

Tratamiento con Revlimid® y segundos cánceres, ¿existe una relación?

Revlimid (lenalidomida) es uno de los varios tratamientos nuevos introducidos en la última década que han cambiado el curso del tratamiento para el mieloma. En la actualidad está autorizado para ser utilizado en combinación con el esteroide dexametasona en el tratamiento de los pacientes con mieloma que hayan recibido por lo menos una línea de tratamiento previa.

Según los resultados preliminares de diversos estudios clínicos internacionales, es eficaz a la vez como tratamiento de primera línea y como tratamiento de mantenimiento para el mieloma.

Sin embargo, los datos que surgieron de tres estudios independientes durante la reunión de la Sociedad americana de hematología en diciembre de 2010 indicaban que el uso prolongado de Revlimid para el mieloma puede estar asociado con la aparición de segundos cánceres. Estas observaciones han sido sometidas desde entonces a un intenso escrutinio y han estimulado el debate en todo el mundo.

P. ¿Que se encontró en los estudios clínicos?

En los tres estudios clínicos en fase III en cuestión se investigaba el efecto de Revlimid como tratamiento de mantenimiento para los pacientes con mieloma.

En dos de los estudios, el llevado a cabo en EE.UU., CALGB 100104, y el realizado en Francia, IFM 2005-02, se analizaba el efecto del tratamiento de mantenimiento con Revlimid después de un tratamiento con dosis elevadas y trasplante de células madre, sobre la duración de la remisión. En el tercero, el estudio internacional MM-015, se investigaba el efecto del tratamiento de mantenimiento con Revlimid sobre la duración de la remisión después de una combinación terapéutica inicial que contenía Revlimid en pacientes recién diagnosticados más mayores o menos en forma, incapaces de recibir un tratamiento con dosis elevadas y trasplante de células madre.

Los resultados de los tres estudios demostraban de manera unánime una mejoría significativa en la duración del período de remisión en pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con Revlimid en comparación con los pacientes que no recibían tratamiento de mantenimiento con Revlimid.

En el estudio CALGB 100104, los resultados del seguimiento de 18 meses demostraban que la mediana del período de recesión era de 42 meses cuando se utilizaba mantenimiento con Revlimid, en comparación con los 22 meses sin este mantenimiento. Para el estudio IFM 2005-02, en el seguimiento del cuarto año, los investigadores encontraron que la mediana de remisión desde el comienzo de la aleatorización era de 42 meses en el grupo de mantenimiento con Revlimid, en comparación con los 24 meses en el grupo

que no recibió mantenimiento. De igual forma, para los pacientes recién diagnosticados más mayores o menos en forma, el mantenimiento con Revlimid prolongó de manera significativa la remisión desde 14 meses en el grupo de no mantenimiento hasta 31 meses en el grupo de mantenimiento con Revlimid.

Así, alentados por los datos, los investigadores del estudio CALGB dieron a los pacientes del grupo que no recibía mantenimiento la opción de "cruzar" al grupo de mantenimiento con Revlimid.

Sin embargo, en ninguno de los estudios se han demostrado todavía diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global entre los grupos de tratamiento. Esto se debe a que el periodo de seguimiento hasta la fecha no ha sido lo suficientemente largo como para obtener datos de supervivencia. De preocupación más inmediata, no obstante, ha sido la observación en los tres estudios de un aparente aumento en la incidencia de un segundo cáncer en los pacientes que recibieron mantenimiento con Revlimid en comparación con los pacientes que no recibieron dicho mantenimiento.

P. ¿Qué es un segundo cáncer y por qué se produce?

Un segundo cáncer es un cáncer no relacionado que aparece en un paciente que ya tiene un tipo concreto de cáncer. En términos médicos, se denominan segundos cánceres primarios.

Los segundos cánceres aumentan en frecuencia después de ciertos tratamientos contra el cáncer, en particular los que actúan lesionando el ADN. Estos tratamientos contra el cáncer son eficaces contra las células cancerosas, pero también pueden dañar el ADN de las células normales. Si bien la mayoría de las células normales son capaces de reparar el daño, en ocasiones éste no puede ser reparado y provoca la transformación de las células en cancerosas.

Históricamente los segundos cánceres en el mieloma han sido poco frecuentes, en gran medida debido a la supervivencia relativamente corta una vez establecido el diagnóstico. Sin embargo, parecen ir aumentando lentamente debido a los mejores tratamientos: ahora los pacientes sobreviven el tiempo suficiente como para que aquellos se conviertan en un problema. En el mieloma, muchos segundos cánceres son otros cánceres hematológicos como las leucemias y los linfomas.

P. ¿Se debe a Revlimid el aparente mayor riesgo de segundos cánceres observado en esos estudios clínicos?

No. Por el momento no hay datos suficientes que permitan demostrar una diferencia estadística entre los grupos que reciben mantenimiento con Revlimid y los que no lo reciben y que permitan concluir que Revlimid es la causa de esta observación.

Las cifras comunicadas en el estudio CALGB fueron 18 casos de un total de 231 pacientes con segundos cánceres en el grupo de mantenimiento con Revlimid, en comparación con cinco casos de 229 pacientes en el grupo que

no recibía mantenimiento con Revlimid. En el estudio IFM, aparecieron segundos cánceres en 17 de los 306 pacientes del grupo de mantenimiento con Revlimid, en comparación con tres de los 302 pacientes del grupo que no recibía mantenimiento. La mayoría de esos cánceres se produjo en pacientes que habían estado en mantenimiento con Revlimid durante más de dos años. También se observaron segundos cánceres en el estudio MM-015: 12 casos en el grupo de mantenimiento con Revlimid, en comparación con cuatro casos en el grupo que no recibía mantenimiento con Revlimid.

