocitos, la proporción de blastos en sangre periférica y la presencia de síntomas constitucionales en el momento del diagnóstico⁷. Otros factores recientemente descritos que pueden afectar al pronóstico son el requerimiento transfusional, la presencia de trombocitopenia y ciertas anomalías citogenéticas⁹⁻¹².

El trasplante de progenitores hematopoyéticos es la única modalidad de tratamiento que puede ser curativa, sin embargo se asocia a una considerable morbi-mortalidad y se reserva a un número limitado de pacientes jóvenes con

Conclusions: Continuous treatment with lenalidomide is active in MF patients pretreated heavily. Lenalidomide-induced myelosuppression and other associated toxicities are manageable with dose adjustments.

KEYWORDS

Myelofibrosis; Compassionate use; Neoplasms myeloproliferative; Lenalidomide

Farm Hosp. 2013;37(2):135-142

enfermedad de alto riesgo. A falta de tratamientos curativos, el objetivo terapéutico debe ser la paliación de los síntomas y la calidad de vida¹³. Por tanto, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento. Este panorama podría cambiar hacia una situación más alentadora gracias a los resultados preliminares observados con el uso de fármacos que tienen como diana procesos fisiológicos que se encuentran alterados en los pacientes con MF.

Una de las opciones prometedoras son los fármacos inmunomoduladores como lenalidomida y talidomida que actúan sobre la respuesta pro-inflamatoria y los procesos de angiogénesis implicados en la patogénesis de la MF¹⁴. Talidomida y lenalidomida han demostrado ser eficaces en diferentes neoplasias malignas hematológicas como el mieloma múltiple y los síndromes mielodisplásicos^{15,16}. Es conocido que la lenalidomida es un análogo de talidomida de mayor potencia en cuanto a las propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antiproliferativas, y que además carece de toxicidad neurológica¹⁷. El beneficio de la administración de lenalidomida en monoterapia o en combinación con prednisona en pacientes con MF se ha demostrado en diferentes estudios de fase II¹⁸⁻²¹.

En el presente trabajo presentamos los resultados de la evaluación de una serie retrospectiva de 32 pacientes diagnosticados de MF que recibieron tratamiento con lenalidomida dentro de un programa de uso compasivo a nivel español. Los datos recogidos son potencialmente útiles para caracterizar el tipo de respuesta de la MF a la lenalidomida y comprobar su reproducibilidad fuera de ensayos clínicos, e identificar subgrupos de pacientes candidatos a recibir este inmunomodulador y planificar futuros ensayos clínicos.

Método

Diseño y Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo de una serie de casos realizado por hematólogos de 17 hospitales españoles (comarcales y terciarios) desde octubre de 2006 hasta enero de 2009. Los médicos buscaron en los registros administrativos de sus centros las peticiones para el empleo de lenalidomida como tratamiento compasivo en el período antes mencionado. Se permitió el empleo de tratamientos previos o concomitantes. Se revisaron las histo-

rias clínicas para identificar cualquier diagnóstico de MF en todos los subtipos, incluidas la forma primaria, la post-policitémica y la post-trombocitémica. Los investigadores consideraron que un paciente presentaba MF cuando se detectaba hiperplasia atípica de los megacariocitos con fibrosis en biopsia de la MO, leucoeritroblastosis y dacriocitosis en el frotis de sangre periférica y la ausencia del cromosoma Philadelphia o del reordenamiento de *bcr-abl*. Se prestó especial cuidado de excluir pacientes con cualquier otro tipo posible de diagnóstico.

En total fueron identificados 32 pacientes diagnosticados de MF que habían sido tratados con lenalidomida. Todos los pacientes concedieron su consentimiento informado para la revisión y análisis de sus datos médicos. El estudio se inició tras la evaluación y aprobación del protocolo del mismo por un comité ético acreditado.

Evaluación y definición de la respuesta

Se diseñó un formulario para sistematizar y estandarizar los datos recogidos en los diferentes centros. Se revisaron los datos clínicos, hematológicos, histológicos y citogenéticos disponibles al diagnóstico y al inicio del tratamiento con lenalidomida, así como las características del tratamiento y los acontecimientos adversos. Se registró el tamaño del bazo, la presencia de síntomas constitucionales, la cifra de Hb, la presencia de granulocitos inmaduros circulantes, el recuento de leucocitos, neutrófilos y de plaquetas, y los niveles séricos de creatinina y de lactato deshidrogenasa (LDH). Los pacientes se clasificaron según la puntuación pronóstica de Dupriez en base a las características clínicas recopiladas²². Para evaluar la toxicidad del tratamiento se empleó el sistema de graduación de la intensidad del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTC), Versión 3²³.

