

Hidroxiurea en neoplasias mieloproliferativas Ph negativas: experiencia en la Argentina.

Hydroxyurea in Ph negative myeloproliferative neoplasms: experience in Argentina



ARTÍCULO ORIGINAL

Bendek G, Vicente A, Varela A, Sackman F, Heller P, Galeazzi A, Cabrejo M, Moiraghi B, Enrico A, Nucifora E, Arbelbide J, Cardenas MP, Beligoy L, Seehaus C, Agra M, Aguilera E, Benzadon R, Bonacina A, Braidot G, Canonico MV, Carvani A, Casale MF, Casali C, Castano V, Cazap N, Celebrin L, Celina V, Macchiavello E, Fernández Grecco H, Ferrari L, Pavlovsky C, Pavlovsky A, Fontana S, Garate G, Gómez MS, González F, Gotta D, Longordo I, Jerez J, Kornblihtt L, Rojas F, Lafalce D, Mahuad C., Maradei JL, Márquez M, Masachessi N, Melillo L, Pérez MA, Roveri E, Ruades A, Salto A, Sánchez Ávalos J, Sfeir Z, Cruset S, Williams M, Zani C, Tosin MF, Musso A, Gilli V, Fernández V, Minissale C, Castro Ríos M.

Subcomisión de Neoplasias Mieloproliferativas Ph negativas.
subcomisionnmp@gmail.com

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL EN EL MARCO DEL XXIII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Fecha recepción: 20/11/2018
Fecha aprobación: 16/04/2019

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 24-30
Enero - Abril 2019

Palabras claves: neoplasias mieloproliferativas, hidroxiurea, trombosis, mutación JAK2.

Keywords: myeloproliferative neoplasm, hydroxyurea, thrombosis, JAK2 mutation.

Resumen

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Ph negativas, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MF), son desórdenes hematopoyéticos clonales caracterizados en su fase crónica por una sobreproducción de células hematopoyéticas diferenciadas. La hidroxiurea (HU) es un agente antineoplásico perteneciente a la familia de los antimetabolitos. Es el agente citorreductor recomendado en primera línea por la *European Leukemia Net* (ELN). El objetivo de este trabajo fue describir los criterios de inicio del tratamiento citorreductor, las

complicaciones vasculares y las tasas de respuesta, intolerancia, resistencia y progresión a mielofibrosis o LMA en una cohorte de pacientes con NMP tratados con hidroxiurea en Argentina. Se incluyeron 419 pacientes referidos por 63 miembros de la SAH, pertenecientes a 37 instituciones, diagnosticados entre 1986 y 2017. Fueron analizables 417 pacientes. El principal motivo de inicio de citorreducción fue la edad (51%), seguido de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (26,6%), la trombocitosis (24,7%) con un recuento de plaquetas promedio 1.052

x 10⁹/L (DS 360,32) y la trombosis previa (16,8%). Se obtuvieron respuestas completas hematológicas en PV y TE durante por lo menos tres meses en 61 y 66%, respectivamente. La frecuencia de trombosis fue similar para eventos arteriales y venosos (14%). La evolución y complicaciones de los pacientes estudiados con PV JAK2 y las TE JAK2 positivas fueron similares y los eventos adversos por el uso de la HU fueron frecuentes (32.6%), aunque no motivaron la suspensión del tratamiento.

Abstract

Ph negative myeloproliferative neoplasms (NMP), polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (MF), are clonal hematopoietic disorders characterized in their chronic phase by an overproduction of differentiated hematopoietic cells. Hydroxyurea (HU) is an antineoplastic agent belonging to the family of antimetabolites. (According to ELN guidelines, it is recommended as first-line cytoreductive therapy). It is the cytoreductive agent recommended in the first line by the European Leukemia Net (ELN). The aim of this work was to describe the criteria for the initiation of cytoreductive treatment, vascular complications and response rates, intolerance, resistance and progression to myelofibrosis or AML in a population of patients with NMP treated with hydroxyurea in Argentina. 419 patients referred by 63 members of the SAH, belonging to 37 institutions, diagnosed between 1986 and 2017 were included, of which 417 were available for analysis. We observed that the main reason for starting treatment was age (51%), followed by the presence of vascular risk factors (26.6%), thrombocytosis (24.7%) with an average platelet count 1.052 x 10⁹/L (DS 360.32) and previous thrombosis (16.8%). Complete hematological responses lasting at least three months were obtained in PV and TE (61 and 66%). The presence of arterial and venous thrombosis had a similar frequency (14%). The use of HU significantly reduced the risk of thrombosis in the higher risk group. The clinical course and complications of the patients studied with PV JAK2 and positive JAK2 TE were similar and adverse events due to the use of HU were mild but frequent (32.6%).

