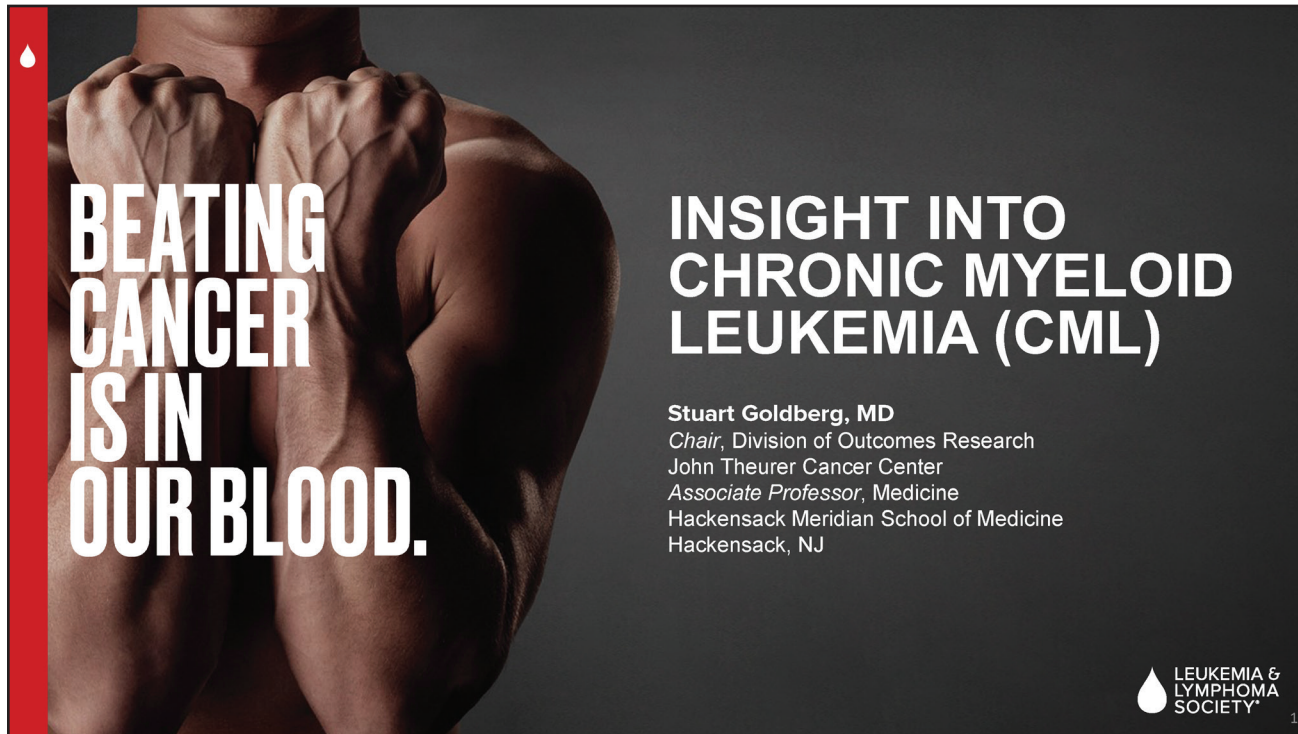


Lo que sigue es una traducción de la transcripción de esta presentación grabada. La transcripción original se editó, para facilitar su lectura, antes de traducirla. También se incluyen, como contexto y referencia visual, las imágenes de las diapositivas en inglés que se mostraron durante la presentación.



**BEATING
CANCER
IS IN
OUR BLOOD.**

**INSIGHT INTO
CHRONIC MYELOID
LEUKEMIA (CML)**

Stuart Goldberg, MD
Chair, Division of Outcomes Research
John Theurer Cancer Center
Associate Professor, Medicine
Hackensack Meridian School of Medicine
Hackensack, NJ

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 1: PERSPECTIVAS DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (CML, EN INGLÉS)

Operador:

Hola a todos. Les damos la bienvenida al programa educativo gratuito de hoy, titulado **Perspectivas de la leucemia mieloide crónica**, que se transmite por teléfono e Internet. Me complace presentarles a su moderadora, la Srta. Figueroa-Rivera.

Lizette Figueroa-Rivera:

Hola a todos, y bienvenidos. Quiero darles una calurosa bienvenida en nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, en inglés). Tenemos más de 1,200 participantes de todo Estados Unidos y de otros 18 países de todo el mundo.

Agradecemos especialmente al Dr. Stuart Goldberg por brindarnos hoy su tiempo y sus conocimientos, en particular en estos momentos tan ajetreados.

Ahora tengo el gusto de presentar a Joseph Anoa'i, el actor, exjugador profesional de fútbol americano y superestrella de World Wrestling Entertainment (WWE). Muchos de ustedes quizá lo conocen como Roman Reigns. Roman nos dirigirá unas palabras de bienvenida.

Roman Reigns:

Mi nombre es Joe. Muchos de ustedes tal vez me conocen como Roman Reigns, la superestrella de WWE. En octubre del 2018, ante una arena abarrotada y millones de telespectadores, me subí al cuadrilátero para anunciar que debía ceder mi título de campeón universal de WWE, que tanto trabajo me costó ganar, para poder dedicar tiempo a lidiar con la leucemia que reapareció después de 11 años de remisión. Me diagnosticaron leucemia mieloide crónica (CML, en inglés) por primera vez en el 2007, cuando tenía 22 años de edad. Como ustedes, conozco muy bien los efectos de tener cáncer de la sangre y sé cuán importante es contar con un buen sistema de apoyo y acceso a información confiable.

El año pasado, WWE y yo nos aliamos con LLS en la lucha contra el cáncer. Nos enorgullece colaborar con LLS para apoyar el trabajo que hacen a favor de los pacientes con cáncer de la sangre, así como de sus familias y cuidadores, además de sus esfuerzos por impulsar investigaciones innovadoras en la búsqueda de curas para el cáncer. Estoy particularmente orgulloso de la iniciativa de LLS para niños, la cual atiende la importante necesidad de contar con opciones de tratamiento mejores y más eficaces para los pacientes pediátricos con cáncer de la sangre de todo el mundo.

Mi propia trayectoria con la leucemia me ha inspirado a hacer todo lo posible por ayudar a otros pacientes con cáncer. Sé de primera mano lo difícil que es enfrentarse al cáncer y deseo mostrar a los demás que incluso alguien como yo puede ser derribado por esta enfermedad. Sin embargo, con el tratamiento y el apoyo adecuados, podemos recuperarnos y seguir adelante. Mi colaboración con LLS es parte del compromiso que tengo por seguir luchando a favor de los pacientes con cáncer y de sus familias.

Hoy tendrán la oportunidad de aprender del Dr. Stuart Goldberg, quien amablemente ha ofrecido parte de su tiempo para hablar con ustedes. Agradecemos su dedicación al apoyo de la misión de LLS y su compromiso con el cuidado de los pacientes con cáncer de la sangre.

Gracias también a ustedes por acompañarnos.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias de nuevo a Roman por su apoyo y colaboración. Pueden encontrar más información sobre su trayectoria con la CML en el podcast reciente que publicamos hace dos días, en el Día Mundial de la CML. Pueden escuchar este episodio por Internet en www.TheBloodline.org (en inglés).

Queremos reconocer y agradecer a Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis y Takeda Oncology por el apoyo brindado a este programa.


Si hoy están participando por computadora, a medida que escuchen el programa podrán ir viendo las diapositivas de la presentación del Dr. Goldberg. Además, a partir de mañana podrán ver o imprimir las diapositivas, y también escuchar la grabación de esta presentación, en www.LLS.org/Programs (la página web, el audio y las diapositivas de la presentación están en inglés).

Después de la presentación, responderemos preguntas de la audiencia.

Ahora tengo el gusto de presentar al Dr. Stuart Goldberg, del John Theurer Cancer Center de la facultad de medicina de Hackensack Meridian en Hackensack, Nueva Jersey. Dr. Goldberg, tengo el agrado de dejar el programa en sus manos.


Dr. Stuart Goldberg:

Gracias a todos. Es un placer poder hablar sobre la leucemia mieloide crónica en nombre de LLS. Para comenzar, quiero agradecer también a LLS, no solo por esta distinción, sino por todo el excelente trabajo que hacen al apoyar a los pacientes con CML y con otros tipos de cáncer de la sangre. Espero que muchos se den cuenta de que todo el dinero que ha sido donado les ha beneficiado directamente, porque las subvenciones otorgadas a los investigadores ayudaron a desarrollar el medicamento imatinib (o Gleevec®) que muchos de ustedes quizá estén tomando. Por lo tanto, esta es una de esas ocasiones en las que tenemos un vínculo directo entre las donaciones para los pacientes y el desarrollo de una terapia que ahora funciona. Hablemos entonces un poco acerca de la CML, de cómo recorrimos este enorme trayecto y de los grandes logros que estamos haciendo en beneficio de muchos de nuestros pacientes.

 **DISCLOSURES**
Insight Into Chronic Myeloid Leukemia (CML)

Stuart Goldberg, MD, has affiliations with COTA, Inc., for Equity.

