

Buscando nuevas dianas terapéuticas en el cáncer líquido

El direccionamiento a vías metabólicas específicas de los cánceres hematológicos y la terapia celular adoptiva son la base de los tratamientos actualmente en desarrollo.

La identificación de nuevas dianas terapéuticas en el linfoma y la leucemia está cambiando el paradigma del tratamiento de las neoplasias hematológicas. Si hasta hace poco el único tratamiento eficaz era el trasplante de médula ósea, recientes ensayos clínicos han demostrado la viabilidad de las terapias dirigidas a la fosfatidil-inositol-3-quinasa (PI3K) y a la quinasa Bruton (BTK), así como la eficacia de la terapia celular con linfocitos T portadores de receptores quiméricos (CAR-T) y la de la siguiente generación de agentes biológicos dirigidos contra el CD20.

Duvelisib

Es un inhibidor dual de las isoformas delta y gamma de la PI3K diseñado para su administración oral en combinación con venetoclax, un inhibidor de la molécula anti-apoptótica Bcl-2 en fase experimental. Los datos preclínicos disponibles indican que duvelisib aumenta la sensibilidad de las células tumorales a venetoclax. La elevación de los niveles de Bcl-2 observada con duvelisib (DVL) ha motivado que la terapia de combinación con ambos fármacos esté siendo considerada como opción terapéutica en la leucemia linfocítica crónica (CLL). En un ensayo de fase I en pacientes con cánceres hematológicos avanzados, el cultivo de las células malignas durante 28 días con DVL potenció la expresión de factores pro-apoptóticos, así como la de Bcl-2 y aumentó la muerte celular cuando las células fueron tratadas con venetoclax después de este período. DVL se encuentra actualmente en plena fase de desarrollo clínico con el estudio de fase II DYNAMO en linfoma de no-Hodgkin refractario de tipo indolente, el estudio de fase III DYNAMO-R en linfoma folicular previamente tratado y el estudio de fase III DUO en CLL refractaria o con relapso.

Idelalisib

Es el primer inhibidor oral de la PI3K autorizado en España para el tratamiento de la CLL y del linfoma folicular en combinación con el anticuerpo anti-CD20 rituximab. En la CLL está indicado en adultos con al menos un tratamiento previo y en primera línea en pacientes que presentan delección en 17p o mutaciones en TP53. En el linfoma folicular la indicación es en monoterapia en enfermedad refractaria a al menos 2 tratamientos previos. Un reciente estudio de fase III en CLL demostró la superioridad de este régimen de combinación en términos de supervivencia global (SG) y libre de progresión (SLP), con reducciones del 45 y 67%, respectivamente, siendo la eficacia similar en pacientes de alto y bajo riesgo. Un estudio previo de fase II en pacientes de entre 65 y 90 años de edad con CLL reportó una tasa de respuesta del 97% a lo largo de 22 meses de tratamiento, incluyendo remisión completa en el 19%. La SLP en este estudio alcanzó el 83% a los 36 meses.

TGR-1202

Se trata de un nuevo inhibidor de la PI3K estructuralmente diferente de idelalisib y duvelisib. Los datos de fase I disponibles indican que su perfil de tolerabilidad es significativamente mejor, con una eficacia comparable a estos dos fármacos en diversos neoplasmas linfoproliferativos. En particular, no se han obser-

vado alteraciones hepáticas, colitis, ni diarrea de grados 3 y 4, unos efectos adversos relativamente comunes con idelalisib o duvelisib. No obstante, los datos de tolerabilidad de este ensayo son preliminares, una circunstancia a considerar a tenor de que los efectos adversos gastrointestinales asociados a la inhibición de la PI3K con otros fármacos surgen tarde en el tratamiento. Actualmente se encuentran en fase de preparación estudios adicionales dirigidos a la autorización.

CUDC-907

Es un compuesto oral que inhibe simultáneamente las isoformas alfa, beta y delta de la PI3K y las histona-deacetilasas I y IIB. Su actividad anti-tumoral ha sido demostrada en xenotrasplantes de linfoma de células B y mieloma múltiple. Un ensayo de fase I en 45 pacientes con diferentes cánceres hematológicos determinó la dosis máxima tolerada en uno de varios regímenes de dosificación. CUDC-907 indujo respuesta objetiva en 4 de 8 pacientes con linfoma folicular o linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) que habían recibido hasta 4 terapias previas. En 21 de 38 pacientes evaluables, incluidos algunos con linfoma de Hodgkin y mieloma múltiple, la mediana de tiempo con enfermedad estable fue de 101 días. El análisis farmacocinético de este ensayo indica que no existe acumulación de metabolitos de CUDC-907 cuando la dosificación se realiza de 2 a 3 veces por semana. Los efectos adversos de este fármaco fueron los correspondientes a su clase, sin que la fatiga o la trombocitopenia fueran causa de limitación de dosis. Actualmente se encuentra en marcha un estudio de fase II que examinará la eficacia y seguridad de CUDC-907 en monoterapia o en combinación con rituximab en pacientes con LDCBG refractario o con relapso y mutaciones en Myc.

