

Optimización del tratamiento basado en **L-asparaginasa** en adultos con leucemia linfoblástica aguda

D. Douer, N. Gokbuget, W. Stock, N. Boissel

Blood Rev 2022; 53:100908.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna de las células progenitoras linfoides que presenta una tasa de incidencia anual de alrededor del 1,1 al 2,1 por cada 100.000 personas en todo el mundo. La LLA representa el 20% de todos los casos de cáncer detectados en personas menores de 20 años de edad. Sin embargo, la incidencia de la LLA por edad también es bimodal, con picos que se producen aproximadamente a los 5 años y a los 50 años de edad. En general, cerca del 40% de los casos anuales de LLA se presentan en adultos.

Los regímenes pediátricos o de "inspiración pediátrica" que hacen uso intensivo de la asparaginasa se emplean cada vez más en adultos jóvenes, incluso hasta los 50 o 60 años, y han mejorado las tasas de

sobrevida. No obstante, en la población adulta, los resultados también se estratifican por edad, con tasas generales de sobrevida que disminuyen a medida que aumenta la edad.

Entre los factores que explican la disparidad de resultados en la LLA entre niños y adultos se encuentran la menor tolerancia de los adultos a la quimioterapia intensiva, la falta de un régimen estandarizado y de datos prospectivos que lo respalden, y la falta de experiencia en el tratamiento de la LLA en adultos. El uso intensivo de regímenes con asparaginasa es un factor esencial que incide en las altas tasas de sobrevida de la LLA pediátrica. Varias reacciones adversas asociadas a la asparaginasa (como la hepatotoxicidad y la trombosis) aumentan con la edad.

Esta revisión analiza las tendencias y los aspectos relacionados con el uso de asparaginasa para adultos con LLA, y la posibilidad de adoptar diversas medidas para minimizar los riesgos y maximizar los beneficios del tratamiento con asparaginasa en la población adulta.

Optimización del tratamiento basado en L-asparaginasa en adultos con leucemia linfoblástica aguda

D. Douer, N. Gokbuget, W. Stock, N. Boissel
Blood Rev 2022; 53:100908.

¿Es esencial la asparaginasa en los regímenes para LLA en adultos?

En un análisis univariante, la ausencia de depleción de asparagina se asoció con menor sobrevida global (SG) (HR: 2,4; 95% IC: 1,4-4,1; $p = 0,001$) y con la sobrevida sin cáncer. Tras ajustar por edad, estado funcional, recuento de glóbulos blancos y cariotipo, el HR de la SG asociada con la ausencia de depleción de asparagina fue de 1,8.

En un estudio retrospectivo unicéntrico sobre 85 pacientes (18 a 60 años), se observó que **los pacientes que recibieron $\geq 80\%$ de la dosis de asparaginasa pautada tuvieron mayores niveles de SG a 3 años ($p=0,003$) y de sobrevida sin recaídas (SSR) ($p=0,002$) y un menor riesgo acumulado de recidiva ($p=0,01$) frente a quienes recibieron $<80\%$ de la dosis pautada debido a problemas de tolerabilidad.**

En un análisis retrospectivo de 95 adultos con LLA de células T, **el tratamiento con asparaginasa como parte del régimen inicial se asoció con una SG (HR: 2,3; $p=0,02$) y una SSR (HR: 2,7; $p=0,01$) más prologadas frente a los regímenes sin asparaginasa.**

Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos determinó que **las dosis más altas de L-asparaginasa se asociaron con mejores resultados para los adultos con LLA aguda de células T.**

Además, una revisión retrospectiva de 60 pacientes adultos de entre 18 y 59 años, tratados según el protocolo pediátrico COG 1882, reveló que **un mayor número de dosis de pegaspargasa se asociaba con mejor sobrevida sin leucemia que un número menor de dosis (Figura 1).**