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Ph negativas, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial

(TE) y mielofibrosis primaria (MF), son desórdenes hematopoyéticos clonales caracterizados en su fase crónica por una sobreproducción de células hematopoyéticas diferenciadas⁽¹⁾. El descubrimiento de las mutaciones líderes (*driver*) JAK2, CALR y MPL en la última década contribuyó a la comprensión de la patogénesis molecular⁽²⁾. La hidroxiurea (HU) es un agente antineoplásico perteneciente a la familia de los antimetabolitos. Su efectividad en controlar los signos y síntomas relacionados a las NMP Ph negativas está documentada en dos ensayos clínicos randomizados en pacientes con trombocitemia esencial de alto riesgo y en policitemia vera⁽³⁻⁴⁾. Es el agente citorreductor recomendado en primera línea por la ELN⁽⁵⁾. La indicación está basada en su efectividad en la reducción del riesgo de eventos vasculares en el corto plazo. Su eficacia con respecto a la prolongación de la sobrevida y sobrevida libre de transformación a MF y leucemia aguda es controvertida⁽⁶⁾.

La HU es bien tolerada en la mayoría de los pacientes que reciben la droga durante largos períodos de tiempo. Los efectos adversos más frecuentes son las molestias gastrointestinales como náuseas, intolerancia gástrica y diarrea, que por lo general son leves (grado 1/2), transitorios y asociados a altas dosis. Sin embargo, algunos pacientes desarrollan síntomas sistémicos o manifestaciones cutáneas severas que requieren una reducción de dosis que resulta insuficiente para el control de la enfermedad. Se ha reportado un 11-20% de casos de intolerancia y entre 13-20% de resistencia según los criterios establecidos por la ELN⁽⁶⁾. Los pacientes con resistencia a la droga tienen un curso más agresivo con un mayor índice de transformación y de mortalidad⁽⁷⁾.

El objetivo de este trabajo fue describir los criterios de inicio del tratamiento citorreductor, las complicaciones vasculares, y las tasas de respuesta, intolerancia, resistencia y progresión a mielofibrosis o LMA en una cohorte de pacientes con NMP tratados con HU en Argentina.

Materiales y métodos

Se invitó a miembros de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) a reportar los datos obtenidos de historias clínicas de pacientes con NMP tratados con HU. Se obtuvieron los datos mediante formularios con criterios diagnósticos vigentes a la fecha del diagnóstico. Se analizó motivo de inicio de tratamiento, respuesta, frecuencia de trombosis y hemorragia, tasa

de intolerancia y resistencia con estadística descriptiva (utilizando tablas de frecuencia y de contingencia) y análisis de mortalidad a través de curvas de Kaplan Meier. Se definió intolerancia/resistencia según criterios de la ELN: tres o más meses de tratamiento con 2 gr/día o la dosis máxima tolerada y que continúe con necesidad de flebotomías para mantener el hematocrito por debajo de 45%, mieloproliferación no controlada, fracaso para reducir esplenomegalia masiva en un 50% o aliviar los síntomas relacionados a la misma, recuento absoluto de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$, recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/L$ o hemoglobina $<10 \text{ g/L}$ a la dosis mínima de HU requerida para lograr una respuesta completa o parcial clínico-hematológica, trombosis o hemorragia relacionada a la enfermedad a pesar del tratamiento, presencia de úlceras u otras toxicidades no hematológicas relacionadas a HU, tales como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre con cualquier dosis de HU y falla en control de síntomas relacionados a la enfermedad.

