

Interferón alfa-2a pegilado como oportunidad de tratamiento para pacientes embarazadas con leucemia mieloide crónica

DÍAZ DÍAZ CL¹, VIÑA ROMERO MM¹, MERINO ALONSO J¹, GUTIÉRREZ NICOLÁS F²

1 Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (España)

2 Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife (España)

Fecha de recepción: 19/06/2020 - Fecha de aceptación: 07/07/2020

RESUMEN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad que puede afectar a mujeres en edad fértil con intención de tener hijos. El tratamiento estándar para esta enfermedad neoplásica son los inhibidores de tirosina quinasa (TKIs), sin embargo, no están indicados en caso de embarazo. La estrategia farmacoterapéutica idónea, es intentar una discontinuación del tratamiento en las pacientes candidatas adecuadas que lleven unos 3 años de tratamiento con TKI

y al menos 2 años en respuesta molecular mayor.

Se presenta el caso de una paciente de 33 años diagnosticada de LMC que, tras 3 de tratamiento con dasatinib decide tener un hijo. Se intenta una actitud terapéutica de discontinuación, pero se produce, antes de la concepción, una progresión de la enfermedad, que se logra controlar con interferón alfa-2a pegilado y se mantiene durante el embarazo. Tras el nacimiento del bebé, se reinicia tratamiento con dasatinib y se vuelve a conseguir una respuesta molecular mayor.

Palabras clave: **Inhibidores de tirosin quinasa, dasatinib, discontinuación, respuesta molecular mayor/completa, leucemia mieloide crónica.**

Pegylated interferon alfa-2a as a treatment opportunity for pregnant patients with chronic myeloid leukemia

SUMMARY

Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease that can affect women of childbearing age with the intention of having children. The standard treatment for this neoplastic disease is tyrosine kinase inhibitors (TKIs), however, they are not indicated in case of preg-

nancy. The ideal pharmacotherapeutic strategy is to attempt discontinuation of treatment in suitable candidate patients who have undergone 3 years of TKI treatment and at least 2 years in a higher molecular response.

We present the case of a 33-year-old patient diagnosed with CML who,

after 3 years of treatment with dasatinib, decides to get pregnant. A therapeutic discontinuation approach is attempted, but progression of the disease occurs before conception, which is controlled by pegylated interferon alpha-2a and is maintained during pregnancy. After the baby is born, dasatinib treatment is restarted and a higher molecular response is achieved again.

Key words: **Tyrosine kinase inhibitors, dasatinib, discontinuation, major/complete molecular response, chronic myeloid leukemia.**

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un proceso mieloproliferativo caracterizado por una hiperplasia mieloide en el que se produce un aumento plasmático de leucocitos y granulocitos¹. Esta hiperplasia es consecuencia de una anomalía citogenética dominada cromosoma Filadelfia (Ph¹), que se caracteriza por una traslocación entre los cromosomas 22 y 9 (t(9;22)(q34;q11)), generándose el gen de fusión BCR-ABL que codifica una proteína con actividad tirosina quinasa (TK)¹, razón por la que el tratamiento principal han sido los inhibidores de tirosina quinasa (TKI)².

La LMC es una enfermedad cuya edad media de aparición es a los 60 años, sin embargo, en torno al 25% de los pacientes son diagnosticados con menos de 40 años, por

tanto, puede afectar a mujeres en edad fértil. Los efectos adversos de los TKI sobre la madre gestante y el feto son conocidos: insuficiencia placentaria, bajo peso del recién nacido, aumento de la tasa de prematuridad, morbilidad y mortalidad perinatal^{3,4}, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo.

A continuación presentamos el caso de una mujer de 33 años con LMC, que tras 3 años de tratamiento con dasatinib decide tener un hijo. Se intentó la discontinuación del dasatinib y ante el fracaso de esta actitud, se controló la enfermedad con interferón alfa-2a pegilado durante la gestación. Tras el nacimiento de un bebé sano, se reinicia el tratamiento con dasatinib y recupera su óptima respuesta inicial.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una paciente mujer de 33 años de edad, diagnosticada de leucemia mieloide crónica (LMC), con un índice pronóstico de Sokal intermedio en tratamiento con dasatinib 100 mg/24 h en primera línea desde 2015⁵. Tras 3 meses de tratamientos se obtuvo una respuesta óptima (aspirado de médula ósea (AMO): 1,1% BCR-ABL y sangre periférica (SP): 0,5% BCR-ABL) y a partir de los 9 meses, respuesta molecular completa con BCR-ABL indetectable. Esta respuesta se mantiene durante 3 años. En ese momento decide quedarse embarazada, y se opta por una discontinuación del tratamiento con un seguimiento molecular mensual, puesto que la paciente cumplía criterios para ello: 3 años de tratamiento con ITK y al menos 2 años en respuesta molecular mayor^{6,7}.