En general, las cifras se adecuan a un riesgo aproximado del 7% de aparición de segundo cáncer, en comparación con un riesgo aproximado del 2% con otros tratamientos. Las cifras actuales no se consideran suficientes como para ser estadísticamente significativas hasta que se analicen más pacientes.

P. ¿Qué opinan los expertos?

Los expertos sobre mieloma de todo el mundo han debatido esta cuestión y el consenso al que han llegado es que no creen que los datos actuales justifiquen un cambio en cómo se utiliza Revlimid en el tratamiento de los pacientes con mieloma.

Los investigadores principales de los estudios CALGB y MM-015 han anunciado su decisión de continuar administrando Revlimid a sus pacientes. Consideraron que los beneficios del tratamiento de mantenimiento con Revlimid superaban con creces los riesgos de segundos cánceres. Entendieron que la incidencia de segundos cánceres que observaron estaba dentro del intervalo normal y que no había pruebas suficientes que demostraron de manera concluyente que Revlimid está asociado con un aumento inaceptable en la incidencia de segundos cánceres. Sin embargo, reconocen que se necesita más investigación.

Los investigadores que dirigían el estudio IFM anunciaron su decisión de interrumpir la administración de Revlimid en los pacientes que seguían en tratamiento de mantenimiento; esos pacientes habían recibido ya tratamiento de mantenimiento con Revlimid durante más de dos años. Dado que el estudio había alcanzado su objetivo principal de investigar los efectos del mantenimiento con Revlimid durante 24 meses, los investigadores no vieron beneficio añadido a continuar el tratamiento en esos pacientes.

Lo que hace las cosas difíciles de interpretar es que los estudios no pueden compararse directamente ya que diversos aspectos de cada estudio eran diferentes. Por ejemplo: los tratamientos de inducción eran muy diferentes en cada uno de los estudios; en el estudio IFM hubo un periodo de pretratamiento de consolidación con Revlimid después del trasplante; el periodo de seguimiento era mucho más prolongado en el estudio IFM, y a los pacientes del grupo que no recibía mantenimiento del estudio CALGB se les dio la opción de pasar a recibir tratamiento de mantenimiento con Revlimid.

La mayoría está de acuerdo en que cierta duración del mantenimiento con Revlimid debe ser sistemática. Algunos de los expertos cree que la incidencia de segundos cánceres podría deberse al tratamiento inicial que recibió el paciente, teniendo el mayor riesgo los que recibieron previamente melfalán.

Desde luego se necesita más investigación antes de tomar decisión alguna sobre el tratamiento de mantenimiento con Revlimid. Un grupo de los principales expertos europeos sobre el mieloma ha emitido una declaración de consenso sobre la posición actual del uso de Revlimid en el tratamiento del mieloma, en nombre de la red europea del mieloma (*European Myeloma Network*).

Puede conseguirse esta declaración en la página web Myeloma UK:
www.myeloma.org.uk

P. ¿Se están emprendiendo otras acciones?

A la luz del aumento observado en la incidencia de segundos cánceres en los estudios clínicos, un organismo regulador, la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency [EMA]*), está llevando a cabo una revisión completa para evaluar los beneficios y los riesgos de Revlimid en el mieloma recurrente o resistente al tratamiento.

El fabricante de Revlimid está llevando a cabo todos los análisis necesarios a partir de los datos que se han recogido en los 170.000 pacientes que han recibido Revlimid en estudios clínicos o como parte del tratamiento convencional. Están colaborando estrechamente con la EMA para proporcionar los datos necesarios para la revisión.

El proceso de revisión durará unos seis meses. Hasta que la EMA haga alguna recomendación, seguirá recetándose Revlimid y utilizándose en los pacientes con mieloma.

P. ¿Es seguro continuar el tratamiento con Revlimid?

Sí lo es. Es importante recordar que solo se plantean dudas en los pacientes que recibieron Revlimid como tratamiento de mantenimiento después de una terapia con dosis elevadas y trasplante de células madre, y en los pacientes recién diagnosticados de edad más avanzada o menos en forma que estén tomando Revlimid en combinación con melfalán. Estos pacientes solo están dentro de un estudio clínico.

La mayoría de los pacientes que reciben Revlimid son tratados por mieloma recurrente y no hay pruebas de que el tratamiento en estas circunstancias aumente el riesgo de un segundo cáncer.

Algunos pacientes del Reino Unido reciben también tratamiento de primera línea con Revlimid como parte de un estudio clínico. En la actualidad no se tiene previsto interrumpir ni cambiar estos estudios, en concreto el estudio Myeloma XI.

Éste es un estudio a gran escala que se realiza en el Reino Unido para comparar combinaciones de talidomida, Revlimid y Veldace® en pacientes de todas las edades con mieloma múltiple recién diagnosticado. Algunos de los pacientes son aleatorizados a recibir mantenimiento con Revlimid después de un tratamiento con dosis elevadas y trasplante de células madre. Si usted está participando, o tiene previsto participar, en este estudio y tiene dudas, hable con su médico.

P. ¿Cuáles son las perspectivas futuras para que Revlimid siga como tratamiento del mieloma?

En general, Revlimid está demostrando una gran eficacia en combinación con tratamientos actuales y nuevos para los pacientes con mieloma recurrente, así como recién diagnosticado, y en general es bien tolerado, con efectos secundarios controlables. Bajo estas premisas, cabe sostener que los beneficios de Revlimid superan con creces los riesgos y que es probable que Revlimid acabe por convertirse en un tratamiento de primera línea convencional en el mieloma.

Si tiene alguna pregunta, póngase en contacto con Maggie en la dirección de correo electrónico

Maggie@myeloma.org.uk o llamando al +44 (0) 131 557 3332.