La respuesta al tratamiento con lenalidomida se caracterizó según los criterios de la European Myelofibrosis Network (EUMNET)²⁴ que, a diferencia de los del International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT), no requiere una remisión histológica para la documentación de respuesta completa (RC) clínico-hematológica²⁵.

Análisis de los datos

Los análisis descriptivos se realizaron calculando la mediana y extremos para las variables continuas y frecuencias para las variables categóricas. El análisis estadístico se realizó empleando la versión 15.0 del software SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL).

Resultados

Disposición de los pacientes

Se recogió información de un total de 32 pacientes con MF en los que se había iniciado tratamiento con le-

nalidomida como uso compasivo. La evaluación de la toxicidad del tratamiento se realizó en todos los pacientes, sin embargo la evaluación de la respuesta pudo realizarse en un número menor de pacientes ($n = 29$). Dos de los tres pacientes cuya respuesta no pudo ser evaluada, interrumpieron precozmente el tratamiento con lenalidomida debido a toxicidad. El tercer paciente se sometió a un trasplante alogénico de médula ósea.

Características de los pacientes al inicio del tratamiento con lenalidomida

Las características demográficas y clínicas de los 32 pacientes evaluados se presentan en la tabla 1. La mediana de edad de los pacientes estudiados fue de 68 años (extremos, 50-83), el 72% ($n = 23$) eran varones. Veintitrés pacientes (72%) presentaban MF primaria y el resto la habían desarrollado a partir de una trombocitemia esencial o de una policitemia vera. La mayoría de los pacientes ($n = 26$, 81%) presentaban un riesgo intermedio o alto según la puntuación pronóstica de Dupriez. El estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fue de 0 ó 1 en 24 (75%) pacientes. Se detectó la presencia de la mutación en el gen *JAK2* en catorce de los 25 pacientes estudiados (4 pacientes eran MF secundarias), y de anomalías citogenéticas en 9 de los 22 pacientes en los que se realizó esta determinación.

Los pacientes habían recibido una mediana de 3 tratamientos previos (extremos, 0-6). Los tratamientos previos más comunes fueron transfusiones de hematíes ($n = 26$, 81,3%), eritropoyetina ($n = 19$, 59,4%) y corticoides ($n = 18$, 56,3%).

Respecto a la clínica relacionada con la MF, 25 (78,1%) pacientes presentaban anemia ($Hb < 10$ g/dl), 8 (25%) leucopenia ($< 4 \times 10^9/l$) y 4 (12,5%) leucocitosis ($> 30 \times 10^9/l$). Nueve (28,1%) pacientes presentaban trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) y 24 (75%) pacientes presentaban esplenomegalia palpable. El 85% de pacientes referían síntomas constitucionales y sólo 3 pacientes presentaban insuficiencia renal (creatinina sérica $> 1,2$ mg/dl).

Tratamiento con lenalidomida

Dieciséis de los 32 pacientes (50%) empezaron el tratamiento con un esquema de 10 mg/día durante 21 días (ciclos de 28 días); 11 pacientes (34%) comenzaron con una dosis de 5 mg/día con diferentes esquemas. El resto de pacientes fueron tratados siguiendo otra dosificación de lenalidomida (tabla 2).

La mediana de duración del tratamiento con lenalidomida fue de 3 meses (extremos, 1-17). Dos pacientes discontinuaron el tratamiento con lenalidomida precozmente (dentro del primer mes de tratamiento) debido a la aparición de toxicidad (pancitopenia grave). Un total de 8 pacientes discontinuaron el tratamiento por razones de toxicidad (trombosis venosa portal, anasarca grave,

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes al inicio del tratamiento con lenalidomida