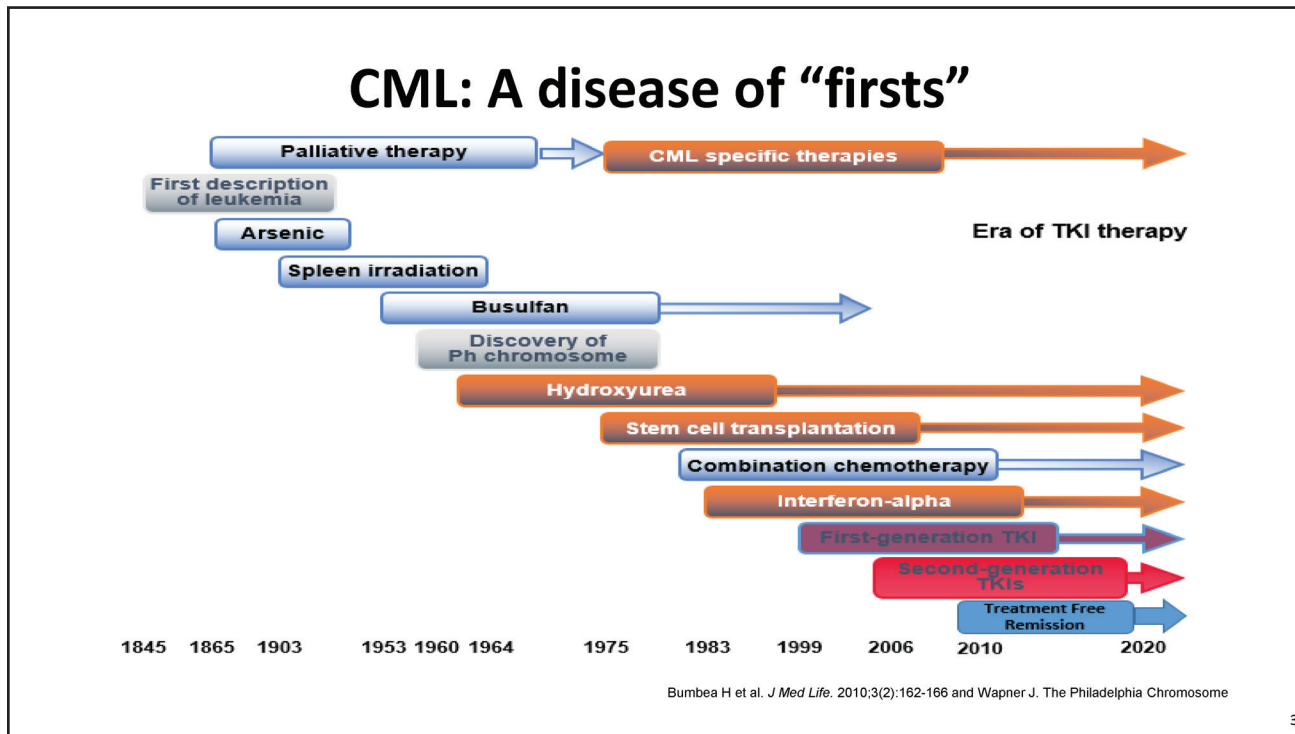
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 2

Diapositiva 2: DECLARACIÓN DE INTERESES

Dr. Goldberg:

Comencemos con mi declaración de intereses. Trabajo para COTA, una empresa que se dedica a la investigación de datos médicos, pero esa afiliación no afecta mi participación en el programa de hoy.



Diapositiva 3: CML: una enfermedad de “primeras veces”

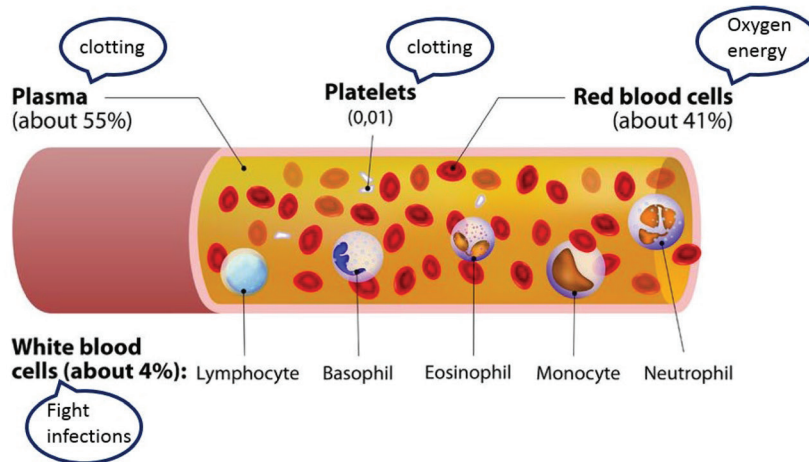
Entonces, ¿por dónde comenzar? Pues bien, siempre es bueno revisar la historia para entender hacia dónde vamos y apreciar mejor dónde hemos estado. La leucemia mieloide crónica (CML, en inglés) es una de esas enfermedades con una historia sumamente intrigante. Con frecuencia se dice que es una enfermedad de “primeras veces”. Como vemos en esta diapositiva, esta enfermedad se descubrió —o describió— por primera vez en la década de 1840. Inicialmente, uno de los primeros usos eficaces de la quimioterapia fue el empleo medicinal del arsénico, un veneno. Aún lo usamos hoy en día para algunos pacientes con CML, pero se utiliza con mayor frecuencia en casos de leucemia aguda. Este medicamento en realidad funcionaba y ayudaba un poco. Después encontramos un uso temprano de la irradiación esplénica en los albores del siglo XX, en la década de 1900. Sin embargo, la verdadera innovación y el verdadero cambio en el manejo de la CML llegó a principios de la década de 1960 con el descubrimiento del cromosoma Philadelphia, del cual hablaremos más adelante con mayor detalle.

Más tarde aparecieron los tratamientos biológicos, como el interferón, en las décadas de 1970 y 1980. Ese es uno de los primeros usos de un tratamiento biológico, en el cual se emplea una sustancia química natural con el fin de estimular el sistema inmunitario para combatir la leucemia. Después, en las décadas de 1980 y 1990, surgió el trasplante de médula ósea. Fue un tratamiento novedoso en ese momento y en realidad fue el primer tratamiento curativo importante para la CML. De hecho, hasta el año 2000, el tratamiento de la CML era el motivo más común para recibir un trasplante de médula ósea en los Estados Unidos. La CML incluso cambió nuestra forma de pensar acerca de los trasplantes, pues aprendimos que no eran las dosis altas de la quimioterapia que se empleaba en el trasplante, sino las nuevas células del donante —el sistema inmunitario—, las que combatían el cáncer. Ese conocimiento nos condujo a nuevas formas de pensar acerca de todo el proceso del trasplante, de los linfocitos del donante y de los llamados minitrasplantes. Sin duda, la CML es responsable de haber transformado la forma en que concebimos los trasplantes.

Luego, a comienzos de este siglo, conforme nos fuimos adentrando en la década del 2000, la mayor innovación fue el descubrimiento de una terapia dirigida llamada imatinib, un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, en inglés) que actúa específicamente sobre la proteína de fusión característica de la CML.

Ahora entraremos en más detalles.

What is blood?



4

Diapositiva 4: ¿Qué es la sangre?

Antes de que podamos hablar de lleno sobre qué es la CML, debemos comprender qué es la sangre. Muchas personas quizá piensan que la sangre es esa sustancia roja que corre por las arterias y las venas, pero la sangre es mucho más compleja. Tiene cuatro componentes principales. Tiene glóbulos rojos, desde luego, cuya función es ser los vehículos que transportan el oxígeno y la energía. Son las células que nos dan vigor. Transportan oxígeno desde los pulmones, alimentan a los músculos y tejidos, y nos permiten tener energía para caminar y hacer todo lo que queremos hacer. Para medir la cantidad de sangre, medimos la hemoglobina: hay alrededor de 1 gramo de hemoglobina en cada pinta (unos 473 mL) de sangre. Los hombres tenemos alrededor de 14 gramos de hemoglobina —unas 14 pintas (6.6 L) de sangre—, mientras que las mujeres tienen alrededor de 12 gramos de hemoglobina —unas 12 pintas (5.7 L) de sangre— que proveen energía al cuerpo.

Los siguientes componentes principales son las células de la coagulación, llamadas plaquetas, y la parte líquida de la sangre, llamada plasma. Las plaquetas son como ladrillos que sellan agujeros cuando hay una lesión, y el suero (plasma) es el pegamento que sostiene esas plaquetas en su lugar. Un conteo de plaquetas normal por lo general está entre 150,000 y 400,000; en pacientes con diagnóstico reciente de CML ponemos mucha atención al conteo de plaquetas. Si el conteo de plaquetas es muy alto, eso indica a los médicos que la enfermedad puede ser más agresiva. En realidad, este indicador es parte del sistema de puntuación que se emplea para evaluar la enfermedad cuando atendemos por primera vez a un paciente, por lo que revisamos el conteo de plaquetas en lugar del conteo de glóbulos blancos.

El cuarto componente principal de la sangre son los glóbulos blancos. Son un elemento importante del sistema inmunitario, pues nos protegen de contraer infecciones y combaten las infecciones que llegamos a contraer.

Como pueden ver en la parte inferior de la diapositiva, hay diferentes tipos de glóbulos blancos. Si estuviéramos formando un ejército para combatir algo, no nos conformaríamos con tener solamente soldados, sino también quisiéramos contar con miembros de los diversos cuerpos del ejército. En el extremo derecho de la imagen vemos algo llamado neutrófilo, esa bola blanca con una cosita naranja y retorcida en medio. Se llama neutrófilo, granulocito neutrófilo o granulocito; tiene muchos nombres diferentes, pero es la principal célula mieloide que combate a las bacterias. Es el glóbulo blanco que se encarga de combatir de forma cotidiana a las bacterias y, de hecho, es la célula que se ve afectada en la CML.

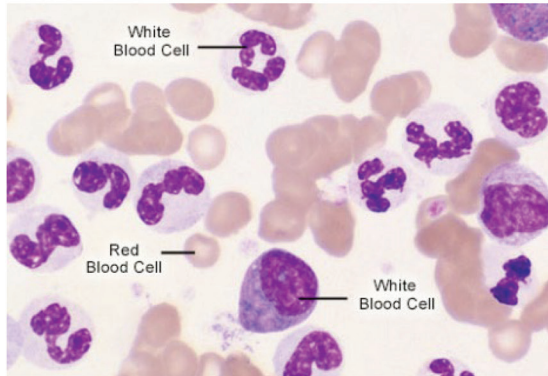
Hay otros glóbulos blancos que tienen otras funciones. Por ejemplo, en el extremo izquierdo de la imagen vemos un linfocito. Hay dos tipos principales de linfocitos: los linfocitos B y los linfocitos T, también llamados células B y células T. Las células B son como los generales del ejército, que memorizan las infecciones antiguas y luego liberan anticuerpos para que el organismo no contraiga la misma infección dos veces. Es como si memorizaran una batalla antigua y, en función de eso, produjeran anticuerpos para combatir la enfermedad. Últimamente habrán escuchado mucho acerca de los anticuerpos debido a la COVID. En la COVID, son las células B las que deben adiestrarse con una vacuna.

Otro tipo de linfocito son las células T, que son como espías que salen a buscar infecciones. No se mencionan mucho las células T cuando hablamos de la CML. Hay algo llamado terapia o trasplante de células T con receptores de antígenos quiméricos. Estos tratamientos están tomando un lugar preponderante en algunos otros tipos de leucemia, en los que estamos adiestrando a esas células T para que combatan a otros tipos de cáncer. No obstante, debido a algunos problemas médicos y técnicos, esta opción no es algo que hayamos podido explorar para el tratamiento de la CML.

