



ORIGINAL BREVE

Efectividad y seguridad de 5-azacitidina en tres pacientes con síndrome mielodisplásico

M.C. Garzás-Martín de Almagro, A.I. Gago Sánchez, I. Cuevas Asencio, M. Reyes Malia

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

Recibido el 29 de junio de 2009; aceptado el 10 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

5-Azacitidina;
Síndrome
mielodisplásico;
Efectividad;
Seguridad;
Calidad de vida

KEYWORDS

5-azacitidine;
Myelodysplastic
syndrome;
Effectiveness;
Safety;
Quality of life.

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con 5-azacitidina en síndrome mielodisplásico.

Métodos: Revisión de historias clínicas de pacientes que recibieron 5-azacitidina 75 mg/m² subcutánea durante 7 días, cada 28 días en 12 ciclos. Se valoró la respuesta objetiva, mejoría clínica y tiempo hasta la progresión de la enfermedad. Se recogieron las reacciones adversas descritas en la historia clínica.

Resultados: Seis pacientes fueron candidatos a tratamiento con 5-azacitidina. Tres casos fueron evaluables tras el período considerado. La mayoría permanecieron en respuesta parcial o mejor al finalizar el estudio, dejando de precisar transfusiones. En una paciente se retrasó la progresión a leucemia.

Conclusiones: 5-Azacitidina podría considerarse un fármaco relativamente efectivo y seguro, pudiendo haber contribuido al control de citopenias periféricas, a mejorar la calidad de vida y a retrasar la progresión a leucemia. Serían necesarios estudios con mayor número de pacientes que corroborasen estos resultados.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effectiveness and safety of 5-azacitidine in three patients with myelodysplastic syndromes

Abstract

Objective: To assess the effectiveness and safety of using 5-azacitidine to treat myelodysplastic syndromes.

Methods: Review of medical records of patients who received 5-azacitidine 75 mg/m² subcutaneously for during 7 days every 28 days in twelve cycles as compassionate use. We evaluated the objective response, clinical improvement and time to disease progression. We recorded adverse reactions described in the medical history.

Results: Six patients were candidates for treatment with 5-azacitidine. Three cases were evaluated over the study period. Most remained in partial response or better after the

Correo electrónico: cruces.garzas.sspa@juntadeandalucia.es (M.C. Garzás-Martín de Almagro).

study, and no longer needed transfusions. In one patient, the treatment appeared to delay progression to leukaemia.

Conclusions: 5-Azacitidine might be considered an effective and relatively safe drug, and may have contributed to controlling peripheral cytopenias, improving the quality of life and delaying progression to leukaemia. Additional studies with more patients are needed to support these results.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un conjunto de entidades caracterizadas por médula ósea (MO) habitualmente normo o hiper celular, displasia morfológica, hematopoyesis ineficaz que condiciona el desarrollo de citopenias periféricas y riesgo elevado de transformación en leucemia mieloide aguda (LMA)¹.

La gran variabilidad pronóstica y edad avanzada de la mayoría de los pacientes determinan que la elección del tratamiento sea difícil siendo considerado el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) la única modalidad de tratamiento con capacidad curativa^{2,3}, aunque aplicable solo a una minoría de pacientes.

La aparición de fiebre y pérdida de peso es rara y, generalmente, se relaciona con progresión de la enfermedad que origina fallo de MO en la mayoría de los pacientes y fallecimiento por hemorragias o infección⁴. Su transformación en LMA se asocia con un pronóstico pobre. En general, pacientes con anemia refractaria (AR) o anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA) tienen menor riesgo de transformación a LMA que pacientes con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) o anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-t)⁵.

Los objetivos en el manejo de los SMD son el control sintomático de las citopenias, mejorar la calidad de vida, retrasar la progresión a LMA y prolongar la supervivencia global. Hasta la fecha la terapia estándar ha sido el cuidado de soporte (observación, terapia antimicrobiana para controlar las infecciones y transfusiones de hematies y plaquetas)⁶. Algunos pacientes también han sido tratados con factores estimulantes de colonias, así como con eritropoyetina humana recombinante.

Durante los últimos años, los avances y el mayor conocimiento de la fisiopatología del SMD han llevado al descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas⁶ y al desarrollo de nuevos fármacos.

5-azacitidina es un antineoplásico inyectable, primer fármaco de una nueva clase de medicamentos conocidos como agentes hipometilantes. Su eficacia fue valorada en 3

estudios realizados por el Cancer and Leucemia Group B (CALGB)⁷⁻⁹ en los que se administró 75 mg/m² durante 7 días cada 28 días. Según dichos ensayos clínicos (EC) la administración de 5-azacitidina recuperó las citopenias asociadas a SMD, retrasó la transformación leucémica, mejoró la calidad de vida y prolongó la supervivencia global de la mayoría de los pacientes tratados¹⁰.