A los 4 meses de la discontinuación, aún sin estar embarazada, se evidencia una pérdida de la respuesta molecular, BCR-ABL: 0,3%. Ante esta situación se valora la posibilidad de iniciar tratamiento con interferón alfa-2a pegilado a dosis de 180 mcg/semana y monitorizar la respuesta durante al menos dos meses antes de intentar la gestación, lográndose respuesta citogenética pero no respuesta molecular. Tras 6 meses de tratamiento y manteniendo un BCR-ABL de 0,8%, la paciente se queda embarazada. Durante el periodo de gestación en tratamiento con interferón alfa-2a pegilado se mantiene una respuesta citogenética completa (con niveles de BCR-ABL del 0,8-0,1%), sin incidencias, y a las 38 semanas de gestación da a luz, por parto natural espontáneo, a una niña completamente sana. En el postparto, se inhibe la lactancia con cabergolina y la paciente reinicia tratamiento con dasatinib. A los dos meses, la paciente presenta respuesta cercana a la respuesta molecular mayor.

DISCUSIÓN

A pesar de que han sido descritos casos exitosos de tratamiento en embarazadas con TKIs², la recomendación general es no emplearlos, e intentar una discontinuación del tratamiento en las pacientes más adecuadas.

Aunque la discontinuación de los TKI no es aún una práctica muy extendida, a pesar de disponer de varios ensayos clínicos que indican su conveniencia en determinados pacientes⁶⁻⁸, el equipo clínico estimó que la paciente cumplía con los requisitos mínimos (3 años de tratamiento con dasatinib y más de 2 en respuesta molecular mayor) para intentarla durante el periodo de gestación.

La discontinuación fracasó con pérdida de la respuesta molecular, lo cual entra dentro de lo descrito en la bibliografía⁶⁻⁸, donde se sabe que hasta un 60% de los pacientes en los que se intenta la discontinuación del tratamiento con TKIs se produce un fracaso terapéutico.

Ante el interés, por parte de la paciente, de seguir adelante con la gestación, se decidió iniciar tratamiento con interferón alfa-2a pegilado. Un fármaco cuyo uso fue autorizado a finales de los años 80, para el tratamiento de la LMC basado en un aumento en la mediana de supervivencia de 6 meses¹ y con un riesgo teratogénico de categoría C (FDA)⁹. El interferón permitió mantener controlada la enfermedad y que el nacimiento del bebé fuera normal. El retratamiento con dasatinib tras el parto logró volver a la situación de control de la enfermedad anterior.

Con el presente caso clínico hemos querido mostrar como el mantenimiento con interferón durante la gestación, puede ser una alternativa válida en pacientes donde la discontinuación del TKIs haya fracasado. Y como la reincorporación, postparto, del TKI permite recuperar una respuesta molecular profunda en una paciente buena respondedora desde el inicio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. J. M. Moraleda Jiménez, 2017. Pregrado de hematología. Capítulo 12, 4. edición, Madrid. Luzán.
2. Alizadeh H, Jaafar H, Rajnics P, Khan M, Kajtár B. Outcome of pregnancy in chronic myeloid leukaemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: Short report from a single centre. *Leukemia Research*. 2015;39(1):47-51.
3. Moura A, Delamain M, Duarte G, Lorand-Metze I, Souza C, Pagnano K. Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy: a retrospective analysis at a single center. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2019;41(2):125-128.
4. Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2009;22(3):455-474.
5. Ficha técnica Dasatinib. Agencia Europea del Medicamento (EMA).
6. Rea D, Nicolini F, Tulliez M, Rousselot P, Guilhot F, Gardembas M, et al. Dasatinib or Nilotinib Discontinuation in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients (pts) with Durably Undetectable BCR-ABL Transcripts: Interim Analysis of the STOP 2G-TKI Study with a Minimum Follow-up of 12 Months – on Behalf of the French CML Group Filmc. *Blood*. 2014;124(21):811-811.
7. Mahon F. Discontinuation of TKI therapy and 'functional' cure for CML. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2016;29(3):308-313.
8. Cerveira N, Loureiro B, Bizarro S, Correia C, Torres L, Lisboa S, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in CML patients in real-world clinical practice at a single institution. *BMC Cancer*. 2018;18(1).
9. Ficha técnica Interferon alfa-2a pegilado. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).