	N = 32
Género (varones/mujeres)	23/9
Mediana de edad en años (extremos)	68, 1 (50-83)
Mediana de duración de la enfermedad en meses (extremos)	30,2 (1-333)
Pacientes previamente tratados	31 (96,9)
Tratamientos previos recibidos:	
Transfusión de hematíes (%)	26 (81,3)
Eritropoyetina (%)	19 (59,4)
Corticosteroides (%)	18 (56,3)
Hidroxiurea (%)	17 (53,1)
Andrógenos (%)	13 (40,6)
Otros (%)	10 (31,3)
G-CSF (%)	7 (21,9)
Talidomida (%)	7 (21,9)
Esplenectomía (%)	3 (9,4)
Radioterapia (%)	2 (6,3)
Interferón alfa (%)	1 (3,1)
Pacientes con anemia (hemoglobina <100 g/dl) (%)	25 (78,1)
Mediana del nivel de hemoglobina (g/dl) (extremos)	8,3 (4,4-12)
Mediana de recuento de leucocitos $\times 10^9/l$ (extremos)	5,7 (0,7-110,0)
Mediana de recuento de neutrófilos $\times 10^9/l$ (extremos)	3,0 (0,01-100,0)
Nº de pacientes con leucocitosis ($>30 \times 10^9/l$) (%)	4 (12,5)
Nº de pacientes con leucopenia ($<4 \times 10^9/l$) (%)	8 (25)
Nº de pacientes con granulocitos inmaduros circulantes (%)	23 (71,9)
Mediana de recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$) (extremos)	111 (2-924)
Mediana del nivel de lactato deshidrogenasa sérica (U/l) (extremos)	619.5 (103-3825)
Mediana del nivel de creatinina sérica (mg/dl) (extremos)	0,9 (0,5-3)
Nº de pacientes con esplenomegalia (%)*	24 (75,0)
Nº de pacientes con síntomas constitucionales (%)	27 (84,4)

* Tamaño de bazo > 10 cm por debajo del borde costal izquierdo.

pancitopenia y complicaciones infecciosas). Fue necesario reducir la dosis de lenalidomida en 7 (21,9%) pacientes. En un paciente fue posible reanudar la dosis inicial tras la reducción realizada.

Tratamientos concomitantes

Diez (31%) pacientes recibieron eritropoyetina, 8 (25%) factor estimulante de colonias de granulocitos y 2 (6%) corticosteroides como tratamiento concomitante a

Tabla 2. Detalles del tratamiento con lenalidomida

	N = 32
Esquema del tratamiento	
Nº pacientes que empezaron dosis 10 mg/día durante 21 días, ciclos de 28 días (%)	16 (50)
Nº pacientes que empezaron otros esquemas (%):	
5 mg/día/21 días cada 28	8 (25)
diariamente dosis de 5 mg	2 (6,3)
diariamente dosis de 10 mg	1 (3,1)
5 mg 3 días por semana	1 (3,1)
10 mg/día/ 28 días cada 35	1 (3,1)
Otros	3 (9,3)
Mediana de duración del tratamiento con lenalidomida (meses)	3,0 (1-17)
Nº. de pacientes que redujeron la dosis de lenalidomida (%)	7 (21,9)

la lenalidomida. En total 26 (81%) pacientes recibieron profilaxis para enfermedad tromboembólica venosa que consistió fundamentalmente en tratamiento antiagregante con aspirina. La presencia de trombocitopenia grave o de otros factores de riesgo hemorrágico justificó la ausencia de profilaxis en el resto de pacientes. Tres pacientes desarrollaron trombosis venosa y uno de ellos inició tratamiento anticoagulante.

Respuesta

En el grupo de pacientes en los que fue posible analizar la respuesta al tratamiento ($n = 29$), 16 de ellos (55%) mostraron una respuesta clínico-hematológica. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento con lenalidomida hasta la evidencia de cualquier respuesta fue de 185 días (IC 95%: 49-121). En 2 pacientes (7%) la respuesta fue completa, uno de ellos presentaba un índice pronóstico de Dupriez de riesgo intermedio, no presentaba la mutación V617F en el gen *JAK2* ni anomalías citogenéticas y no había sido tratado previamente con talidomida. La respuesta completa se evidenció tras 6 meses en tratamiento con lenalidomida. En este paciente fue necesario reducir la dosis a 10 mg administrados en días alternos debido a un episodio de neutropenia febril. El otro paciente que mostró una respuesta completa presentaba un índice pronóstico de Dupriez de bajo riesgo y había sido tratado previamente con talidomida (no disponible el estatus mutacional de *JAK2* V617F). La respuesta completa se objetivó a los 3 meses del inicio del tratamiento con lenalidomida a una dosis de 5 mg/día.