Ahora bien, ya vimos qué es la sangre. La siguiente pregunta es esta: ¿qué es la CML? Desglosemos el nombre: leucemia mieloide crónica.

What is Chronic Myeloid Leukemia ?

- Leukemia: “white blood” cancer
- Myeloid (Myelogenous): type of white blood cell
- Chronic (vs Acute): aggressiveness of cancer: “numbers not function”

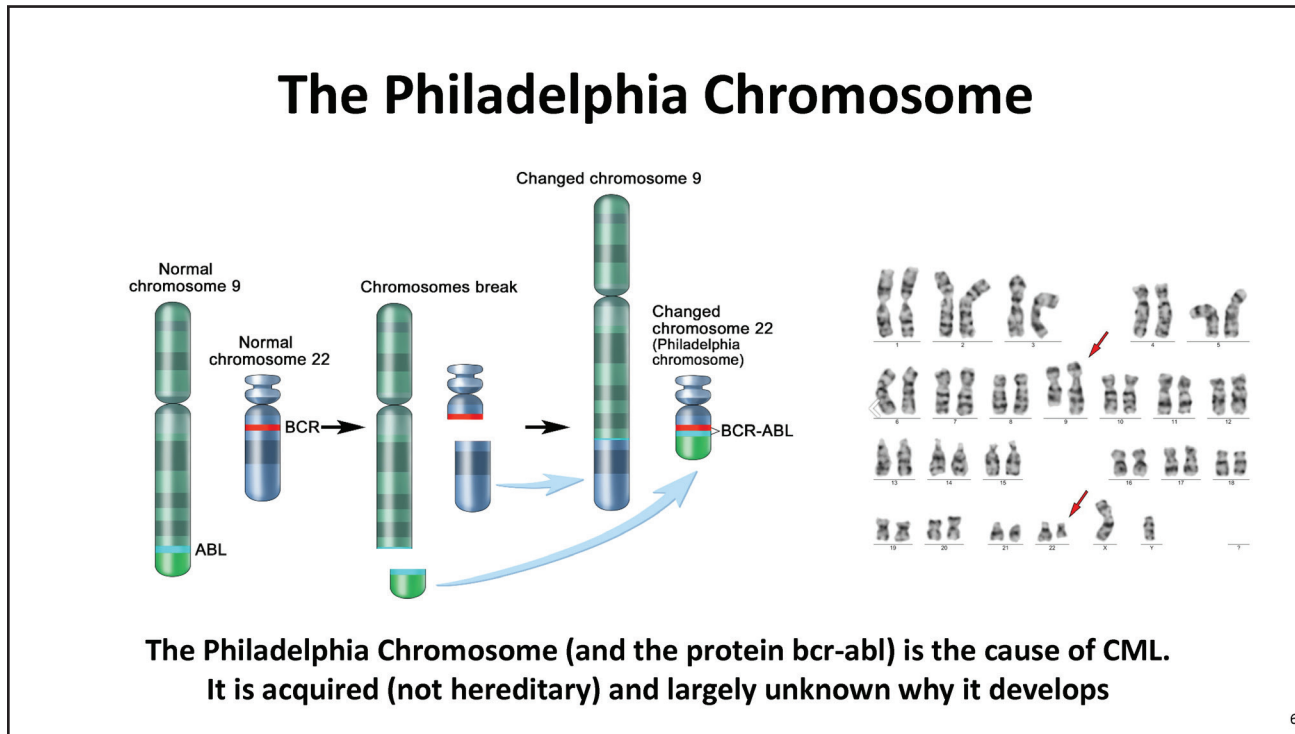


5

Diapositiva 5: ¿Qué es la leucemia mieloide crónica?

En griego, la palabra “leucemia” significa “sangre blanca”; entonces, las leucemias son los tipos de cáncer de los glóbulos blancos. Cuando alguien tiene leucemia, los glóbulos blancos que forman parte del sistema inmunitario se vuelven anormales, ya sea porque se producen en exceso o porque no se producen de forma correcta. En cualquier caso, es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos, de las células del sistema inmunitario. En cuanto a la palabra “mieloide”, recordarán que mencioné que hay diferentes tipos de glóbulos blancos. Las células mieloides son las células del sistema inmunitario que combaten a las bacterias. Así pues, una leucemia mieloide es un tipo de cáncer de las células mieloides, los glóbulos blancos que combaten a las bacterias. Por último, la palabra más importante es “crónica”. En este caso no usamos esa palabra con el sentido de algo que dura mucho tiempo, sino con el sentido médico que sirve para distinguir a este tipo de leucemia de las leucemias agudas. Tiene que ver más con la agresividad de la enfermedad. En las leucemias crónicas encontramos niveles elevados de glóbulos blancos cuyo aspecto es normal y que en realidad funcionan. En los tipos agudos de leucemia vemos más problemas de funcionamiento de las células, además de niveles elevados de glóbulos blancos que tienen un aspecto anormal y malo al microscopio y que no funcionan de forma correcta. A estas células se les conoce como blastos o células blásticas. Uno nunca querrá oír a su médico hablar acerca de los blastos, porque los blastos son glóbulos blancos que no funcionan. Los pacientes que tienen grandes cantidades de blastos no pueden combatir bien las infecciones, y eso les causa problemas.

Entonces, en resumen, la leucemia mieloide crónica es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos en el que el paciente tiene una cantidad muy grande de células mieloides que combaten a las bacterias, de apariencia sana y funcionales. Eso es la CML desde un punto de vista general. Ahora bien, ¿cómo podemos confirmar que se trata de CML y no de otra enfermedad que causa una producción excesiva de glóbulos blancos? Para eso, podemos examinar el interior de las células.



Diapositiva 6: El cromosoma Philadelphia

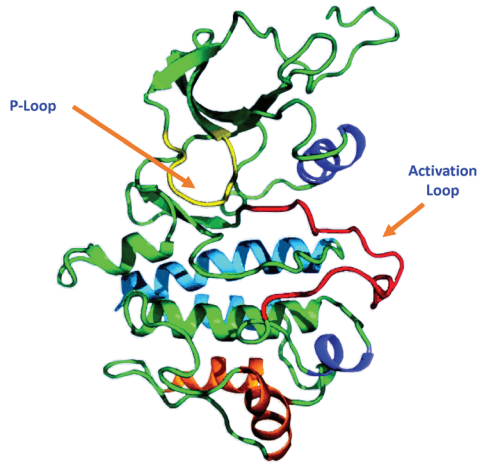
En cada célula del cuerpo hay cromosomas y genes que le indican a la célula lo que debe hacer; incluso le indican en qué tipo de célula debe convertirse y cómo hacerlo. De hecho, estos cromosomas le indican al cuerpo y a cada célula cuál será su labor o función.

Pues bien, a finales de la década de 1950 y principios de la de 1960, los investigadores comenzaron a aprender todo lo relacionado con los aspectos genéticos de la enfermedad. Lograron examinar el interior celular y ver imágenes del aspecto de estas células. En el lado derecho de esta diapositiva vemos el patrón genético completo de un hombre. Sé que es de un hombre porque, si se fijan en los dos últimos elementos de la esquina inferior derecha, uno es grande y otro es chico. El grande es un cromosoma X y el chico es un cromosoma Y, y eso me indica que provienen de una célula sanguínea de un varón. También podemos ver, señalados con las flechas rojas, los cromosomas 9 y 22, que además están esquematizados con mayor detalle en el lado izquierdo de la diapositiva. Lo que sucedió es que, a principios de la década de 1960, unos investigadores de la ciudad de Philadelphia estaban examinando células de la sangre y de la médula ósea de pacientes con leucemia mieloide crónica. Observaron que el cromosoma 22 se había acortado mucho, una anomalía que se designó “cromosoma Philadelphia”. Descubrieron que las personas con leucemia mieloide crónica tenían el cromosoma 22 muy corto, lo cual era anormal.

Durante los años siguientes también aprendimos que el cromosoma 9 se había vuelto un poco más grande. Lo que en realidad ocurría era que una parte del cromosoma 9 se había desprendido y unido al cromosoma 22, y una parte del 22 se había desprendido y unido al 9. Entonces, en esencia, los extremos de estos cromosomas intercambiaron lugares, pero no de manera uniforme. El cromosoma 22 se quedó con el extremo corto y se volvió un poco más chico, y eso es lo que los investigadores vieron: el cromosoma Philadelphia.

Ahora bien, ¿qué hacen los cromosomas? Los cromosomas le indican al cuerpo que produzca proteínas y, básicamente, que funcione. Lo que sucedió aquí es que se formó un gen totalmente nuevo, pues esas nuevas partes de los cromosomas 9 y 22 se fusionaron y formaron una nueva “oración” en las instrucciones que le indicaban al cuerpo que produjera una proteína que normalmente no existe en los humanos. Esa proteína recibió el nombre de proteína BCR-ABL, que es la que aparece en la siguiente diapositiva.

The bcr-abl fusion protein



- The Philadelphia Chromosome codes for the bcr-abl fusion protein
- This abnormal protein turns on the cell and causes cancer cells to grow rapidly.
- Blocking the function of the bcr-abl protein slows the disease
- Measuring bcr-abl transcripts in the blood or bone marrow allows monitoring of disease status

1. Sawyers CL. *N Engl J Med.* 1999;340:1330-1340.
2. Melo JV, Deininger MW. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18:545-568.