Este estudio tiene como objetivo determinar la efectividad y seguridad de este nuevo fármaco en pacientes con SMD que por sus características (edad, situación clínica, comorbilidad, etc.) no son candidatos a alo-TPH.

Método

Se diseñó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo de 19 meses de duración.

A partir del registro informático de la Unidad Centralizada de Elaboración de Citostáticos facilitado por el programa Oncofarm[®], se seleccionaron todos los pacientes a los que se había administrado 5-azacitidina para tratamiento de SMD subtipo AREB. La dosis administrada fue 75 mg/m²/día vía s.c. durante 7 días, cada 28 días durante 12 ciclos.

Se revisaron las historias clínicas correspondientes y se recogieron las siguientes variables: edad al diagnóstico, sexo, diagnóstico de SMD subtipo AREB (confirmado previo a la entrada en el estudio), pauta posológica, antecedentes, tratamientos previos, evolución clínica y reacciones adversas.

Los criterios de respuesta evaluados aparecen en la tabla 1. Además, se valoró el tiempo hasta la progresión. Se consideraron como valores de referencia para hemoglobina (Hb), leucocitos y plaquetas, los intervalos 12–16 g/dl, 4–11 × 10³/μl y 150–500 × 10³/μl, respectivamente.

La respuesta fue evaluada cada 4 ciclos de tratamiento. La toxicidad se valoró siguiendo la clasificación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)¹¹, versión 3.0 del National Cancer Institute (NCI). En cuanto a su

Tabla 1 Criterios de respuesta

	Sangre periférica	Médula ósea
RC (duración ≥ 4 sem.)	Ausencia blastos. Recuento completo normal*	< 5% blastos
RP (duración ≥ 4 sem.)	Ausencia blastos. Restauración ≥ 50%*	Descenso ≥ 50% blastos

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; sem.: semanas.

*Respecto a valores normales de niveles basales de hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

momento de manifestaci3n, se clasific3 como toxicidad inmediata, precoz, retardada o tardía.

Resultados

Durante el período de estudio considerado se administr3 5-azacitidina a 6 pacientes (mediana de edad = 70 años). Se excluyeron 3 pacientes, uno por no presentar respuesta tras 4 ciclos de tratamiento y 2 por no completar los 4 ciclos iniciales.

Caso 1

Mujer de 62 años estudiada por intensa trombopenia y diagnosticada en 2006 de SMD subtipo AREB intermedio-2. Present3 8% de blastos mieloides, inicialmente, y citogenética normal sin fiebre.

Unos meses antes de comenzar tratamiento con 5-azacitidina (sin haber recibido previamente lenalidomida o quimioterapia intensiva), precis3 13 transfusiones de concentrados de plaquetas (CP) y present3 17% blastos en MO.

Tras iniciar terapia con dicho f armaco mejor3 su estado general, aumentando discretamente los niveles de Hb. La respuesta plaquetar fue variable, alcanzando prácticamente el límite inferior del intervalo de referencia. Los valores de leucocitos se mantuvieron dentro del rango considerado. Finaliza el período de estudio con respuesta superior a RP (6% blastos en MO con citopenias periféricas normales), dejando de precisar transfusiones y apareciendo mejoría en su estado general. No se encontraron blastos en sangre periférica.

Tras el segundo ciclo, present3 reacci3n cutánea tipo I y hematoma tipo I precoces en zonas de punci3n. Precisi3 transfusi3n de plaquetas, con buena evoluci3n. Tras los ciclos 10 y 11 continu3 con buen estado clínico salvo prurito ocasional. Finaliza el período de estudio sin presentar fiebre ni sangrado y con perfecto estado general.

Caso 2

Mujer de 66 años estudiada en 2002 por presentar trombopenia. Fue diagnosticada de SMD subtipo AREB de riesgo intermedio presentando citopenias periféricas. Se mantuvo asintomática no precisando tratamiento, aunque se observ3 progresi3n de su proceso hematol3gico, presentando neutropenia y trombopenia.

En 2006 fue diagnosticada de SMD subtipo AREB de alto riesgo y comenz3 tratamiento con 5-azacitidina (sin haber recibido previamente lenalidomida o quimioterapia intensiva), observándose discreta elevaci3n en los niveles de Hb, que se situaron pr3ximos al rango inferior del intervalo considerado. En cuanto a las cifras de leucocitos, se mantuvieron pr3ximas al límite inferior del rango durante el tiempo estudiado. La respuesta plaquetar fue muy discreta situándose finalmente muy lejos de los valores normales.