Los 14 pacientes restantes presentaron una respuesta clínico-hematológica parcial (2 mayor, 7 moderada y 5 menor). Tres de los pacientes con respuesta moderada no tenían citopenia leucoplaquetar antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida (Casos 6, 7 y 16) (tabla 3). Res-

Tabla 3. Evaluación de la respuesta al tratamiento con lenalidomida en los 29 pacientes con datos disponibles

Caso	MF		Dupriez	V617F	Basal					Respuesta (criterios EUMNET)			Lenalidomida Régimen inicial ^b	Citogenética Anomalías
	Tipo	Dx			Tal	Hb ^a	Leuc ^a	Bazo	Plaq ^a	Clinicohemat.	Histológica	Citogenética		
1	1	2005	Int.	No	No	92	6,9	Si	147	Menor	Grado 0		10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
2	2	2007	Alto	Si	No	95	110,0	Si	829	Moderate			10 mg/día	del13(q12;q14)
3	1	2005	Alto	Si	No	82	2,9	Si	15	Menor	Grado 2		5 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
4 ^e	1	1980	Alto	No	No	87	60,0		924	Sin respuesta ^c			10 mg/día, 21 días cada 28	
5 ^e	2	2006	Int.	Si	No	105	91,9	Si	342	Sin respuesta ^c			5 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
6	2	2007	Int.	Si	No	81	4,7	Si	411	Moderada			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
7	1	2002	Int.	Si	Si	95	15,3	Si	455	Moderada	Grado 1		10 mg/día, 21 días cada 28	
8	1	1998	Int.	Si	Si	91	7,1	Si	30	Sin respuesta	Grado 1	Mayor	10 mg/día, 21 días cada 28	t(5;7)
9	2	2006	Int.	Si	Si	119	51,5	Si	582	Major	Grado 3		10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
10 ^e	1	2007	Alto	No	No	44	2,7	No	45	Sin respuesta			5 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
11 ^e	1	2003	Int.	Si	No	92	10,0	Si	8	Sin respuesta			5 mg/día, 21 días cada 28	del(5q)
12 ^e	2	2002	Int.		No	68	9,0	Si	219	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	
13 ^e	1	1996	Int.		No	81	7,4	Si	369	Menor			10 mg/día, 21 días cada 28	
14	1	2006	Bajo	No	No	120	17,0	Si	100	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
15	1	2007	Int.	No	No	77	5,0	No	231	Completa			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
16	1	2003	Bajo	No	No	102	10,4	Si	111	Moderada		Mayor	5 mg/día	add(1)(p36)[11]/46XX[9]
18	1	2007	Int.	Si	No	83	5,3	Si	101	Menor			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
19 ^e	1	2008	Int.	Si	No	70	8,0	Si	400	Sin respuesta			5 mg/día 3 días/semanas	No detectadas
21	2	2008	Alto	No	No	72	0,8	Si	2	Moderada			5 mg/día, 21 días cada 28 ^d	Aberración estructural en 3
22	1	1997	Bajo		Si	119	27,6	Si	89	Completa			5 mg/día	
23	1	2007	Int.		70	6,4	Si	107		Mayor	Grado 3		10 mg/día, 21 días cada 28	
24	2	2002	Alto	No	Si	89	1,7	No	95	Moderada			5 mg/día, 21 días cada 28	46XY, add(16)(q?)
25	1	2005	Int.	Si	Si	110	3,4	Si	151	Sin respuesta ^c			10 mg/día, 21 días cada 28	del(20)
26	1	2003	Int.	Si	No	66	16,0	Si	38	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
27	2	2004	Int.	No	No	73	5,1	Si	202	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	No detectadas
28	1	2008	Alto	Si	Si	88	4,0	No	104	Moderada			5 mg/día, 21 días cada 28	
29	2	2006	Alto	No	No	68	3,1	No	147	Menor	NE		10 mg/día, 28 días cada 35	No detectadas
31	1	2008	Int.	Si	No	92	4,1	Si	270	Sin respuesta	NE		5 mg/día, 21 días cada 28	del(2), t(s;13), del(5q)
32	1	2008	Int.	No	No	97	27,4	No	55	Sin respuesta			10 mg/día, 21 días cada 28	47 XY, add(8)[19]/46XY[1]

^a En sangre periférica. ^b Régimen estándar: 10 mg/día, 21 días cada 28. ^c Pacientes que se asumieron como no respondedores debido a la ausencia de datos en la historia clínica para completar una evaluación objetiva de la respuesta. ^d Este paciente recibió 5 mg/48 horas durante el primer ciclo de lenalidomida. ^e Estos pacientes murieron durante el estudio. Los campos en blanco indican la no disponibilidad de los datos para la evaluación. 1°: primario; 2°: secundario. Dx: año del diagnóstico; Hb: hemoglobina (en g/L); Int: intermedio; Leuc: leucocitos totales (x 10⁹/L); NE: no evaluable; Plaq: plaquetas (x 10⁹/L); Bazo: presencia de esplenomegalia; Tal: tratamiento previo con talidomida.

pecto a la esplenomegalia, dos pacientes que alcanzaron una respuesta mayor (Caso 9) y una respuesta completa (Caso 22), normalizaron el tamaño del bazo, el recuento de leucocitos y de plaquetas y también desaparecieron los síntomas constitucionales.