Se consideró respuesta hematológica un valor de hematocrito menor a 45% para pacientes con PV y recuento de plaquetas menor a $400 \times 10^9/L$ en pacientes con TE, ambos valores sostenidos por 12 semanas.

Resultados

Se incluyeron 419 pacientes referidos por 63 miembros de la SAH, pertenecientes a 37 instituciones, diagnosticados entre 1986 y 2017, de los cuales 417 fueron analizables. La media de edad fue 63 años (DS 13,67), 63% de sexo femenino. Con respecto a las patologías, 206 pacientes tenían diagnóstico de PV (49%), 180 pacientes TE (43%) y 31 pacientes MF (7,4%). Se realizó biopsia de médula ósea como parte del procedimiento diagnóstico en 81% de los pacientes. Fueron tratados previamente con otros citorreductores 13 pacientes y 81,3% recibió aspirina junto con la hidroxiurea. La mediana de seguimiento fue de 67 (1-372) meses.

Se estudiaron mutaciones líderes en el 80,2% de los pacientes. La mutación JAK2V617F fue positiva en 95% (187/197) de los pacientes con PV, 75% (124/165) de los pacientes con TE, y en 69% (20/29) de los pacientes con MF. Entre los pacientes con mutación JAK2V617F negativa, 9 tenían mutación CALR tipo 1 y 6 tipo 2, 4 tenían mutación MPL, mientras que 9 fueron triple negativos (Gráficos 1, 2 y 3).

Al diagnóstico, se constató esplenomegalia en 180 (43.2%) pacientes (41% de las PV, 27% de las TE y 67% de las MF). El motivo de inicio de citorreducción fue la edad (51%), seguido de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (26,6%), trombocitosis (24,7%) con recuento de plaquetas promedio $1.052 \times 10^9/L$ (DS 360,32), y trombosis previa (16,8%) (Tabla 1).

Presentaron respuesta hematológica 61% de los pacientes con PV (Tabla 2) y 66% de los pacientes con TE (Tabla 3).

Se constató trombosis venosa en 62 (35 PV, 22 TE y 3 MF) pacientes (14.8%), de ellos el 82% tenía mutación JAK2 + y el 27% recibía AAS. Presentaron trombosis 48 pacientes antes y 16 pacientes luego

Gráfico 1. Estudio de la mutación JAK2V617F en pacientes con PV

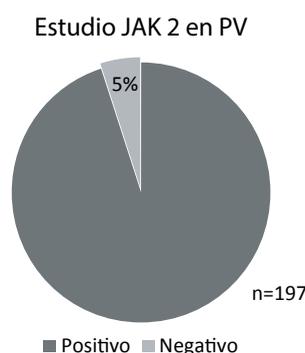
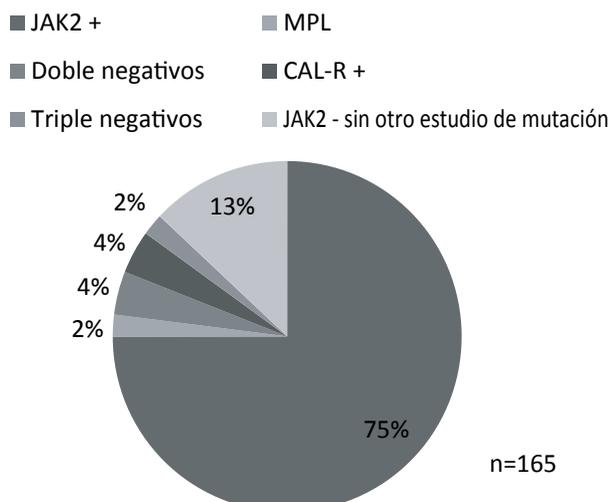


Gráfico 2. Estudio de mutaciones en TE sin otra mutación estudiada.

Trombocitemia esencial: mutaciones



del inicio de tratamiento con HU. Ocho pacientes tuvieron 2 o más episodios (Gráficos 4 y 5). Los sitios de trombosis venosa fueron: miembros inferiores (n=35), tromboembolismo de pulmón (n=9), eje espleno-portal (n=10), sistema nervioso central (n=1), retina (n=1) y yugular interna (n=1) (Tabla 4).