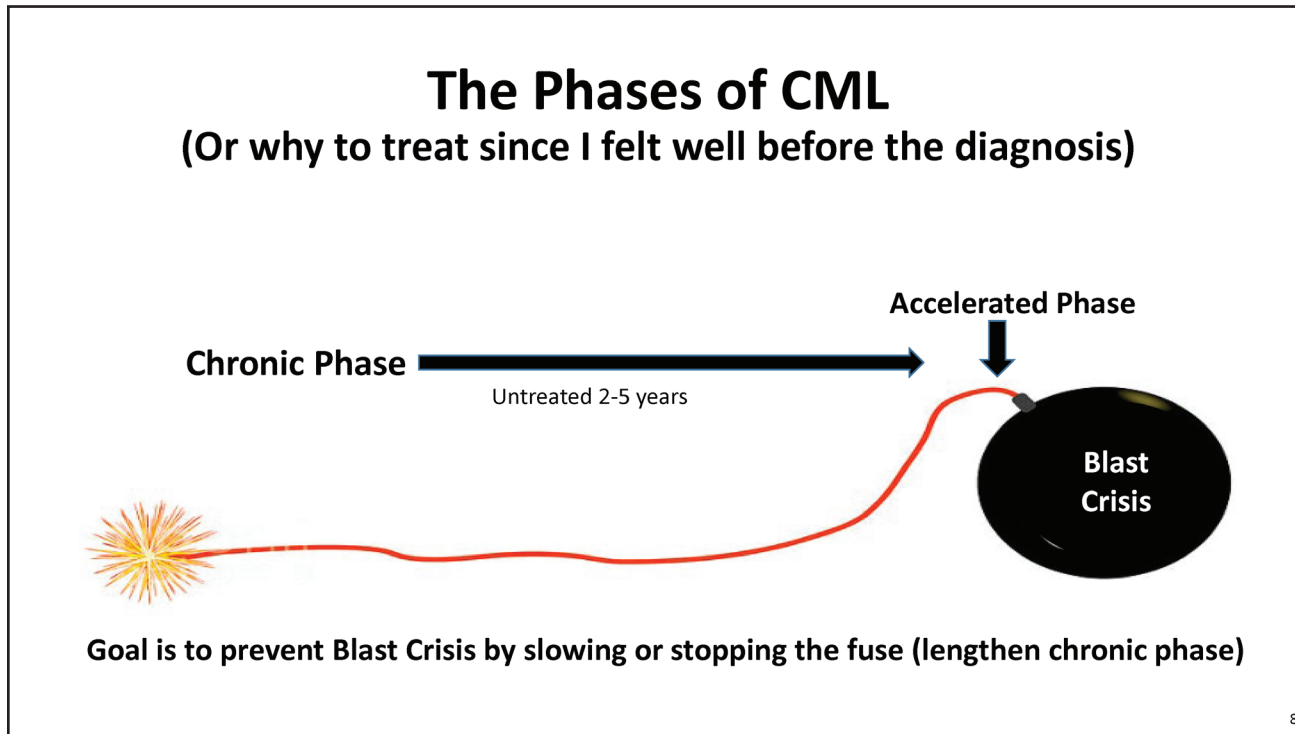
7

Diapositiva 7: Proteína de fusión BCR-ABL

En el lado izquierdo tenemos la estructura de esta proteína. Conocer su estructura es muy importante para descubrir cómo hacer que deje de funcionar. Básicamente, podemos explicar el funcionamiento del cromosoma Philadelphia de esta forma: algo causó que esos genes se rompieran e intercambiaran fragmentos, y ahora ese pequeño cromosoma 22 nuevo (el cromosoma Philadelphia) le indica al cuerpo que produzca una proteína que normalmente no produciría. Esta proteína que ven aquí le indica a la célula que se encienda, que se active. Por lo tanto, el gen produce una proteína y luego esa proteína le indica a la célula que se active y prolifere de forma descontrolada.

En los pacientes con diagnóstico reciente de CML, la forma de confirmar si tienen la enfermedad es detectar el gen o detectar la proteína. Si detectamos el cromosoma Philadelphia o la proteína de fusión BCR-ABL, entonces sabemos que el paciente realmente tiene CML. En consecuencia, esa es una de las primeras pruebas que los médicos hacen para confirmar el diagnóstico.

Ahora bien, si la CML es solo una enfermedad en la que hay demasiados glóbulos blancos, pero los glóbulos blancos funcionan, ¿por qué deberíamos siquiera preocuparnos al respecto? ¿Por qué habría de preocuparnos que alguien tenga demasiado de algo que sí funciona? Pues bien, si uno pusiera a trabajar una fábrica demasiado rápido durante un periodo prolongado, con el tiempo comenzarían a producirse errores. En el caso de las células, a medida que se producen esos errores, comienzan a romperse otros genes y a aparecer nuevos problemas, y eso es lo que sucede en la CML.



Diapositiva 8: Las fases de la CML

Otra forma metafórica de concebir qué es la CML, es considerarla como una bomba de tiempo con una mecha que tardará alrededor de 5 años en consumirse. Parece que no ocurre gran cosa mientras esa mecha está ardiendo. El periodo en el que la mecha está ardiendo es la fase crónica. Muchos pacientes con CML reciben el diagnóstico cuando van a una consulta de rutina y el médico observa un conteo elevado de glóbulos blancos, pero es posible que no tengan ningún síntoma en ese momento. O bien, a veces los médicos dan seguimiento al paciente durante un par de meses después de detectar que el conteo de glóbulos blancos es un poco elevado y entonces deciden hacer exámenes un poco más detallados. Sin embargo, durante esa fase inicial, aparte de tener un conteo elevado de glóbulos blancos que resalta en el informe de laboratorio, la mayoría de los pacientes se sienten bastante bien en general. Algunas personas tienen agrandado el bazo —un órgano situado en el lado izquierdo del abdomen— porque, de hecho, el bazo también produce sangre. Cuando el bazo se agranda, el paciente puede sentir cierta presión en el costado izquierdo. También puede tener un poco de fiebre o sudores. Sin embargo, mientras la mecha está ardiendo, o sea durante la fase crónica, la mayoría de los pacientes ni siquiera saben que tienen la enfermedad.

No obstante, después de cierto tiempo (entre 2 y 5 años), si no se administra ningún tratamiento, observamos cambios. De repente, el conteo de glóbulos blancos empieza a fluctuar, el conteo de plaquetas cambia, otras cifras comienzan a ser anormales y los tratamientos que antes funcionaban bien dejan de hacerlo. Es como la chispa que se observa justo antes de que estalle una bomba. A esa fase le llamamos fase acelerada. Si examináramos el interior de las células, podríamos ver no solo que el cromosoma Philadelphia está roto, sino que otros genes están comenzando a romperse. Cuando observamos muestras de células al microscopio, es probable que comencemos a ver no solo células sanas del tipo que combate a las bacterias, es decir los neutrófilos sanos, sino también unos cuantos blastos de mal aspecto. Si no hacemos nada en ese momento, poco tiempo después —en cuestión de un par de meses— la bomba explota, y a eso se le denomina crisis blástica. Si yo no conociera la historia clínica de un paciente con crisis blástica que acudiera a mí por primera vez, podría pensar que tiene leucemia aguda, pues la médula ósea deja de tener un aspecto normal. En estos casos, la médula ósea presenta esas células grandes y de mal aspecto que no funcionan bien y no produce glóbulos rojos, y por eso el paciente carece de energía. Tampoco produce plaquetas, por lo que el paciente comienza a tener sangrados. Esa situación constituye una emergencia médica.

Por lo tanto, nuestro objetivo con la CML es detectar la enfermedad en las personas cuando la mecha todavía está ardiendo —mientras se encuentran en la fase crónica— y después lograr que la mecha deje de arder para detener ese proceso.

How do we know treatment is working?

Has the fuse really been lengthened?

- **Good blood counts DO NOT indicate that treatment is working!!!**
- **Suppression of the Philadelphia chromosome correlates with improved survival ----**
- **Reduction of the bcr-abl transcripts is a good indicator of success!!!**
- **PCR tests from the blood can measure the bcr-abl transcripts**
 - **100% IS is the average amount of “cancer” bcr-abl transcripts in a new patient**
 - **1-2% IS is where the Philadelphia chromosome disappears = survival (CR)**
 - **0.1% IS is a nice cushion (MMR)**
 - **0.01 IS (MMR4) or 0.003 (MMR4.5) is where so little cancer treatment might stop**

9

Diapositiva 9: ¿Cómo sabemos que el tratamiento está funcionando?

Entonces, ¿cómo logramos eso? ¿Cómo sabemos que logramos apagar la mecha? Porque lo único que podemos ver es un conteo elevado de glóbulos blancos. Pues bien, si administramos a alguien un tratamiento que funciona, obviamente podremos ver que el nivel de glóbulos blancos comienza a descender y que el nivel de células sanguíneas se normaliza. El paciente estará muy feliz cuando vaya a consulta y el médico le diga que su conteo de células sanguíneas está bien. Bueno, ese es un buen comienzo, pero no nos indica con seguridad que la mecha ya no está ardiendo.

Una de las ideas erróneas más comunes entre los pacientes (y que incluso a veces confunde a los médicos que no atienden casos de leucemia) es que un hemograma normal significa que la enfermedad no está progresando, que la mecha ya no está ardiendo. Aunque es necesario que el paciente tenga niveles normales de células sanguíneas, el hecho de que los tenga no significa que ya logramos detener la enfermedad. Lo que queremos decir con “detener la enfermedad” es inhibir el cromosoma Philadelphia. Si estamos eliminando a las células que contienen ese cromosoma perjudicial, entonces ese cromosoma no estará produciendo la proteína perjudicial. Además, esa proteína perjudicial no le estará indicando a las células que proliferen de forma descontrolada, por lo que la enfermedad dejará de avanzar y no progresará a la crisis blástica. Esto significa, por lo tanto, que cuando tenemos un paciente con CML y empezamos a administrarle tratamiento, lo que en realidad necesitamos hacer es asegurarnos de que el cromosoma Philadelphia esté desapareciendo, o que la proteína de fusión BCR-ABL esté desapareciendo. Afortunadamente, podemos buscar esa proteína de fusión BCR-ABL en la sangre, de tal forma que no es necesario seguir pinchando con agujas las caderas del paciente para tomar muestras de médula ósea. Podemos medir los niveles de ese transcrito de BCR-ABL con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, en inglés). La prueba de PCR es la que a muchos de ustedes quizá les estén realizando más o menos cada 3 meses —a veces quizá cada seis meses, en etapas avanzadas del tratamiento— para que el médico dé seguimiento al curso de la enfermedad y se asegure de que la mecha no esté encendida.

La prueba de PCR puede efectuarse en muestras de sangre. Suele costar alrededor de doscientos dólares. Por eso, al revisar sus facturas médicas, de vez en cuando verán que aparece una prueba más cara, llamada PCR, que cuesta unos doscientos dólares. Esa es una forma de determinar que su médico está haciendo la prueba. Es de esperar que el médico también les diga cuáles son los resultados.