Tres pacientes con riesgo intermedio y/o alto riesgo mostraron una respuesta clínico-hematológica menor al observarse mejoría de la trombocitopenia, a destacar que uno de ellos con trombocitopenia de carácter grave mostró beneficio clínico al reducirse notablemente el riesgo de sangrado (Caso 3). También es importante resaltar que 5 de los 13 pacientes que no respondieron (38%) presentaban trombocitopenia de carácter moderado con un recuento $< 60 \times 10^9/l$ plaquetas antes de iniciar el tratamiento. Tres pacientes tratados previamente con talidomida, presentaron respuesta clínico-hematológica al tratamiento con lenalidomida (Casos 7, 24 y 28).

En seis pacientes se dispuso de información sobre la evaluación de la respuesta histológica. Como se observa en la tabla 3, dos pacientes con criterios de respuesta clínico-hematológica mayor continuaban presentando fibrosis de grado 3. En un paciente no se detectó fibrosis medular en la reevaluación (grado 0) y los 3 restantes pacientes mantuvieron el mismo grado de fibrosis inicial, a pesar de presentar diferentes respuestas clínico-hematológicas al tratamiento.

Nueve (41%) pacientes presentaban anomalías citogenéticas variadas, en un porcentaje similar entre los pacientes respondedores y los no respondedores (tabla 3). En ningún paciente respondedor se detectó la anomalía citogenética del(5q).

Acontecimientos adversos

El acontecimiento adverso más frecuente durante el tratamiento con lenalidomida fue neutropenia (56%), que fue de grado 3-4 ($< 1 \times 10^9/l$) en 10 (31%) pacientes. En la mayoría de los casos la neutropenia apareció en el transcurso del segundo ciclo de tratamiento (en 10 de los 18 casos [55,6%]). Se documentó neutropenia febril en 4 pacientes, de aparición más frecuente durante el primer ciclo de tratamiento. El 50% de los pacientes presentaron trombocitopenia, generalmente durante el segundo ciclo; en siete de ellos fue de grado 3-4 ($< 50 \times 10^9/l$). Trece (41%) pacientes presentaron anemia como efecto tóxico del tratamiento (desarrollaron anemia o la anemia previa pasó a ser de mayor grado) y en 10 de ellos (31%) la anemia fue de grado 3-4 con necesidad de soporte transfusional. Otros acontecimientos adversos registrados en las historias clínicas estudiadas se detallan en la tabla 4.

Discusión

Los resultados de este estudio retrospectivo evidencian el beneficio clínico potencial que puede aportar el tratamiento con lenalidomida en pacientes diagnosticados de

Tabla 4. Acontecimientos adversos durante el tratamiento con lenalidomida (N = 32)

	N.º de pacientes (%)				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado
Neutropenia	4 (12,5)	4 (12,5)	3 (9,4)	7 (21,9)	18 (56,3)
Neutropenia febril	NA	NA	NA	NA	4 (12,5)
Trombocitopenia	4 (12,5)	5 (15,6)	2 (6,3)	5 (15,6)	16 (50,0)
Anemia	0	3 (9,4)	4 (12,5)	6 (18,8)	13 (40,6)
Astenia	2 (6,3)	3 (9,4)	3 (9,4)	3 (9,4)	11 (34,4)
Dolor					
musculoesquelético	4 (12,5)	2 (6,3)	4 (12,5)	1 (3,1)	11 (34,4)
Exantema	2 (6,3)	2 (6,3)	1 (3,1)	0	5 (15,6)
Prurito	0	3 (9,4)	0	1 (3,1)	4 (12,5)
Enfermedad					
tromboembólica	0	2 (6,3)	1 (3,1)	0	3 (9,4)
Disnea/hipoxemia	0	1 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,1)	3 (9,4)
Otros ^a	0	2 (6,3)	0	0	2 (6,3)

^a Un caso de diarrea y un caso de anasarca. NA: No disponible.