Se registraron trombosis arteriales en 58 (30 TE, 25 PV y 3 MF) pacientes (14%), 2 de los cuales tuvieron trombosis a repetición (Gráficos 6 y 7). Los eventos fueron previos al inicio de HU en 48 ocasiones y 11 durante el tratamiento. No se obtuvieron datos acerca del momento en que ocurrió la trombosis en un paciente.

Los territorios vasculares involucrados con mayor frecuencia fueron: ACV/AIT (n=25), IAM (n=14), extremidades (n=7), arteria renal (n=3), retina (n=2), y en 6 pacientes no se obtuvieron datos (Tabla 5).

Veintidós pacientes tuvieron sangrado mayor duran-

te el tratamiento, el 81% recibía AAS y el 22% tenía un recuento de plaquetas mayor a $1.500 \times 10^9/L$ al momento del evento. A pesar de estar bajo tratamiento, 16% de los pacientes continuaron con síntomas de obstrucción de la microcirculación.

Se reportaron 136 pacientes (32,6%) con eventos adversos, los más frecuentes fueron cutáneos (21 pacientes con úlceras en miembros inferiores), citopenias y síntomas gastrointestinales (gráficos 8, 9 y 10 y tabla 6). La frecuencia de neoplasias no hematológicas fue de 1.9%.

Según ELN, el 5% cumplieron criterios de refractariedad, mientras que el 3,8% suspendieron HU por intolerancia. Las drogas utilizadas post-HU

Tabla 2. Respuesta hematológica en pacientes con PV

Hematocrito	Pacientes
< 45%	61%
45-50%	19%
>50%	6%

Gráfico 3. Estudio de mutaciones en mielofibrosis
Mielofibrosis: mutaciones

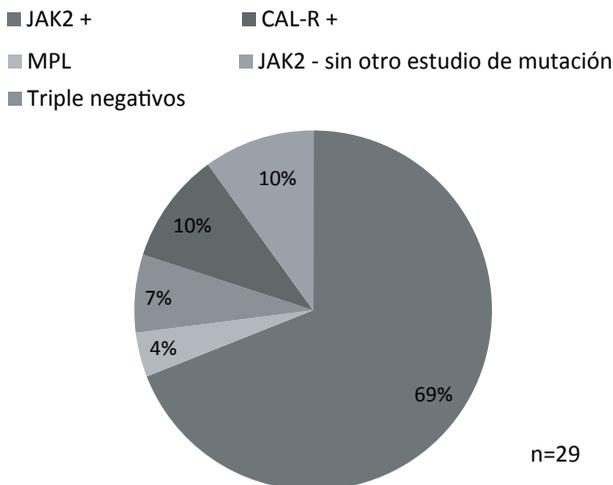


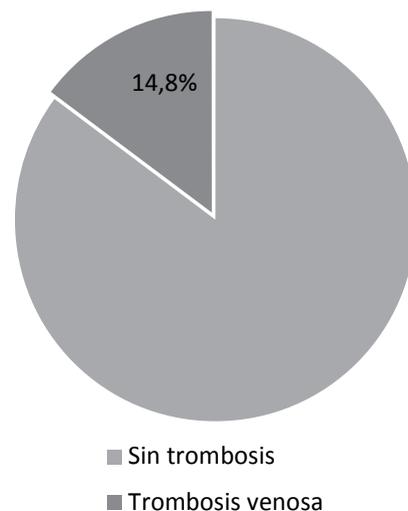
Tabla 1. Características de los pacientes

	PV	TE	Mielofibrosis
Esplenomegalia (%)	41	27	67
JAK2 + (%)	95	75	69
CALR + (%)	0	4	10
MPL + (%)	0	2	3
Triple negativos (%)	0	2	7
Estudio incompleto (%)	0	16	10

Tabla 3. Respuesta hematológica en pacientes con TE

Plaquetas	Pacientes
< $400 \times 10^9/L$	66%
$400-600 \times 10^9/L$	23%
> $600 \times 10^9/L$	6%

Gráfico 4. Frecuencia de trombosis venosa
Trombosis venosa



en orden de frecuencia fueron: ruxolitinib (n=15), anagrelido (n=6), interferón pegilado alfa 2 (n=5) y busulfán (n=4) como agentes citorreductores, y en pacientes con transformación a leucemia (2 PV y 1 TE) los hipometilantes (n=2) y citarabina (n=1). Un paciente con mielofibrosis recibió trasplante alogénico (n=1).