Tras evaluaci3n posterior al cuarto ciclo, no alcanz3 criterios de respuesta completa (RC), ya que a pesar de alcanzar un 4% de blastos en MO (13% inicialmente) no se consiguieron citopenias periféricas normales. Esta respuesta disminuy3 posteriormente, observándose aumento de

blastos tras el octavo ciclo. No se encontraron blastos en sangre periférica durante el periodo estudiado.

Finaliza el período de estudio asintomática. No alcanz3 criterios de respuesta parcial (RP) ni RC, aunque no se observ3 progresi3n a LMA, por lo que podría sospecharse que present3 respuesta al tratamiento.

Tras el primer ciclo, present3 reacci3n cutánea local tipo II (que precis3 tratamiento con paracetamol) junto con hematoma tipo I en zonas de punci3n precoces, que se mantuvieron durante todo el estudio. A partir del sexto ciclo refiere ocasionalmente cuadros de diarrea y estreñimiento precoces tipo I, que se resolvieron sin incidencias.

Caso 3

Var3n de 69 años que present3 clínica de astenia y disnea progresiva de un mes de evoluci3n, detectándose pancitopenia. Tras estudio medular y citogenético es diagnosticado en 2006 de SMD subtipo AREB riesgo intermedio-1. Present3 intensa astenia con citopenias severas (anemia, neutropenia y trombocitopenia) y precis3 de grandes requerimientos transfusionales (48 CH y 69 CP) y administraci3n de factores estimulantes de colonias (filgrastim). El control medular inicial realizado en 2007 present3 una MO normocelular con un 12% de blastos mieloides y citogenética normal.

Inici3 tratamiento con 5-azacitidina (junto con administraci3n de filgrastim y transfusi3n de CP y CH durante ciclos 1 y 2), sin haber recibido previamente lenalidomida o quimioterapia intensiva. Tras el primer ciclo desapareci3 la clínica ast nica, considerándose aceptable su estado general. Tras recibir el segundo ciclo dej3 de precisar administraci3n de transfusiones, se observ3 gran recuperaci3n de las cifras de plaquetas y niveles de Hb en ascenso, encontrándose con muy buen estado general. Precisi3 administraci3n filgrastim en sexto ciclo. Prácticamente se recuperaron las 3 series, sin necesidad posterior de transfusiones ni administraci3n de factores estimulantes de colonias.

El mielograma realizado tras el octavo ciclo mostr3 un 4% de blastos (inicialmente 12%) y se alcanzaron citopenias periféricas normales, por lo que podría considerarse que alcanz3 RC a las 32 semanas de tratamiento, manteniéndose la respuesta tras finalizar el estudio (3% blastos y analítica en sangre periférica estable). No se encontraron blastos en sangre periférica, permaneciendo asintomático y con perfecto estado general.

Tras la administraci3n del sexto ciclo apareci3 cuadro diarreico que se resolvi3 sin incidencias. No se detect3 reacci3n local, presentando en general muy buena tolerancia.

Discusi3n

En este trabajo se estudia la efectividad y seguridad de 5-azacitidina en 3 pacientes con SMD subtipo AREB.

Como es conocido, la realizaci3n de EC aporta numerosos datos que amplían el conocimiento sobre medicamentos. No obstante, puede obtenerse mayor informaci3n cuando se utilizan en condiciones reales que superan las propias limitaciones de estos (poblaciones estrictamente

seleccionadas, especial relación médico-paciente, mayor implicación del paciente en cuanto a adherencia, etc.).

No se conocen estudios similares publicados con 5-azacitidina en nuestro ámbito, siendo el primer antineoplásico aprobado en monoterapia para tratamiento de SMD. Además, aporta un novedoso mecanismo de acción y ha sido recientemente comercializado, por lo que existe experiencia limitada en cuanto a su utilización. Por otro lado, el seguimiento se ha realizado durante un amplio período.

Este estudio, sin embargo, se ha efectuado sobre una pequeña muestra de pacientes, no pudiendo ofrecer resultados de forma significativa. Además, no existe asignación aleatoria del tratamiento ni grupo control, aunque podría facilitar datos de efectividad y seguridad en casos concretos que contribuirían a conocer el perfil de 5-azacitidina poscomercialización.

Los pacientes estudiados reúnen características similares a los incluidos en los ensayos pivotaes^{8,9}, edad media similar⁸ (67,3 años), presentaron anomalías en 2 o 3 líneas celulares (en condiciones basales) y un elevado número de blastos en MO. Todos tenían diagnóstico confirmado de SMD subtipo AREB antes de incluirse en el estudio. Dos de ellos eran dependientes de altos requerimientos transfusionales (uno precisaba, además, administración de factores estimulantes de colonias), y otra paciente manifestaba elevado riesgo de transformación leucémica. A partir del cuarto ciclo, los pacientes presentaron disminución del porcentaje de blastos en MO (como encontraron Silverman et al⁸) y elevación en los niveles de plaquetas, Hb y recuento leucocitario. Como estos autores hallaron, todos los pacientes dependientes de transfusiones (2/3) dejaron de serlo durante la respuesta parcial o completa.