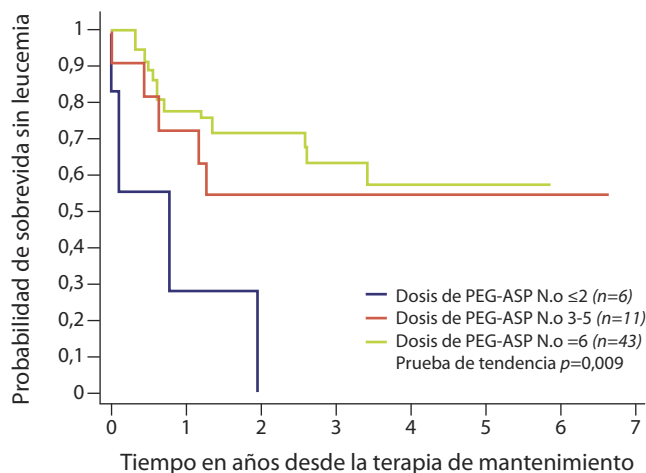


Figura 1.
Un estudio en adultos con LLA tratados con el protocolo BFM, que incluía un total pautado de 6 dosis de pegaspargasa (PEG-ASP) (2000 U/m² por dosis), concluyó que los pacientes que recibieron un mayor número de dosis de PEG-ASP tenían muchas más probabilidades de sobrevida sin leucemia frente a quienes recibieron menos dosis.

Reacciones adversas a la asparaginasa en adultos

La asparaginasa pegilada se utiliza como primera opción en muchos países, por lo que esta formulación resulta de suma importancia. En comparación con la *Escherichia coli*-asparaginasa (EC-ASP), **la asparaginasa pegilada ofrece las ventajas de una vida media más prolongada, una dosificación menos frecuente (3-4 semanas de duración frente a <3 días con la EC-ASP) y un menor riesgo de reacción de hipersensibilidad o desarrollo de anticuerpos.**

Los datos sobre la seguridad y la tolerabilidad de la pegaspargasa aportados por varios estudios en adultos con LLA indican que entre los factores de riesgo de reacciones adversas se cuentan el aumento de la edad, la obesidad y la superposición de reacciones adversas con agentes mielosupresores -como la daunorubicina- y con otros medicamentos, como los antiinfecciosos y los esteroides.

Aumento de la eficacia y la tolerabilidad de la asparaginasa en adultos (tabla 1)

En 2011, las recomendaciones de un panel de expertos en materia de prevención y manejo de las reacciones adversas a la asparaginasa destacaron que el control eficaz de dichas reacciones puede incidir en los resultados, ya que la asparaginasa es un componente esencial del tratamiento de la LLA.

Tabla 1.

Principales recomendaciones de 2018 y 2020 para el manejo de las reacciones adversas a la asparaginasa en adultos.

TOXICIDAD	RANGO DE PREVALENCIA: grado 3/4, % pacientes	CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO
Hiperbilirrubinemia	24-39	Reversible; no es una indicación para suspender permanentemente o ajustar las dosis del tratamiento posterior con asparaginasa; ajustar otros medicamentos y suspender la asparaginasa hasta alcanzar el grado 1.
Transaminasas	36-54	Reversible; no es una indicación para suspender permanentemente o ajustar las dosis del tratamiento con asparaginasa; suspender la asparaginasa hasta resolverse a grado 2.
Trombosis	11-27	Iniciar anticoagulación y mantener un recuento de plaquetas adecuado; se puede continuar con la asparaginasa mientras el paciente sigue bajo tratamiento anticoagulante por casos de trombosis sin riesgo de vida.
Sangrado	<1	Infrecuente
Pancreatitis	5-13	Suspensión definitiva de la asparaginasa debido al alto riesgo de pancreatitis recurrente en caso de reexposición; la pancreatitis química no es una indicación para suspender las dosis posteriores de asparaginasa.
Hipersensibilidad/ Reacción alérgica	4-10	Sustituir por asparaginasa <i>Erwinia</i>; administrar corticosteroides y antihistamínicos.
Hipofibrinogenemia (<100 mg/dL)	48-51	Sustituir por crioprecipitado solo durante hemorragias activas o antes de procedimientos.
Hiperglucemia	31-33	Reversible; no es una indicación para suspender permanentemente el tratamiento con asparaginasa; comenzar con insulina y otros fármacos antihyperglucemiantes.