Al principio, poco después de que el paciente recibe el diagnóstico y cuando aún no le han iniciado ningún tratamiento, los valores de la prueba de PCR por lo general son de alrededor del 100. De hecho, así es como se definió esto a principios de este siglo, alrededor del año 2000: tomamos muestras de pacientes con diagnóstico reciente de CML y determinamos la cantidad, o sea el nivel de células cancerosas que tenían estas personas. Calculamos la cantidad promedio y a ese valor lo definimos como el 100%. Algunos de ustedes, cuando recibieron su diagnóstico, quizá tenían un nivel de glóbulos blancos sumamente alto y, por lo tanto, al inicio quizá tenían una cantidad superior al 100%. Otros pacientes quizá recibieron el diagnóstico cuando apenas tenían un conteo de glóbulos blancos ligeramente elevado y el valor de su prueba de PCR probablemente fue menor. En realidad no importa cuál es ese nivel al inicio: lo que importa es el nivel que uno quiere alcanzar finalmente.

Treatment milestones				
	at 3 months	at 6 months	at 12 months	at 15 months or more
PCR bcr-abl >10% IS	Possible TKI resistance	TKI resistance	TKI resistance	TKI resistance
PCR bcr-abl 1-10% IS	Milestone met	Milestone met	Possible TKI resistance	TKI resistance
PCR bcr-abl <1% IS	Milestone met	Milestone met	Milestone met	Milestone met

PCR monitoring is performed every 3 months
GREEN = continue current therapy
YELLOW = time for concern
RED = time to switch

Increase in pcr by 1 log also equals resistance

10

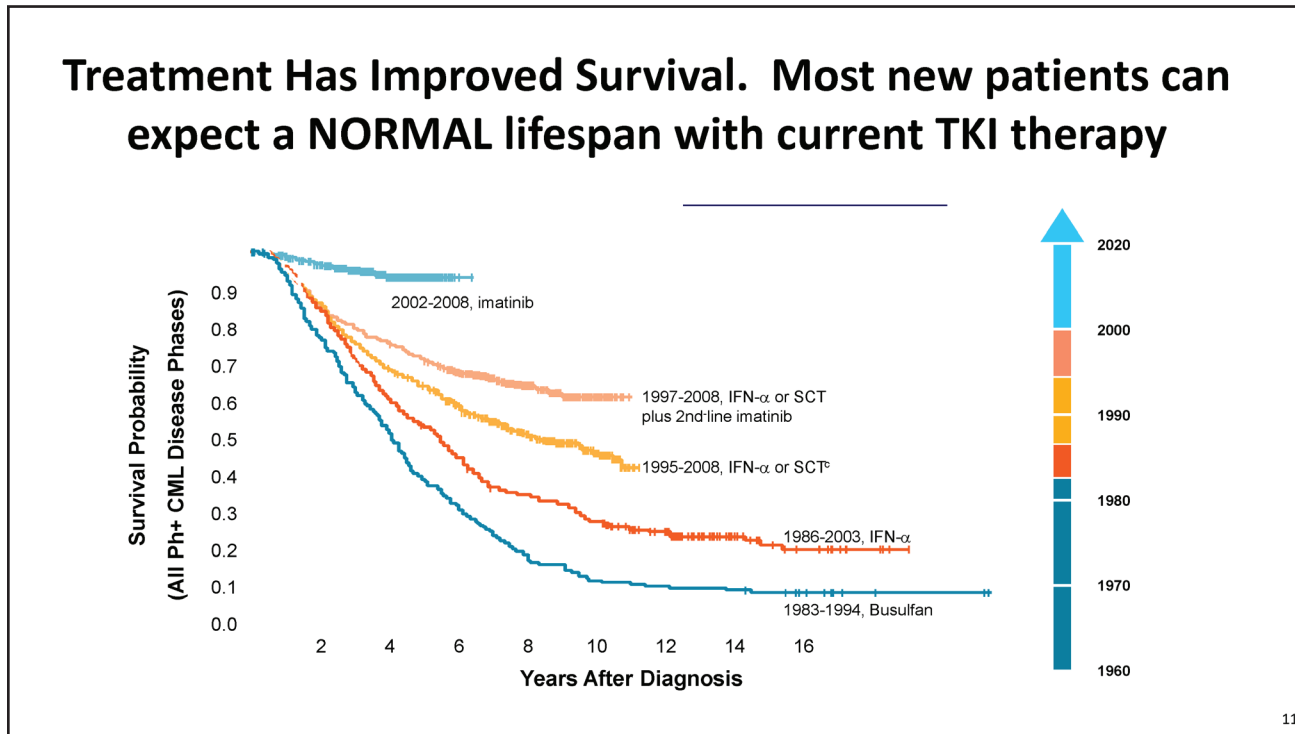
Diapositiva 10: Objetivos del tratamiento

Un paciente normal con diagnóstico reciente y que aún no ha recibido tratamiento tiene un valor aproximado del 100%. Si logramos que ese nivel disminuya a la décima parte, a eso le llamamos una reducción de 1 logaritmo, es decir, una disminución hasta el 10%. Si logramos otra disminución de 1 logaritmo, llegamos aproximadamente a un valor del 1%, que representa una reducción de 2 logaritmos. Si comenzáramos a tomar biopsias de la cadera de un paciente que solo tuviera un nivel del 1% según la prueba de PCR, de pronto dejaríamos de ver el cromosoma Philadelphia en los exámenes de médula ósea. Por lo tanto, definimos un valor de aproximadamente el 1% en la prueba de PCR como el estado al que llamamos remisión citogenética completa. Esa es la cifra más importante que nos interesa recordar. Cuando el médico hace una prueba de PCR, lo que el paciente quiere oír es que el valor de PCR, que antes era alto, ya disminuyó al 1% o menos. ¿Por qué? Porque el hecho de que el paciente solo tenga el 1% o menos significa que hay muy pocas cromosomas Philadelphia y que no hay demasiada proteína perjudicial, es decir, que la mecha ha dejado de arder. Es entonces cuando la expectativa de vida de los pacientes empieza a aumentar, porque la enfermedad está controlada.

Ahora bien, no queremos quedarnos en el margen en el que la mecha puede volver a encenderse. Por lo tanto, preferimos ser un poco ambiciosos y obtener un nivel del 0.1%, es decir, una reducción de 3 logaritmos. A una reducción de 3 logaritmos se le conoce como respuesta molecular mayor (MMR, en inglés). Ese nivel nos da un margen de seguridad más amplio. Por lo tanto, si el médico le dice al paciente que tiene una respuesta molecular mayor —es decir, si tiene una reducción de 3 logaritmos o un valor del 0.1%—, el paciente puede sentirse reconfortado porque la mecha en verdad dejó de arder y existe una gran probabilidad de que su periodo de supervivencia sea prolongado. Algunos somos aún más ambiciosos y buscamos conseguir una reducción de 4 logaritmos o de 4 logaritmos y medio (4.5). ¿Por qué querríamos seguir obteniendo cada vez mayores reducciones? Porque, si podemos obtener un nivel muy bajo, quizá el paciente ni siquiera necesite seguir tomando medicamentos. Hablaremos de eso en unos minutos más.

Si los pacientes comprenden qué es la prueba de PCR, podrán darse cuenta de la forma en que los médicos los están vigilando. Esto se debe a que, cuando la enfermedad se diagnostica inicialmente, los médicos hacen la prueba de PCR, recetan medicamento y dan seguimiento para ver si el cromosoma Philadelphia o la proteína de fusión está desapareciendo. Es como un corredor que quiere recorrer una milla en 4 minutos y sabe que más vale que a los 2 minutos esté a la mitad del trayecto. Eso es, en esencia, lo que vemos en la tabla de esta diapositiva. Los médicos la usan para dar seguimiento al paciente a lo largo del tratamiento. Esta tabla es obra de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, en inglés). Ellos son los que redactan las pautas y manuales que nos indican a los médicos cómo vigilar a los pacientes.

Lo que dice esta tabla es que, si administramos a alguien un medicamento nuevo, a los 3 meses esperamos ver que la cifra baje del 100% al 10%. Además, sin duda, a los 6 meses esperaríamos que fuera inferior al 10%. Después de un año de tratamiento, esperaríamos obtener un valor inferior al 1%. Si el paciente alcanza esos objetivos, estará ganando la carrera y estará logrando una remisión bastante profunda y rápida, de manera que lo más probable es que la mecha haya dejado de arder y que el desenlace clínico sea favorable a largo plazo. Sin embargo, si el tratamiento avanza muy lento y estas cifras no se reducen —es decir, si el nivel no está disminuyendo muy rápido y el paciente no alcanza estos objetivos—, entonces la enfermedad aún está progresando y existe la probabilidad de que se transforme y se vuelva agresiva. Esas son las cosas que no quisiéramos ver y que nos indicarían que quizá es el momento de modificar el tratamiento.



Diapositiva 11: El tratamiento ha aumentado la supervivencia. La mayoría de los pacientes con diagnóstico reciente pueden tener una esperanza de vida NORMAL mediante la terapia actual con los TKI.

Entonces, ¿cómo es que conseguimos estas terapias que funcionan? La respuesta es que podemos apagar esa mecha. En esta diapositiva vemos cómo han ido mejorado en las últimas décadas los desenlaces clínicos del tratamiento en beneficio de los pacientes. La línea superior muestra que ahora casi todos los pacientes mejoran. Fue a principios de este siglo, cuando desarrollamos los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, en inglés), que las primeras terapias que de verdad surtían efecto permitieron que los pacientes entraran sistemáticamente en remisión.

Current Treatments for CML

• Tyrosine kinase inhibitors

- **Imatinib (Gleevec)** } 1st generation
- **Dasatinib (Sprycel)** } 2nd generation
- **Nilotinib (Tasigna)** } 2nd generation
- **Bosutinib (Bosulif)** } 2nd generation
- **Ponatinib (Iclusig)** } 3rd generation

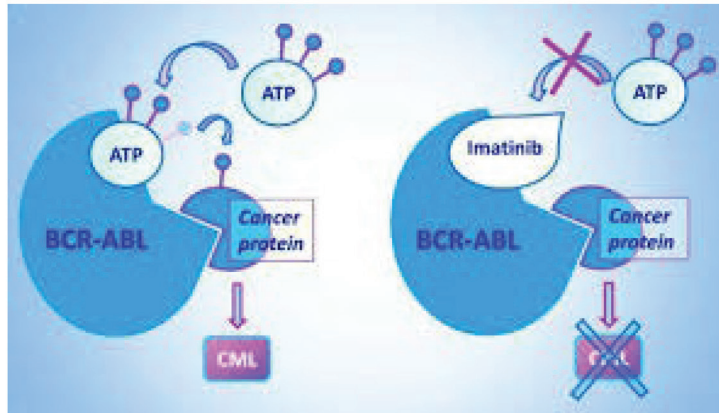


12

Diapositiva 12: Tratamientos actuales para la leucemia mieloide crónica

¿Cuáles son entonces los tratamientos que empleamos en la actualidad? Las terapias más comunes para la leucemia mieloide crónica son un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la tirosina quinasa o TKI, por sus siglas en inglés. El primer TKI fue un medicamento llamado imatinib, cuya marca es Gleevec, que se introdujo cerca del año 2000. Después tenemos el segundo grupo de medicamentos, que se conocen como TKI de segunda generación. Entre ellos están el dasatinib (cuya marca es Sprycel®), el nilotinib (Tasigna®) y el bosutinib (Bosulif®). Fueron desarrollados pocos años después, principalmente para ayudar a tratar a los pacientes en los que no funcionaba el medicamento de primera generación, imatinib. Después se desarrolló un medicamento de tercera generación llamado ponatinib (cuya marca es Iclusig®) que, de nuevo, es un medicamento más potente que sirve para los casos en los que otros medicamentos ya no funcionan.