En concordancia con dichos autores, la mayoría de los pacientes (2/3) permanecieron en RP o mejor al finalizar este estudio. Además, un tercio de los pacientes permaneció en RC con duración mínima de 12 semanas.

Por otro lado y en similitud con análisis ulteriores realizados por Kaminskas et al¹², una paciente, aunque no alcanzó criterios de RC con 5-azacitidina, sí que presentó respuesta superior a RP, dejando de recibir transfusiones. Alcanzó mejoría en su estado general aumentando en gran medida su calidad de vida.

Cabe destacar que en otra paciente de alto riesgo de transformación leucémica (1/3), aunque no se alcanzaron criterios de RP o RC, sí se retrasó la posible aparición de LMA (que continúa sin diagnosticarse en la actualidad), hecho muy favorable que quizás podría deberse al beneficio del tratamiento con 5-azacitidina, como también observaron Silverman et al¹³.

Por otro lado, es importante señalar que uno de los pacientes alcanzó RC mantenida, dejando de precisar altos requerimientos transfusionales y factores estimulantes de colonias iniciales, evolucionando su clínica de intensa astenia a perfecto estado general al finalizar este estudio, hecho que incidió muy favorablemente en el nivel de calidad de vida alcanzado. Resultados similares fueron observados por otros autores^{8,14}.

En cuanto a su seguridad, 5-azacitidina fue en general bien tolerada, como refieren Sullivan et al⁵. Los efectos adversos recogidos fueron descritos en los EC ya referidos, siendo frecuente la aparición de reacción local en el sitio de punción entre los ciclos primero y cuarto, salvo en una

paciente en la que dicha reacción, además, cursó con hematoma mantenido durante todo el período de estudio.

A la vista de los resultados obtenidos, 5-azacitidina podría considerarse un fármaco relativamente efectivo y seguro en los pacientes incluidos en este estudio, pudiendo haber contribuido al control sintomático de las citopenias, a mejorar la calidad de vida de los pacientes y a retrasar la progresión a LMA, aunque sería necesario en un futuro realizar estudios de mayor duración y con un mayor número de pacientes, que permitiesen conocer resultados con significación estadística a fin de determinar la influencia real de 5-azacitidina en la supervivencia global, como recientemente se han realizado en otros ámbitos¹⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Heaney ML, Golde DW. Myelodysplasia. *N Engl J Hematol.* 1999;340:1649-60.
2. Peter L, Greenberg A, Young Neal S, Gatterman Norbert. Myelodysplastic syndromes. *American Society of Hematology Meeting.* 2002:136-61.
3. Estey EH. Current challenges in therapy of myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol.* 2003;10:60-7.
4. Sullivan M, Hahn K, Kolesar J. Azacitidine: A novel agent for myelodysplastic syndromes. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:1567-73.
5. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes v.2.2009 (http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/mds.pdf).
6. Meletis J, Viniou N, Terpos E. Novel agents for the management of myelodysplastic syndromes. *Med Sci Monit.* 2006;12 RA194-2006.
7. Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndromes: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol.* 2002;20:2429-40.
8. Silverman LR, Holland JF, Demakos EP, et al. Azacitidine (Aza C) in myelodysplastic syndromes (MSD), CALGB studies 8421 and 8921. *Ann Hematol.* 1994;68:A12.
9. Silverman LR, Holland JF, Ellison RR. Low dose continuous infusion azacitidine is an effective therapy for patients with myelodysplastic syndromes, a study of the Cancer and Leukemia Group B. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990;116:816.
10. Haifa Abdulhaq MD, James M, Rossetti DO. The role of azacitidine in the treatment of myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16:1967-75.
11. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versión 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (<http://www.ctep.cancer.gov>). Publish Date: August 9, 2006.
12. Kaminskas E, Farell AT, Wang YC, Sridhara R, Pazdur R. FDA drug approval summary: Azacitidine (5-Azacitidine, Vidaza TM) for injectable suspension. *Oncologist.* 2005;10:176-82.
13. Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL, Hollan JF, Backstrom JT, Beach CL, et al. Cancer and Leukemia Group. Further of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921 and 9221 by the Cancer and Leukemia Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:3895-903.
14. Kornblith AB, Herndón JE, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of Azacitidine of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a

- randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 2002;20:2441–52.
15. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009;10:223–32.