MF de larga evolución y altamente pretratados. A pesar de que la definición de respuesta clínico-hematológica implica la normalización y estabilización de las cifras de Hb y ello sucedió únicamente en dos pacientes, la cifra de Hb mejoró en al menos 7 pacientes (Casos: 3, 6, 13, 15, 18, 21, 23, 29), lo cual es un resultado no desdeñable. Este hallazgo no discrepa con los resultados sobre la normalización de la cifra de Hb tras el tratamiento con lenalidomida observada en ensayos clínicos de fase II en pacientes con MF y concuerda, a su vez, con los resultados sobre la capacidad de la talidomida para mejorar la anemia de forma prolongada en este tipo de pacientes¹⁸. Los resultados de un estudio han indicado el posible papel modulador de lenalidomida al promover la supervivencia de los progenitores eritropoyéticos y la expresión de la hemoglobina fetal²⁶. El beneficio paliativo de la lenalidomida sobre la anemia tiene interés especialmente, en pacientes refractarios o en aquéllos que experimentan una toxicidad significativa a terapias alternativas como andrógenos o eritropoyetina²⁷.

La respuesta a lenalidomida en los pacientes que habían recibido tratamiento previo con talidomida observada en tres pacientes, está en la misma línea de los resultados obtenidos por Holle et al. en cuanto a la probabilidad de rescatar pacientes mediante el re-tratamiento con agentes inmunomoduladores²⁸. A su vez también es destacable la mejoría del estado clínico y la disminución del riesgo infeccioso en los pacientes con respuestas moderadas determinadas por la recuperación del recuento de neutrófilos.

Los criterios EUMNET estándar son menos estrictos que los del IWG-MRT y no requieren la presencia de remisión histológica^{24,25}. Desafortunadamente no ha sido posible objetivar una correlación entre respuesta clínica y respuesta histológica, según otros estudios publicados.

De forma paradójica 4 pacientes con respuesta clínico-hematológica (respuesta menor o moderada) no mostraron reducción de la fibrosis medular (Casos 3, 7, 9 y 23). Esta discrepancia puede deberse a la dificultad de evaluar fibrosis medular por manos no expertas y por la disponibilidad limitada de estudios histológicos en nuestra serie de pacientes.

Otro aspecto a tener en cuenta es el tiempo requerido para alcanzar cualquier tipo de respuesta tras el inicio del tratamiento con lenalidomida. En nuestra serie de casos esta mediana de tiempo fue de 185 días, aunque la respuesta más precoz fue a los 45 días. En el estudio realizado por Quintás-Cardama y cols., la mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 12 semanas, menor que en nuestro estudio y que podría explicarse por su naturaleza prospectiva y por la combinación de lenalidomida con esteroides²⁰. Lo expuesto anteriormente apoya la idea de que, tal y como se ha evidenciado para talidomida, es necesario un tratamiento continuado con lenalidomida para inducir respuestas en la MF^{18,20,29}. Es por tanto razonable proponer que, en ausencia de toxicidades limitantes de dosis, se mantenga por más tiempo el tratamiento con lenalidomida en pacientes con MF que no muestren respuesta en un corto espacio de tiempo tras el inicio del tratamiento con este inmunomodulador.

Ninguno de los pacientes respondedores de nuestro estudio presentaba la anomalía citogenética del(5q), lo que sugiere que lenalidomida es activa en pacientes con MF, aún en ausencia de esta deleción, hecho que también se ha observado en estudios previos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida^{18,30}.

Los datos de seguridad recopilados en este estudio son concordantes con las observaciones previas realizadas en pacientes con MF tratados con lenalidomida^{18,20}. Los acontecimientos adversos más comunes fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia. La profilaxis anti-trombótica con antiagregación en 26 pacientes resultó bastante eficaz, aunque 3 pacientes desarrollaron trombosis venosas durante el tratamiento con lenalidomida y en uno de ellos se inició tratamiento anticoagulante (toxicidad grado 3). Aunque las trombosis arteriales o venosas en la MF son menos frecuentes (alrededor de un 10%) que en la TE y PV, existen situaciones en las que se aconseja la tromboprofilaxis. Sin embargo, el mejor tratamiento para la profilaxis antitrombótica en pacientes tratados con lenalidomida no se ha evaluado en estudios aleatorizados.