How TKI's work



The bcr-abl protein causes abnormal phosphorylation (energy transfer) of proteins turning on cell growth
The TKI's physically block entry of ATP (energy) into the bcr-abl protein, halting growth

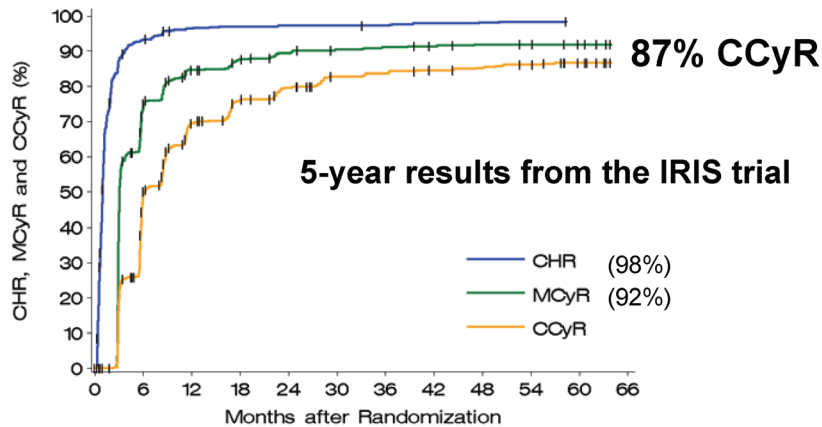
13

Diapositiva 13: Cómo funcionan los TKI

Sigamos revisando un poco más la historia para contestar la siguiente pregunta: ¿cómo funcionan estos TKI? Como ya mencioné, el cromosoma Philadelphia produce una proteína anormal de aspecto raro. Ya antes les mostré la estructura de esa proteína. La razón por la que es tan importante conocer su estructura es porque nos muestra que la proteína BCR-ABL tiene una ranura o agujero pequeño. Lo que sucede es que otras proteínas entran en esa ranura en estado apagado (desactivado), captan energía en forma de fósforo del trifosfato de adenosina (ATP, en inglés) y luego salen activadas, en el estado encendido. Así pues, la proteína de fusión BCR-ABL actúa como un lugar en el que las células acuden a conectarse para obtener energía y después parten ya cargadas.

La idea en la que se basan los TKI es esta: si ponemos algún tipo de masilla en medio de una cerradura, su llave ya no podrá entrar. Si hacemos eso, cuando otras proteínas traten de insertarse en esa proteína de fusión BCR-ABL, habrá algo que las bloquee y por lo tanto no podrán activarse, esas células no podrán comenzar a proliferar con mayor rapidez y finalmente morirán. Es algo muy parecido a la idea de poner masilla en una cerradura para evitar que la llave entre en ella.

Imatinib (Gleevec) and the IRIS study. Most are still in remission more approaching 20 years



CCyR=complete cytogenetic response.
Druker BJ, et al. *N Engl J Med.* 2006;355:2408.

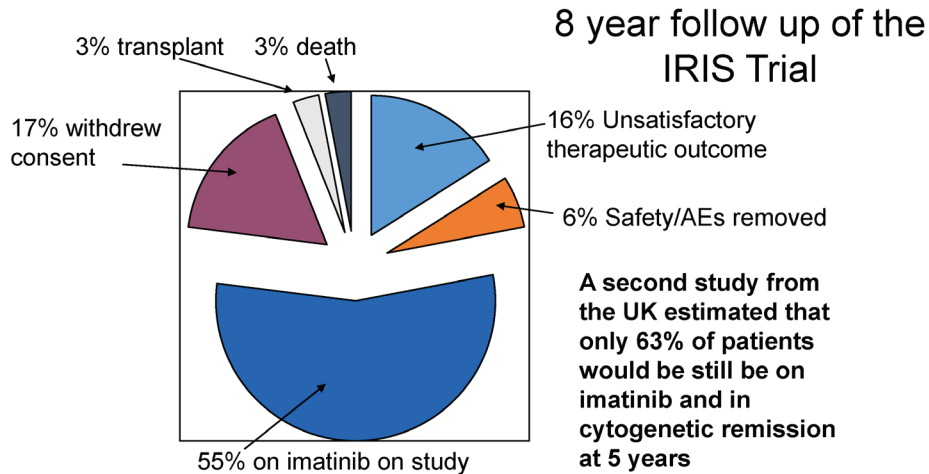
14

Diapositiva 14: Imatinib (Gleevec) y el estudio IRIS. La mayoría de los pacientes aún están en remisión, muchos de ellos durante casi 20 años.

A principios del siglo se desarrolló este medicamento llamado imatinib o Gleevec. Se basó en un estudio llamado IRIS, que ahora está considerado como un estudio médico clásico. En esta diapositiva podemos ver los datos de alrededor de 550 pacientes a quienes se les inscribió en el estudio con el fin de administrarles imatinib y vigilarlos, mediante las técnicas modernas de análisis que ya expliqué, para ver cuántos de ellos podían alcanzar el estado en el que han desaparecido los indicios del cromosoma Philadelphia y de la proteína BCR-ABL.

Lo que podemos observar en la gráfica es que casi 9 de cada 10 pacientes se beneficiaron del tratamiento, lo cual significa que en esos pacientes desapareció el cromosoma Philadelphia. De hecho, la mayoría de esos pacientes seguían vivos de 15 a 20 años después. Así se demostró claramente por primera vez la capacidad notable de esta terapia de hacer que los pacientes lograran una remisión y se mantuvieran en remisión. También se demostró que este medicamento realmente modificaba el desenlace clínico del tratamiento. Según nuestras previsiones, la mayoría de las personas que padecen esta enfermedad ahora tienen una esperanza de vida normal.

However up to 20%-35% of Patients With CML on Imatinib (Gleevec) IRIS Study Required Changes in Treatment



AE=adverse event.

Deininger M. *Blood*. 2009;114 (abstr 1126); de Lavallade et al. *J Clin Oncol*. 2008;26:3358.

15

Diapositiva 15: Sin embargo, hasta un 20% a un 35% de los pacientes con CML que recibieron imatinib (Gleevec) en el estudio IRIS necesitaron cambios en el tratamiento

Ahora bien, 9 de cada 10 es una proporción muy buena, pero no incluye a todos. Por lo tanto, teníamos que esforzarnos un poco más para lograr que ese 10% restante de los pacientes entraran en remisión. Además, desafortunadamente, el tratamiento comenzó a fallar (es decir, dejó de funcionar) un par de años más tarde en algunos pacientes del estudio IRIS que habían entrado en remisión. Hubo otros pacientes que estaban tomando el medicamento y comenzaron a presentar efectos secundarios, por lo cual fue necesario que lo suspendieran. Por consiguiente, aún teníamos trabajo pendiente, y fue entonces que aparecieron los medicamentos de segunda generación.

Sometimes the bcr-abl protein changes its shape and the TKI cannot fit into the groove (mutation)



If the protein mutates, we need a new TKI

The second and third generation TKIs

2nd: Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib
- more potent in the test tube
- fit into mutated bcr-abl

3rd : Ponatinib
- most potent
- fits into difficult mutations
- most side-effects

16

Diapositiva 16: La proteína BCR-ABL a veces cambia de forma (por mutación) y los TKI ya no caben en la ranura

Hay diversos factores que podrían explicar el motivo por el que el medicamento no funcionó en esos pacientes. El primero, debo decirlo, es no tomar el medicamento. Hay que adherirse a la toma del medicamento. Los médicos y los equipos de profesionales médicos siempre les decimos a los pacientes que tomen la medicina: no funciona si no la toman. Sin embargo, aún en los pacientes que sí la toman, a veces la llave deja de caber en la cerradura. En este caso, eso significa que la pastilla que están tomando, el TKI, no entra en la célula ni en la proteína. Esto ocurre porque la célula cancerosa se vuelve evasiva y cambia la forma de la cerradura. Si cambia la forma de la cerradura, es probable que la llave ya no entre. Esa fue la razón por la que tuvimos que desarrollar medicamentos de segunda y de tercera generación que cupieran en esas nuevas ranuras de la cerradura.

Entre los TKI de segunda generación tenemos el dasatinib, el nilotinib y el bosutinib. Son más potentes que el imatinib y, si la forma de la ranura empieza a cambiar, caben en la nueva ranura. Luego surgió el ponatinib, un medicamento aún más intensivo que, desafortunadamente, tiene muchos otros efectos secundarios, pero que también cabe en las ranuras en las que otros medicamentos no caben.

Can Mutational Studies Aid in Selection?

In vitro sensitivity patterns of ABL-kinase domain mutations to TKIs

Although patients harboring a high IC50 mutation tend to respond poorly, the IC50 values alone might not be predictive of drug selection

		IC50-fold increase (WT=1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
	Parental	38.31	10.78	>50	38.43
	WT	1	1	1	1
P-LOOP	L248V	2.97	3.54	5.11	2.80
	G250E	4.31	6.86	4.45	4.56
	Q252H	0.81	1.39	3.05	2.64
	Y253F	0.96	3.58	1.58	3.23
	E255K	9.47	6.02	5.61	6.69
	E255V	5.53	16.99	3.44	10.31
C-Helix	D276G	0.60	2.18	1.44	2.00
	E279K	0.95	3.55	1.64	2.05
ATP binding region (drug contact sites)	V299L	26.10	1.54	8.65	1.34
	T315I	45.42	17.50	75.03	39.41
	F317L	2.42	2.60	4.46	2.22
SH2-contact	M351T	0.70	1.76	0.88	0.44
Substrate binding region (drug contact site)	F359V	0.93	2.86	1.49	5.16
A-LOOP	L384M	0.47	1.28	2.21	2.33
	H396P	0.43	2.43	1.07	2.41
	H396R	0.81	3.91	1.63	3.10
	G396R	1.16	0.35	0.69	0.49
C terminal lobe	F486S	2.31	8.10	3.04	1.85

Sensitive	<2
Moderately resistant	2.01-4
Resistant	4.01 - 10
Highly resistant	>10

Redaelli S, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:479.