Agentes dirigidos al CD20

La proteína de membrana CD20 es expresada tanto por linfocitos B normales como neoplásicos y ha sido utilizada extensivamente como diana terapéutica en el linfoma. Aunque rituximab es el agente biológico anti-CD20 más comúnmente utilizado, su acción directa sobre las células está supeditado a otras células que median el proceso conocido como citotoxicidad mediada por anticuerpo (ADCC) o por complemento. Por ello están siendo desarrolladas nuevas generaciones de anticuerpos y variantes con diferente mecanismo de acción. Ublituximab es un anti-CD20 de tercera generación creado por TG Therapeutics y sobre el que

Idelalisib es el primer inhibidor oral de la PI3K autorizado en España para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica

actualmente se encuentra en fase de preparación un ensayo de fase I cuyo objetivo será determinar la dosis máxima tolerada en combinación con TGR-1202, con o sin ibrutinib, en pacientes con linfoma no-Hodgkin y CLL. Ublituximab reconoce un único epítipo en la molécula de CD20, siendo su ADCC superior a la de rituximab.

MT-3724 es un conjugado formado por una toxina y una región de unión al CD20, con actividad frente a linfocitos B aislados de pacientes con linfoma no-Hodgkin. Es el primer agente capaz de ser internalizado eficientemente a través del CD20 y presenta actividad en modelos in vivo de la enfermedad. Actualmente se encuentra en marcha la continuación de un estudio de fase I en pacientes con linfoma no-Hodgkin o CLL y relapso, cuyo objetivo es determinar la eficacia del uso compasivo de esta terapia en enfermos que han tolerado el fármaco en la fase previa. Además de los habituales análisis de seguridad y eficacia, el estudio también examinará la posible ocurrencia de inmunidad frente al fármaco.

Acalabrutinib

Las terapias basadas en inhibidores de la BTK podrían transformar el tratamiento del linfoma, ya que ofrecen la posibilidad de mayor eficacia con menos efectos adversos. Acalabrutinib es un inhibidor irreversible de la BTK para el que se prevé de forma inminente la primera solicitud de autorización para uso en cánceres hematológicos. Encontrándose en la fase III de su desarrollo clínico, ya ha sido utilizado en casi 1.000 pacientes, de los cuales 600 lo han recibido en monoterapia. En los estudios de fase I y II en pacientes con CLL y relapso la tasa de respuesta fue del 95%, alcanzando el 100% en los portadores de deleciones en 17p, una alteración genética que de otro modo dificulta el tratamiento.

La buena tolerabilidad de acalabrutinib lo distingue de los inhibidores de la BTK de primera generación, como ibrutinib, con el que hasta el 30% de los pacientes abandonan el tratamiento por esta causa. En un reciente estudio de fase II los efectos adversos más frecuentes de acalabrutinib fueron la cefalalgia, diarrea e incremento de peso, siendo la mayoría de grado 1 y 2. En este ensayo no se observaron casos de transformación de Richter, o conversión de la CLL a linfoma de células grandes, y sólo hubo un caso de progresión en los 61 pacientes.

Terapia celular

El uso de linfocitos T portadores de receptores quiméricos (CAR-T) que reconocen antígenos tumorales está en el centro de atención de la oncología desde hace 2 años. Sin embargo, incluso antes del inicio de su aplicación clínica, los especialistas ya la estaban refinando con el objetivo de que llegara al mayor número de pacientes. Recientemente, ha sido identificado un subgrupo de células T con las características ideales para ofrecer respuestas que pueden durar años con menor cantidad de células. Además de aumentar la eficacia, el uso de estas células disminuiría significativamente el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas, un efecto adverso que puede ser fatal y que hasta ahora ha limitado la aplicación de la terapia. Esta subpoblación está formada por células T de memoria, las cuales se expanden en gran número una vez infundidas en el paciente y permanecen activas, incluso durante toda la vida. En un grupo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda a los que les quedaban pocos meses de vida, este enfoque eliminó los síntomas de la enfermedad en el 94%, mientras que la tasa de respuesta en pacientes con diversos cánceres hematológicos fue del 80%. +

En la leucemia linfocítica crónica con relapso la tasa de respuesta con acalabrutinib alcanza el 95%

La terapia CAR-T elimina los síntomas de la leucemia linfoblástica aguda en el 94% de los pacientes terminales