Terapias y estrategias novedosas y emergentes para optimizar el tratamiento con asparaginasa en adultos

1 Dosificación personalizada

Debido a la naturaleza compleja y heterogénea del tratamiento con asparaginasa -en especial entre los distintos rangos etarios-, el control de los niveles de actividad de la asparaginasa sérica es fundamental para garantizar una depleción adecuada de asparagina. Si bien la concentración sérica óptima para la depleción de asparagina aún no ha sido determinada con precisión, el umbral terapéutico adecuado es $\geq 0,1$ UI/mL.

2 Dosificación farmacocinética

La dosificación farmacocinética de la pegaspargasa constituye una estrategia para optimizar la seguridad, la tolerabilidad y los beneficios de la asparaginasa en adultos con LLA. En un estudio sobre 51 pacientes adultos con LLA tratados con un régimen de inspiración pediátrica, 26 recibieron una dosis reducida de pegaspargasa (≤ 1000 ; mediana, 500 UI/m²/dosis) y 25 recibieron la dosis estándar del protocolo COG (>1000 ; mediana, 2500 UI/m²/dosis). El grupo de dosis reducida presentó menos reacciones adversas de grado 3/4 durante la inducción ($p=0,02$), al tiempo que alcanzaron los niveles terapéuticos de asparaginasa.

3 Perfil farmacogenético - Evaluación de riesgo de los pacientes

Varios rasgos genéticos y polimorfismos se relacionan con la respuesta a la asparaginasa y otros tratamientos de la LLA, por lo que tales indicadores pueden ser útiles en la predicción del riesgo y la modulación del tratamiento personalizado.

Consideraciones especiales para los adultos mayores

Las tasas de mortalidad relacionadas con el tratamiento en pacientes ≥ 55 años son de aproximadamente el 20-40%, y la SG estimada a 5 años es de entre el 10-20%. Los datos de los estudios indican que los adultos mayores (definidos como ≥ 60 o ≥ 65 años) tienen mayor incidencia de múltiples factores pronósticos adversos.

La diabetes, las enfermedades cardiovasculares y otras neoplasias malignas son algunas de las comorbilidades habituales en los adultos mayores con LLA. Tal vez, el riesgo más importante de la asparaginasa en pacientes de edad avanzada sea la hepatotoxicidad.

Es conveniente el uso selectivo de asparaginasa (por ejemplo, disminución de la dosis) y otras modificaciones. Los resultados prometedores que arrojaron las combinaciones de quimioterapia con inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs) en la LLA Ph/BCR-ABL-positiva en adultos mayores son tendencias alentadoras.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con asparaginasa en pacientes adultos con LLA constituye una estrategia terapéutica beneficiosa.

- La utilización de regímenes con asparaginasa contribuye a las altas tasas de supervivencia en la LLA pediátrica, lo que también puede ser importante para los adultos.
- Los estudios que aplican protocolos pediátricos en adultos con LLA refieren tasas de SG y SLE (supervivencia libre de eventos) a 5 años de entre el 52-78%.
- La hepatotoxicidad, la trombosis, la pancreatitis y la hipersensibilidad se cuentan entre las reacciones adversas a la asparaginasa más frecuentes en adultos.
- Se necesita más investigación para evaluar la relación riesgo-beneficio del uso de asparaginasa en los regímenes de tratamiento de la LLA en adultos.

ONCASPAR® (pegaspargasa): fuente de potencia durante todo el tratamiento

La remisión es posible en los casos de LLA

ONCASPAR® brinda a los pacientes la oportunidad de alcanzar remisión completa como componente esencial del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en las etapas de inducción y consolidación.

ONCASPAR® (Pegaspargasa) está indicado como parte del tratamiento antineoplásico combinado de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años de edad, así como en pacientes adultos


oncaspar
pegaspargasa
polvo para solución inyectable y para perfusión



Acceda al prospecto ONCASPAR
escaneando el código QR.