17

Diapositiva 17: ¿Los análisis de mutaciones pueden ayudar en la selección del tratamiento?

Entonces, si algo no está funcionando, ¿cómo hacemos los médicos para elegir cuál de estos otros medicamentos debemos emplear? Si uno conoce la forma de la cerradura, también sabe qué llave debe usar. Lo que vemos aquí, en el lado derecho de la diapositiva, es una tabla que utilizamos y que se actualiza con regularidad, por lo que ni siquiera me molesto en memorizarla, pues basta con que la consulte en el libro. Si la enfermedad de un paciente no está respondiendo al tratamiento y la proteína de fusión BCR-ABL no está desapareciendo (es decir, si el paciente no está obteniendo un nivel inferior al 1% o si su nivel era bajo y de repente la enfermedad comienza a reaparecer y el valor de la PCR está aumentando), entonces ordeno un análisis de mutaciones del dominio de la quinasa BCR-ABL. Puedo pedir al personal del laboratorio que me diga cuál es la forma de la cerradura. Ellos hacen esta prueba de sangre y el resultado les permite decirme cuál es la forma de la proteína de fusión del cromosoma Philadelphia, es decir, qué aspecto tiene esa proteína de fusión BCR-ABL. Luego, con base en esa información, puedo determinar qué llave podría ser la más adecuada para esa cerradura específica. De ese modo, puedo elegir el siguiente medicamento en función de la forma de la proteína de fusión del cromosoma Philadelphia.

Why doesn't everyone get a 2nd gen TKI first?

- **Yes they are more potent and get CML patients into remission faster**
- **Yes they are good at mutated bcr-abl**

- **However, imatinib works --- similar long term survival**
- **And possibly more side-effects?**

- **Current guidelines: consider if higher risk CML (Sokal score)**
- **Certainly use if prior therapies aren't working or if side-effects**

18

Diapositiva 18: ¿Por qué no todos los pacientes reciben primero un TKI de 2.ª generación?

Y bien, ¿qué tal nos ha ido? Lo que ven en esta diapositiva es la pregunta: ¿por qué no todos los pacientes reciben primero estos medicamentos más potentes? Eso se debe a que el primer medicamento funciona. Es cierto que en muchas ocasiones los medicamentos de segunda generación son más potentes. Permiten que más pacientes entren en remisión con mayor rapidez y son adecuados para los pacientes cuya enfermedad ha mutado, pero el medicamento de primera generación, imatinib, también funciona. Quizá tarde un poco más en observarse su efecto, pero la mayoría de los pacientes que reciben imatinib, como ya vimos, andan bastante bien. Por lo tanto, en este momento no podemos basarnos en eso para determinar el tipo de medicamento que debemos usar primero.

Debo decir, según mi experiencia médica, que sin duda hay personas que me preocupan más cuando les diagnostico por primera vez esta enfermedad. Existen las llamadas escalas de riesgo que puedo usar para determinar si una persona tiene una enfermedad de mayor riesgo, y en esos casos prefiero usar primero uno de los medicamentos más potentes. La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, en inglés) —las personas que redactan los manuales— ofrece cierta orientación sobre las situaciones en las que podría ser importante utilizar primero un medicamento más intensivo, pero en la mayoría de los casos podemos elegir cualquiera de estos cuatro medicamentos: imatinib, nilotinib, dasatinib y bosutinib. Generalmente no usamos ponatinib porque con ese medicamento se han observado más efectos secundarios. En realidad, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, en inglés) de EE. UU. no ha aprobado el uso de ponatinib como primer tratamiento. Sin embargo, de entre los otros medicamentos, podemos emplear el que consideremos que beneficiará más a nuestros pacientes.

Representative Results of 1st line TKIs

	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib
CCyR 2 years	77-82%	85%	86%	77% @ 1 year
MMR 5years	69-64%	77%	76%	39% @ 1 year
PFS 5 years	86- 94.7%	95.8%	85%	-
OS	90-91.7%	96.2%	91%	-
Progression AP/BP	12 (2 between 3-5 years)	3	0 (between 3-5 years)	4 (1 year)

Cortes JE, et al. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-2340. Hochhaus A, et al. *Leukemia.* 2016;30(5):1044-1054. Cortes JE, *J Clin Oncol.* 2018;36(3):231-237.

19

Diapositiva 19: Resultados representativos de los TKI de primera línea

Ahora bien, ¿estos medicamentos funcionan? Como podemos ver en esta diapositiva, alrededor del 80% de los pacientes a los que se les administró alguno de estos medicamentos entran en remisión citogenética completa al término de los primeros 2 años de tratamiento. Eso significa que ya no detectamos ningún cromosoma Philadelphia con el análisis cromosómico tradicional y estándar, o bien que el valor de la PCR disminuyó al 1% o menos. Con este tipo de medicamentos también vemos que es probable que hasta un 70% de estos pacientes alcancen reducciones de 3 e incluso 4 logaritmos, en las cuales la remisión es muy profunda y existe el margen de seguridad que ya mencionamos.

CML patients get a Second Chance at Success

	First Line PFS	Second Line PFS
Dasatinib	90% at 5 years	40-50% at 6 years
Nilotinib	90-95% at 5 years	55% at 4 years
Bosutinib	88% EFS at 2 years	80% at 2 years (only 40% remain on at 5 years)
Ponatinib	100% at 2 years	55% at 5 years

hah NP, et al. *Blood*. 2014;123(15):2317-2324. Kim DD, et al. *Br J Haematol*. 2013;160(5):630-639. Cortes JE, et al. *Blood*. 2018;132(4):393-404. Gambacorti-Passerini C, et al. *Haematologica*. 2018;103(8):1298-1307. Jain P, et al. *Lancet Haematol*. 2018;2(9):e376-383.

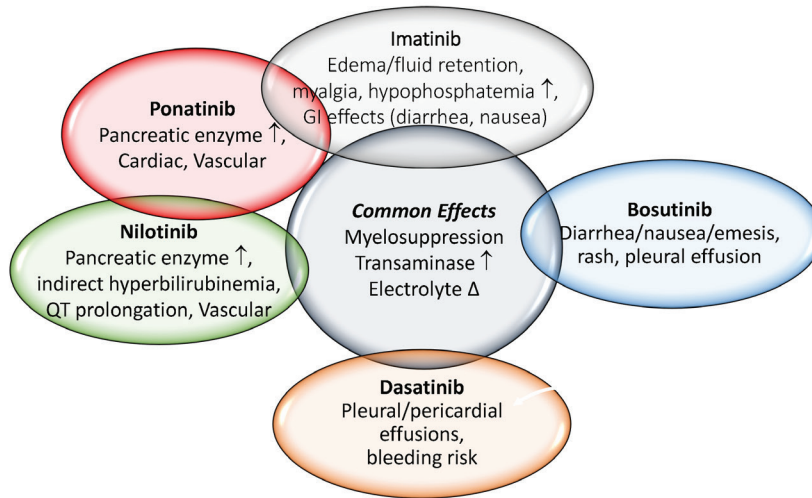
20

Diapositiva 20: Los pacientes con CML tienen una segunda oportunidad de éxito

Si el primer medicamento no funciona, tenemos una segunda oportunidad, pues podemos cambiarlo por uno de los otros medicamentos más potentes. Con esa segunda oportunidad podemos hacer que el paciente vuelva a entrar en remisión.

Ahora bien, las tasas de remisión del segundo tratamiento son variables y dependen del motivo por el que se elija cambiar de medicamento. Si se cambia el tratamiento porque el paciente presentó algún efecto secundario, entonces es muy probable que vuelva a entrar en remisión con el cambio de tratamiento. Si el paciente no entró en remisión, o si su remisión se perdió debido a una mutación, entonces la probabilidad de que vuelva a entrar en remisión disminuye un poco. Sin embargo, en general, tenemos una segunda oportunidad. Por lo tanto, los medicamentos verdaderamente funcionan.

Although TKIs are generally well tolerated they can have side effects



21

Diapositiva 21: Aunque los pacientes generalmente toleran bien los TKI, pueden presentar efectos secundarios

No obstante, debemos tener en cuenta que todo tiene su precio: a pesar de que los medicamentos funcionan, tienen ciertos efectos secundarios.

Ahora bien, en comparación con la quimioterapia tradicional, con el trasplante de médula ósea y con muchos otros tratamientos a los que los oncólogos están habituados, consideramos que estos medicamentos son muy seguros. Sé que los pacientes a veces sienten que sus médicos son un poco indiferentes cuando los atienden, porque consideran que no se les están prestando mucha atención y que no toman en cuenta los efectos secundarios que padecen. Pues bien, los oncólogos atendemos a pacientes con tipos de leucemia muy diversos, y en ocasiones muy graves, en los que los medicamentos quimioterapéuticos causan todo tipo de efectos secundarios. Por eso sentimos cierto alivio cuando atendemos a un paciente con CML, porque en general responden bien al tratamiento y en realidad no presentan tantos efectos secundarios. Ciertamente esa situación es diferente desde la perspectiva de los pacientes, pues para ellos cualquier efecto secundario es excesivo. Por tal motivo, los médicos debemos considerar qué podemos hacer para reducir en la mayor medida posible los efectos secundarios, en particular al tratar pacientes con una enfermedad crónica que estarán tomando medicamentos durante muchos años.

