

Romidepsina: un bloqueante de las histona deacetilasas, empleado en el tratamiento de segunda línea de los linfomas T recaídos o refractarios

Romidepsin: an histone deacetylase inhibitor, employed in the second line of treatment of refractory/relapsed T cell lymphomas

Norma Tartas

Hematología - Instituto Alexander Fleming

ntartas@gmail.com

Fecha de recepción: 28/04/2014
Fecha de aprobación: 05/05/2014



NUEVAS
DROGAS

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 2: 156-158
Mayo - Agosto 2014

Resumen:

La romidepsina, un inhibidor potente de las histona deacetilasas, es una droga nueva activa en los linfomas T.

En estudios fase II se demostró su actividad en pacientes con linfoma T periférico (LTP) previamente tratados, con 29% de respuestas globales y 19% de respuestas completas (RC).

Interesantemente pacientes en RC, después del tratamiento con romidepsina, obtuvieron sobrevida prolongada libre de enfermedad.

La romidepsina debería ser investigada en estudios fase III, integrándola con otras drogas activas en éste linfoma y en estadios más precoces de la enfermedad.

Palabras clave: Romidepsina,
histona deacetilasas,
linfomas T recaídos/refractarios

Abstract:

Romidepsin is a histone deacetylase inhibitor, one of a new class of agents active in T-cell lymphomas. Phase II trials have shown activity of this drug in previously treated patients with peripheral-Tcell lymphomas(PTCL)

About 29% of global responses and 19% of complete responses were obtained, interestingly patients in complete remission after treatment with romidepsin, had a prolonged disease free survival.

Phase III trials integrating romidepsin with other active drugs earlier in the treatment of the disease should be performed.

Key words: Romidepsin,
histone deacetylase inhibitor,
relapsed/refractory T-cell lymphomas

Los linfomas T constituyen el 10% de los linfomas no Hodgkin (LNH) en Occidente y son un grupo heterogéneo de malignidades que se clasifican según la histo-morfología, el inmunofenotipo y la presentación anatómo clínica⁽¹⁻²⁾.

Éstos linfomas resultan de la proliferación clonal de linfocitos pos-tímicos, las variantes de presentación nodal incluyen: el linfoma T-Nos(T-no especificado), el linfoma angioinmunoblástico (LAI) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACG) ALK+ y ALK-⁽²⁾.

Con excepción de los LACG, ALK+, estas neoplasias tienen una evolución agresiva con respuesta pobre a la quimioterapia convencional y mala supervivencia global.

No hay un tratamiento estándar para el linfoma T periférico (LTP), el tratamiento más empleado es el CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona) y con excepción de los LACG ALK+, menos del 30% de los pacientes están vivos a 5 años.^(1,3)

La mayoría de los enfermos con LTP o bien son refractarios primarios o recaen precozmente. Existen pocas drogas útiles para el rescate efectivo de éstos pacientes y ésta es una de las limitaciones para el empleo del trasplante autólogo de médula ósea (TAMO).⁽⁴⁾

Debe mencionarse además que por lo general la recaída es precoz, avanzada y sintomática, en un enfermo con mal estado de performance y frecuente compromiso de médula ósea. La aparición de drogas nuevas y activas en el LTP como el pralatrexate, la romidepsina y el Brentuximab-Vedotin abre una perspectiva terapéutica diferente y promisoria.⁽⁵⁾

La escasa mielotoxicidad de la romidepsina, por ejemplo, no afectaría la decisión posterior de un trasplante autólogo de médula ósea.

Es interesante también mencionar el alemtuzumab, que es una droga muy activa en los linfomas T, pero lamentablemente su potente efecto inmunosupresor es un factor que limita su empleo.

En éste artículo me referiré a la romidepsina, un inhibidor de las histona deacetilasas (HDAC), en el tratamiento de rescate de los linfomas T nodales recaídos o refractarios.

La romidepsina fue aprobada en el 2009 por la FDA (Food and drug administration) para el tratamiento de los linfomas T cutáneos y en el 2011 como tratamiento de segunda línea en el LTP recaído/refractario.