Es necesario resaltar las limitaciones del presente estudio debidas, especialmente, a su diseño retrospectivo. Los datos retrospectivos están a menudo incompletos y hacen compleja la evaluación completa del curso clínico de los pacientes o de los efectos de los tratamientos administrados. No obstante puesto que la MF es una enfermedad rara, con escasas opciones terapéuticas, nos parece que cualquier dato de nuevas terapias registrado de forma sistemática puede ser de interés para la práctica clínica.

La trombocitopenia basal suele estar asociada con una falta de respuesta a lenalidomida en investigaciones previas²⁰ y en nuestra serie, 5 pacientes no respondedores presentaban trombopenia moderada. Sin embargo no encontramos diferencias relevantes entre la respuesta obtenida y el perfil basal de los pacientes en términos de citopenias o presencia de granulocitos inmaduros en sangre periférica, grado de MF, riesgo pronóstico o el tiempo desde el diagnóstico. En la puntuación pronóstica IPSS-MRT desarrollada por el IWG-MRT el factor con mayor impacto en la supervivencia es la presencia de niveles de Hb < 10 g/dl, seguido de la presencia de síntomas constitucionales, del recuento leucocitario > 25 × 10⁹/l, y de la presencia de blastos circulantes ≥ 1%⁷. Se ha comprobado que la adquisición de estos factores en el transcurso de la enfermedad implica mal pronóstico, lo cual resulta en un IPSS dinámico (DIPSS) en el curso evolutivo de la enfermedad⁸. Recientemente se ha publicado un nuevo modelo pronóstico (DIPSS-plus) que incorpora adicionalmente la información del cariotipo, recuento de plaquetas y estado transfusional¹². Nuestro estudio se diseñó previamente a la descripción de estos factores por lo que no han podido ser evaluados. Un examen más detallado podría haber revelado algunas características que nos hubieran ayudado a la identificación de aquellos pacientes con mayor susceptibilidad a responder al tratamiento con la lenalidomida.

Finalmente, debido también al carácter retrospectivo del estudio, no ha sido posible evaluar aspectos más concretos diferenciados de la respuesta como son la dependencia transfusional, esplenomegalia, grado de fibrosis de la médula ósea o de la carga alélica de la mutación *JAK2 V617F* individualmente y el efecto de la combinación del tratamiento con corticoides.

En conclusión, nuestros datos son similares a los datos de las experiencias previas prospectivas de los ensayos clínicos de fase II. El tratamiento continuado con lenalidomida es activo en pacientes con MF, como también ha mostrado su eficacia en otras patologías hematológicas. Lenalidomida es especialmente efectiva al mejorar la anemia en algunos pacientes. La mielosupresión que provoca la lenalidomida y otras toxicidades asociadas suelen ser generalmente manejables. A diferencia de los síndromes mielodisplásicos, los pacientes con MF portadores de la deleción (5q) no parecen ser particularmente sensibles. Además de los datos de la literatura y de nuestra propia y limitada experiencia, sugerimos que en pacientes con MF y citopenias vale la pena considerar el tratamiento con lenalidomida.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a J. Villoria, M. Muñoz-Tudurí (TFS Develop) y K. Shashok por proporcionar servicios de redacción médica en representación de los autores.

5 Apéndice

Busto J¹, Carrasco V², Cuesta I³, Echeveste A⁴, Fernández Miñano C⁵, García-Sánchez P⁶, Ibáñez A⁷, Lemes A⁸, Saavedra S⁹, Somolinos N¹⁰, Monteagudo MD¹¹, Ulibarrena C¹², Borrego D¹³, Gil J¹⁴, Hernández Mohedo F¹⁵, Ramírez A¹⁶ son también miembros del grupo de estudio español del uso compasivo de Lenalidomida en Mielofibrosis.

¹ Hospital Virgen de la Luz Cuenca, Cuenca, ² Hospital Royo de Vilanova, Vilanova, ³ Hospital Obispo Polanco, Teruel, ⁴ Hospital de Donosti, Bilbao, ⁵ Hospital Vega Baja, Orihuela, ⁶ Hospital de Torrevieja, Torrevieja, ⁷ Hospital Complejo Universitario de Albacete, Albacete ⁸ Hospital Dr. Negrín, Gran Canaria, ⁹ Hospital Universitario de la Fe, Valencia, ¹⁰ Hospital de Getafe, Getafe, ¹¹ Hospital de Móstoles, Móstoles, ¹² Complejo Hospitalario Ourense, Ourense ¹³ Hospital General de Elda, Alicante, ¹⁴ Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, ¹⁵ Hospital Santa Ana, Motril, ¹⁶ Hospital Central de Asturias, Oviedo.