Se detectó progresión a LMA en 1.6% (2 PV, 1 TE, 2 MF) y a MF 2.6% (5 PV, 4 TE) de los pacientes (Gráfico 9). La supervivencia libre de progresión fue de 282 meses. La mortalidad fue de 4.8%. De los 20 fallecidos, 4 fueron por progresión a LMA, 1 por mielofibrosis, y 15 por otras causas. La supervivencia global fue de 295 meses. Al momento del estudio, el 84% continúa en tratamiento con hidroxiurea.

Gráfico 5. Frecuencia de trombosis venosa en pacientes con y sin tratamiento citorreductor (hidroxiurea)

Números de pacientes con trombosis venosa

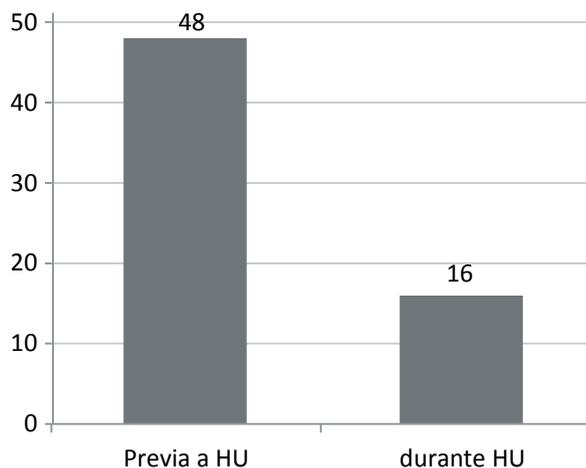


Tabla 4. Trombosis venosas: sitios comprometidos

Sitios venosos afectados	Número de pacientes
TVP miembros inferiores	35
Tromboembolismo pulmonar	9
Trombosis esplácnica	10
SNC	1
Vena central retina	1
Yugular interna	1

Gráfico 6. Frecuencia de trombosis arterial

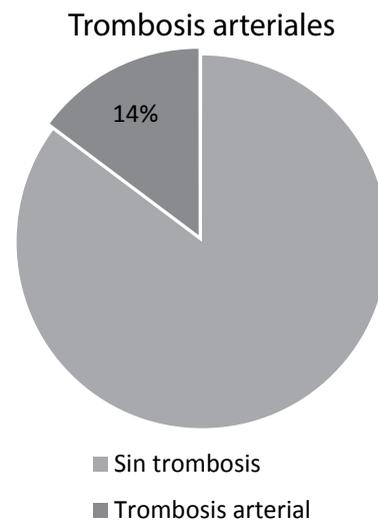


Gráfico 7. Frecuencia de trombosis arterial en pacientes con y sin HU

Número de pacientes con trombosis arteriales

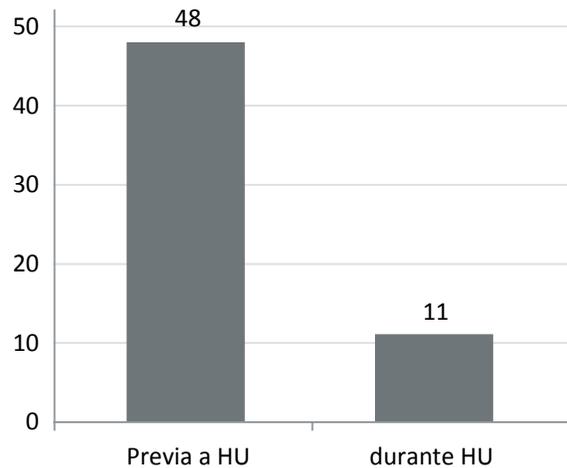


Tabla 5. Trombosis arteriales: sitios comprometidos

Territorios arteriales afectados	Número de pacientes
ACV/AIT	25
IAM	14
Arterias de extremidades	7
Arteria renal	3
Arteria central retina	2
Sin datos	6