Romidepsina

La romidepsina es un inhibidor potente de las HDAC, es una droga antineoplásica que es un producto natural obtenido de una bacteria el *Chromobacterium violaceum*, que actúa bloqueando las HDAC e induciendo apoptosis.⁽⁵⁾

Las HDAC son un tipo de enzimas implicadas en la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina en las histonas. Las histonas son proteínas que colaboran en el empaquetamiento del ADN en unidades estructurales, los nucleosomas, que forman unidades repetitivas de cromatina. Las histona acetiltransferasas (HATs) y las HDACs ayudan a modelar el estado transcripcional del ADN a través del remodelamiento de la cromatina.⁽⁵⁾

Los inhibidores HDAC como la romidepsina impiden que los HDACs remuevan los grupos acetilo y permiten que el ADN sea transcripcionalmente activo. En su forma reducida la romidepsina es un potente inhibidor HDAC.⁽⁵⁾

Eficacia clínica:

En Junio 2011 Piekarz y col publicaron un estudio multicéntrico fase II donde se evaluó la romidepsina en pacientes con linfomas T.⁽⁶⁾

En ese estudio se incluyeron linfomas T cutáneos y varios tipos de LTP previamente tratados; en 47 enfermos, el sub grupo T-Nos fue el más frecuente (57%).

Dos pacientes fueron excluidos del estudio, uno por error diagnóstico y otro por anormalidad del QT basal. En 18/47 enfermos se había efectuado previamente un trasplante de médula ósea.

En 8/45 enfermos se obtuvo RC y en 9 (RP), resultando en una respuesta global(RG) de 38 %.

La duración media de la respuesta fue de 8.9 meses.

En Enero 2014 B.Coiffier y col. publicaron un estudio fase II en 120 pacientes con LTP recaído /refractario, el subtipo más frecuente fue el T-Nos ,70% tenían estadio III-IV y 28% compromiso de médula ósea.⁽⁷⁾

Todos los enfermos habían recibido un promedio de 2 tratamientos sistémicos previos, el 37% había recibido ≥ 3 tratamientos, 16% fueron previamente trasplantados.

La romidepsina fue administrada en dosis de 14mg/m², en infusión IV de 4 horas los días 1,8 y 15 en

ciclos cada 28 días. La respuesta global fue del 25% y en 15% de los pacientes se obtuvo RC. Con un seguimiento medio de 22.3 meses, todos los pacientes recibieron por lo menos 2 ciclos de tratamiento.

Los enfermos con remisión completa o parcial recibieron una media de 8 ciclos de tratamiento (1-54). De 19 pacientes que obtuvieron RC, 16 (84%) no tuvieron progresión de la enfermedad, con un seguimiento medio de 25.8 meses.

La obtención de RC se asoció con una prolongada supervivencia libre de progresión (media: 29 meses).

Vía de administración y dosis:

En general la dosis de romidepsina administrada en el LTP es 14 mg/m², en infusión IV de 4 horas los días 1, 8 y 15 en ciclos cada 28 días.

Toxicidad

Cansancio, astenia, náuseas y vómitos Leucopenia, neutropenia (grado 3-4: 26%).

Trombocitopenia en 11 a 34% de los enfermos, grado 3-4 en 6% de los casos.

Infecciones 36%.

Alteraciones del ECG: Prolongación del QT, aplanamiento de la onda T (grado 2: 11%).

Disbalance electrolítico: descenso de niveles séricos de potasio y de magnesio (9%).

Ageusia reversible.

Conclusiones:

La romidepsina es una clase nueva de agentes anti-neoplásicos que tiene actividad en los LTP recaídos/refractarios. Una vez obtenida la RC con romidepsina es sugestiva la duración de la misma. Creo que la efectividad de la romidepsina en el LTP debería estudiarse en combinación con otras drogas activas y más precozmente en la evolución de la enfermedad.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara no tener conflictos de interés.

Bibliografía

1. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM y col. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011, 117(25):6756-6767.
2. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project: International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol* 2008, 26(25):4124-4130.
3. Horwitz SM. Management of peripheral T-cell lymphoma non Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2007, 19(5):438-443.
4. Gutierrez A, Caballero MD, Perez-Manga G y col. Hematopoietic stem cell transplant for peripheral T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008, 42(12):773-781.
5. Mc Graw AL. Romidepsin for the treatment of T-cell lymphomas. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013, 70: 1115-22.
6. Piekarz RL, Frye R, Prince HM et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011, 117:5827-5834.
7. Coiffier B, Pro B, Prince HM y col. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol & Oncol* 2014, 7:11.