Bibliografía

- Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Journal of Clin Oncol.* 2005;23:8520-30.
- Cervantes F, Álvarez-Larran A, Talarn C, Gómez M, Montserrat E. Myelofibrosis with myeloid metaplasia following essential thrombocythaemia: actuarial probability, presenting characteristics and evolution in a series of 195 patients. *Br J Haematol.* 2002;118:786-90.
- Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Barate C, Canevari A, Brusamolino E, et al. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica.* 2003;88:13-8.
- Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 2007;110:1092-7.
- Tefferi A. Novel mutations and their functional and clinical relevance in myeloproliferative neoplasms: JAK2, MPL, TET2, ASXL1, CBL, IDH and IKZF1. *Leukemia.* 2010;24:1128-38.
- Rozman C, Giral M, Feliu E, Rubio D, Cortes MT. Life expectancy of patients with chronic nonleukemic myeloproliferative disorders. *Cancer.* 1991;67:2658-63.
- Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009;113:2895-901.
- Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Rumi E, Cazzola M, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS) predicts progression to acute myeloid leukemia in primary myelofibrosis. *Blood.* 2010;116:2857-8.
- Tefferi A, Siragusa S, Hussein K, Schwager SM, Hanson CA, Pardanani A, et al. Transfusion-dependency at presentation and its acquisition in the first year of diagnosis are both equally detrimental for survival in primary myelofibrosis-prognostic relevance is independent of IPSS or karyotype. *Am J Hematol.* 2010;85:14-7.
- Patnaik MM, Caramazza D, Gangat N, Hanson CA, Pardanani A, Tefferi A. Age and platelet count are IPSS-independent prognostic factors in young patients with primary myelofibrosis and complement IPSS in predicting very long or very short survival. *Eur J Haematol.* 2010;84:105-8.
- Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Vaidya R, Siragusa S, Van Dyke DL, et al. Refined cytogenetic-risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia.* 2011;25:82-8.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol.* 2011;29:392-7.
- Barbui T, Barosi G, Birgegard G, Cervantes F, Finazzi G, Griesshammer M, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29:761-70.
- Mesa RA, Hanson CA, Rajkumar SV, Schroeder G, Tefferi A. Evaluation and clinical correlations of bone marrow angiogenesis in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2000;96:3374-80.
- Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357:2133-42.
- List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med.* 2006;355:1456-65.
- Dredge K, Dalgleish AG, Marriott JB. Thalidomide analogs as emerging anti-cancer drugs. *Anticancer Drugs.* 2003;14:331-5.
- Tefferi A, Cortes J, Verstovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho TL, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2006;108:1158-64.
- Jabbour E, Thomas D, Kantarjian H, Zhou L, Pierce S, Cortes J, et al. Comparison of thalidomide and lenalidomide as therapy for myelofibrosis. *Blood.* 2011;118:899-902.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian HM, Manshour T, Thomas D, Cortes J, Ravandi F, et al. Lenalidomide plus prednisone results in durable clinical, histopathologic, and molecular responses in patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009;27:4760-6.
- Mesa RA, Yao X, Cripe LD, Li CY, Litzow M, Paight E, et al. Lenalidomide and prednisone for myelofibrosis: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) phase 2 trial E4903. *Blood.* 2010;116:4436-8.
- Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, et al. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood.* 1996;88:1013-8.
- Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13:176-81.
- Barosi G, Bordessoule D, Briere J, Cervantes F, Demory JL, Dupriez B, et al. Response criteria for myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of an initiative of the European Myelofibrosis Network (EUMNET). *Blood.* 2005;106:2849-53.
- Tefferi A, Barosi G, Mesa RA, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, et al. International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia, for the IWG for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT). *Blood.* 2006;108:1497-503.
- Moutouh-de Parseval LA, Verhelle D, Glezer E, Jensen-Pergakes K, Ferguson GD, Corral LG, et al. Pomalidomide and lenalidomide regulate erythropoiesis and fetal hemoglobin production in human CD34+ cells. *J Clin Invest.* 2008;118:248-58.
- Barosi G. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. *J Clin Oncol.* 1999;17:2954-70.
- Holle N, de WT, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med* 2010 August;68:293-8.
- Barosi G, Elliott M, Canepa L, Ballerini F, Piccaluga PP, Visani G, et al. Thalidomide in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a pooled-analysis of individual patient data from five studies. *Leuk Lymphoma.* 2002;43:2301-7.
- List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352:549-57.