Discusión

En las últimas décadas y a pesar del descubrimiento de las diferentes mutaciones mencionadas, el tratamiento de las enfermedades mieloproliferativas Ph negativas ha estado basado en la capacidad citorreductora de la HU por su efectividad en la reducción del riesgo de trombosis y hemorragias en numerosos trabajos. El descubrimiento de la mutación JAK2, marcador de clonalidad tanto en los pacientes portadores de PV como, en menor porcentaje, en TE y

MF constituye, además de un criterio diagnóstico, un factor relevante de riesgo de trombosis. Este estudio retrospectivo tuvo como objetivo describir una población de pacientes con neoplasias mieloproliferativas Ph negativas tratadas con HU en la vida real. La HU fue suministrada en pacientes con una edad media de 63 años durante un promedio de 5 años, tuvo igual efectividad en normalizar el hematocrito y el recuento plaquetario, obteniéndose respuestas completas hematológicas en la mayoría de los pacientes con PV y TE.

Gráfico 8. Efectos adversos (número de pacientes)

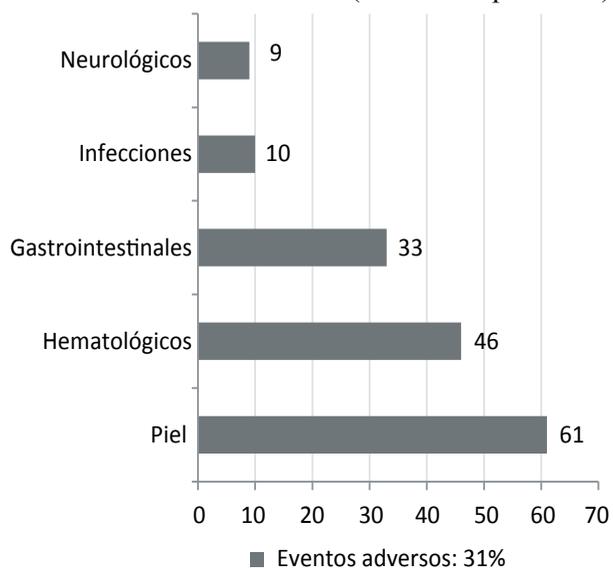
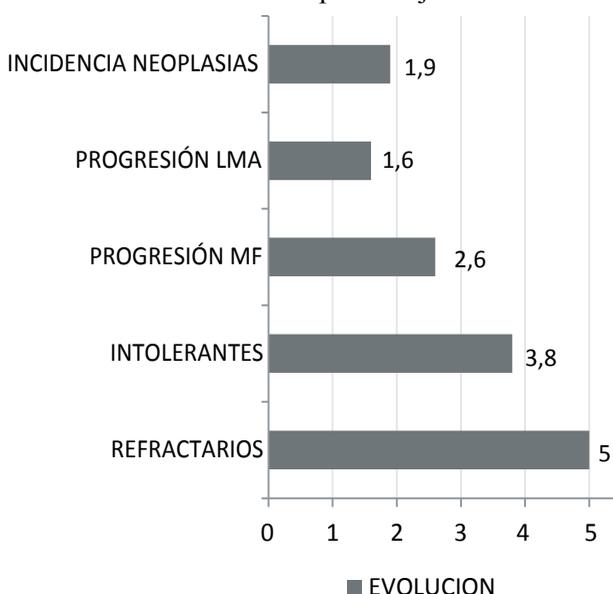


Gráfico 9. Incidencia de segundas neoplasias, tasa de intolerancia, refractariedad y progresión a LMA y MF en pacientes tratados con hidroxurea expresados como porcentaje.



La frecuencia de trombosis arterial y venosa fue semejante. Las trombosis arteriales se produjeron principalmente antes del tratamiento y motivaron el inicio de la citorreducción en el 16,8 % de los pacientes. La presencia de la mutación JAK2 se

Tabla 6. Efectos adversos en pacientes tratados con hidroxurea

Efectos adversos	Número de pacientes
Cutáneos	
Úlcera MMII	23
Eccema	14
Trastornos tróficos uñas (cambio de color, atrofia)	9
Eritema	8
Hiperpigmentación	7
Alopecia	5
Epitelioma basocelular	3
Úlcera oral	2
Melanoma	1
Gastrointestinales	
Dolor abdominal	17
Dolor abdominal	9
Constipación	6
Náuseas	6
Síndrome ácido-sensitivo	3
Pérdida de peso	2
Hematológicos	
Leucopenia	24
Anemia	21
Trombocitopenia	8
Neutropenia	6

relacionó con una alta frecuencia de trombosis venosas, incluso bajo aspirina. Cabe destacar que la tasa de trombosis bajo hidroxiurea fue baja, 11/419 (2,6 %) pacientes tuvieron trombosis venosa y 16/419 (3,8 %) trombosis arterial.

Las hemorragias mayores se asociaron a ingesta de aspirina y recuentos de plaquetas mayores a $1.500.000 \times 10^9/L$.

La evolución y complicaciones de los pacientes estudiados con PV JAK2+ y las TE JAK2+ fueron parecidas. La tasa de progresión con un seguimiento medio de 5 años fue baja, pero hay que considerar que estos pacientes progresan a los 15 a 20 años del inicio de la enfermedad. Por otra parte, el bajo número de pacientes incluidos con MF (n=31) no nos permitió obtener conclusiones claras respecto al uso de HU en esta patología.

Se efectuó biopsia de médula ósea en el 81 % de pacientes, con una baja frecuencia de repetición durante la evolución, relacionado tal vez a la baja tasa de complicaciones y de progresión que presentan los pacientes con estas patologías. El 20 % de los pacientes no tuvo acceso a estudios mutacionales, basándose el diagnóstico en la biopsia de médula ósea.

Los eventos adversos por el uso de la HU fueron frecuentes, la mayoría con úlceras en piel y otros con citopenias y síntomas gastrointestinales.

Conclusiones

Este estudio descriptivo de la vida real en pacientes con NMP Ph negativas tratadas con hidroxiurea muestra que es una droga accesible y de fácil manejo ambulatorio. Las limitaciones de este estudio están dadas por su diseño retrospectivo y por el sesgo en la incorporación de los pacientes. La citorreducción fue efectiva en esta población y la frecuencia de eventos vasculares fue menor en pacientes bajo tratamiento. Si bien los efectos adversos fueron frecuentes, motivaron la suspensión de la droga en un bajo porcentaje de casos. La tasa de progresión a LMA y mielofibrosis fue baja, probablemente relacionada con el tiempo de seguimiento.

La activa participación de los miembros de la SAH en la recolección de datos sienta las bases para la creación de un registro prospectivo de NMP y la realización de trabajos colaborativos en el marco de la SAH en el país y eventualmente en la región.

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El Dr Federico Sackman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Nangali J, Green A. Myeloproliferative Neoplasms: From origins to outcome. *Hematology*. 2017; 470-417.
2. Antonilli E, Guglielmelli P, Pieri L y col. Hydroxyurea related toxicity in 3411 patients with Ph negative MPN. *Am J Hematol*. 2012 Mayo; 87 (5). 552-554.
3. Barbui T, Barosi G, Birgegard G y col. European LeukemiaNet: Philadelphia negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia-Net. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 761-770.
4. Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, Vestri O, Galli M, Rodeghiero F, Barbui T. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med*. 1995;332(17):1132-6.
5. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia. 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2017;92: 95-108.
6. Alvarez-Larrán A, Kerguelen A, Hernández-Boluda JC y col. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2016 Mar;172(5):786-93.
7. Kiladjian J, Chever S, Dosquet C, Chomienne C and Rain JD. Treatment of Polycythemia Vera With Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29:3907-3913.