En esta diapositiva vemos algunos efectos secundarios comunes de estos medicamentos. La mayoría de los TKI —debería decir casi todos los TKI— provocan cierta inhibición de las células sanguíneas sanas, así como también de las células sanguíneas perjudiciales y anormales. A veces, uno de los mayores problemas a los que nos enfrentamos a la hora de elegir y usar un medicamento es ajustar la dosis y tratar de lograr que el medicamento funcione sin que provoque una inhibición excesiva de los glóbulos rojos (para que el paciente no se sienta cansado) o sin que provoque una inhibición de la cantidad de plaquetas (para que el paciente no tenga problemas de sangrado). Afortunadamente, en comparación con otros medicamentos quimioterapéuticos, los TKI no inhiben tanto las células sanguíneas, pero a veces todavía pueden ser un problema. Sin embargo, cada medicamento tiene diferentes efectos secundarios, y debemos usar esa información para decidir cuál de ellos elegir. Esas son algunas de las cosas que debemos tratar y manejar con los pacientes.

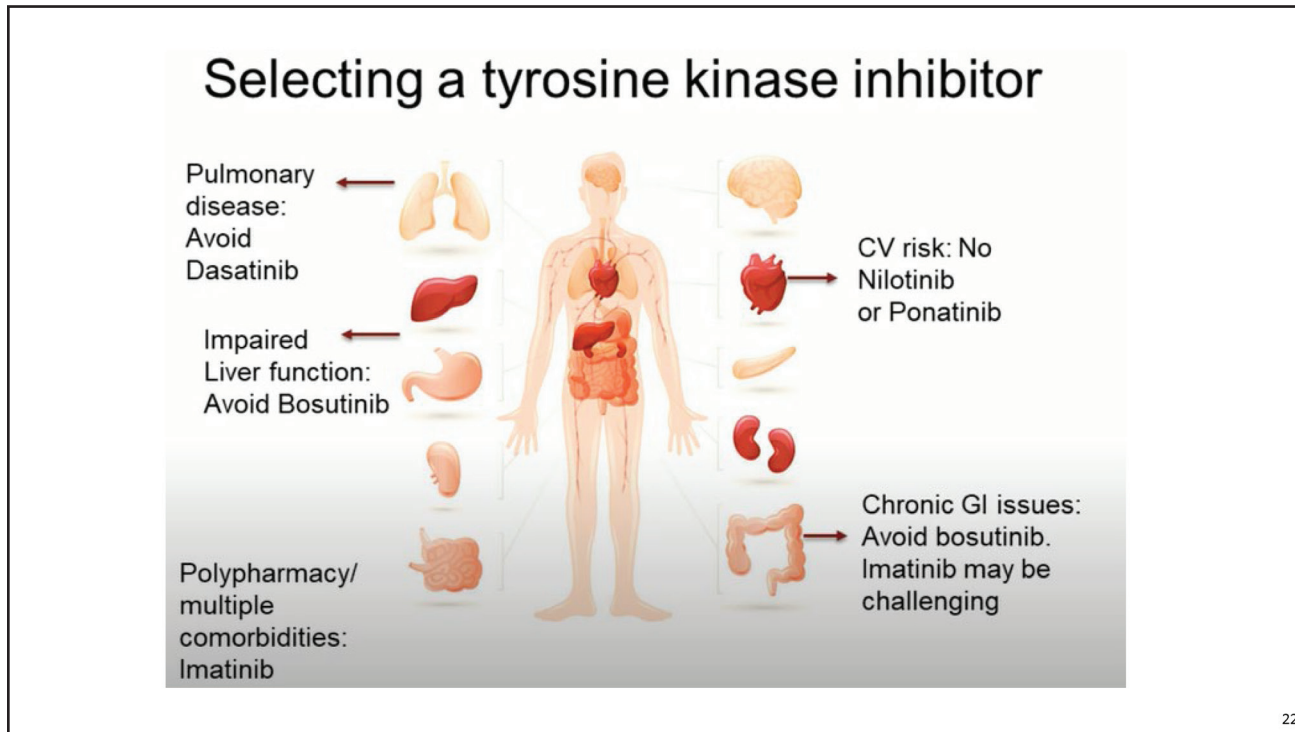
Así, por ejemplo, el imatinib (o Gleevec) aumenta mucho la retención de líquido. Los pacientes que lo toman suelen presentar hinchazón alrededor de los ojos y en las piernas y también sienten calambres musculares. Es un efecto muy común y hay ciertas medidas que podemos tomar. Podemos recetarles diuréticos para hacer que orinen un poco más a menudo. Para los calambres musculares podemos recetarles agua tónica (que dice “quinina” en la botella), o Tums (las tradicionales pastillas de calcio) o bebidas deportivas como el Gatorade. Eso sirve para aliviar los calambres musculares.

Se sabe que el dasatinib (o Sprycel) causa acumulación de líquido alrededor de los pulmones —no dentro de los pulmones, sino alrededor de los pulmones—, lo cual se conoce como derrame pleural. Por eso siempre les preguntamos a los pacientes si sienten falta de aliento cuando toman ese medicamento. Si es así, no hay demasiado problema: les recetamos un poco de prednisona y de un diurético (para hacer que expulsen el agua) y disminuimos la dosis de dasatinib, y a la mayoría de los pacientes les va bastante bien con esos ajustes. Sin embargo, lo recomendable es estar atento a esos efectos secundarios.

Con el nilotinib (cuya marca es Tasigna) nos mantenemos atentos a la aparición de problemas del páncreas, dolor abdominal y problemas del ritmo cardíaco, y nos aseguramos de que el nivel de calcio sea aceptable y que todos los niveles de sales estén controlados.

El bosutinib (o Bosulif) a menudo causa mucha diarrea durante la primera semana, cuando el paciente comienza a tomarlo por primera vez, pero después la diarrea tiende a desaparecer. Es por eso que advertimos a los pacientes y les indicamos que tengan Imodium en casa, para que puedan aliviar la diarrea desde el principio.

Luego tenemos el ponatinib que, como ya mencioné, es el TKI de tercera generación, el más peligroso. Solemos usar este medicamento solamente como último recurso o cuando otros medicamentos no han funcionado. Puede causar problemas cardiovasculares de mayor importancia clínica. Por eso solemos remitir a los pacientes al cardiólogo, para que les hagan exámenes cardíacos completos y les expliquen cuáles son los problemas del corazón a los que deben prestar atención.



Diapositiva 22: Selección de un inhibidor de la tirosina quinasa

Podemos aprovechar esa información (sobre los efectos secundarios que podrían presentarse con cada uno de los medicamentos) para elegir el mejor medicamento. Por ejemplo, si tengo un paciente que padece una enfermedad pulmonar, no elegiré un medicamento que cause problemas pulmonares como efecto secundario. Con base en esa información, probablemente no le recetaré dasatinib. Si tengo un paciente diabético, preferiría no recetarle un medicamento que le obligue a guardar ayuno antes de tomarlo o que le cause problemas con el páncreas, por lo que probablemente no le recetaré nilotinib.

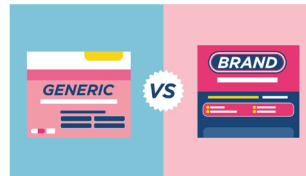
Esos son algunos factores que consideramos al elegir qué medicamento emplear. Eso no significa que esté mal que elijamos esos medicamentos; solo significa que tenemos que estar atentos a esos efectos secundarios específicos.

What about Generic Imatinib?

- **Generic imatinib has the same medication so ----**
- **IT WORKS**

- **However, it has different coatings and fillers so ---**
- **Absorption may be slightly different**
- **Side-effects may be slightly different**

- **Costs are different**
 - **(but unfortunately in the US, not a dramatic reduction)**



23

Diapositiva 23: ¿Qué sucede con el imatinib genérico?

En los últimos años ha surgido otro factor que debemos tomar en cuenta: el costo. Hemos comenzado a preocuparnos por el costo. Ya hay una versión genérica del imatinib (o Gleevec). He tenido algunos pacientes cuyas compañías de seguros les han pedido que cambien de Gleevec a la versión genérica del imatinib, y esto les causa mucha preocupación. Yo les digo que no se preocupen, ya que es exactamente el mismo medicamento. Sabemos, a partir de otros estudios que se han hecho, que el imatinib genérico funciona. Así que los pacientes no deberían preocuparse excesivamente porque el medicamento que estaba funcionando ya no vaya a funcionar, o porque su compañía de seguros vaya a causarles la muerte al obligarles a tomar una versión más barata del medicamento. La respuesta es que el imatinib genérico sí funciona.

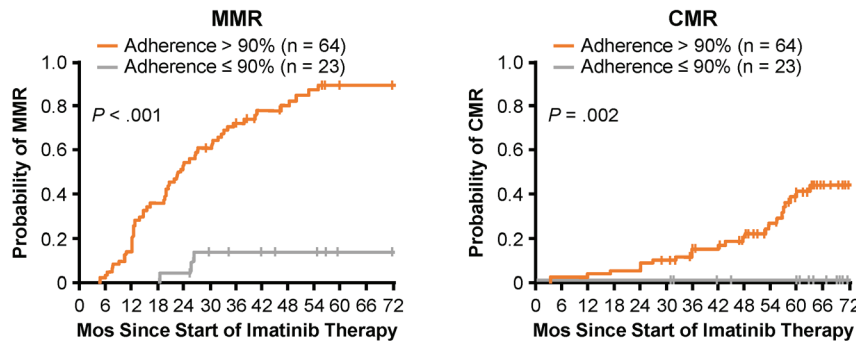
Sin embargo, debo decirles que los recubrimientos de las pastillas son diferentes. Eso es lo que distingue a los medicamentos genéricos: los recubrimientos y el material de relleno que les agregan. El ingrediente activo del medicamento es exactamente el mismo, aunque los recubrimientos afectan la forma en que se absorbe en el cuerpo y pueden incidir en algunos de los efectos secundarios. He tenido pacientes que estaban respondiendo bastante bien al tratamiento con la versión de marca (Gleevec) y que tuvieron que empezar a tomar el imatinib genérico, y de pronto comenzaron a sentir dolores y calambres musculares. No es un efecto poco común, pero podemos solucionarlo, a menudo con suplementos de calcio. Sin embargo, también he visto lo contrario: pacientes que no estaban respondiendo bien al tratamiento con Gleevec y que mejoraron cuando cambiaron al imatinib genérico y ahora tienen menos calambres musculares. Por lo tanto, aunque tenemos que estar atentos a estos efectos secundarios, no debemos preocuparnos porque el medicamento genérico no vaya a funcionar.

Can I miss doses?

Adherence to Imatinib Is Critical for Achieving Molecular Response

Missing just 3 DAYS per MONTH (10%) lowered the chance of newly diagnosed patients obtaining deep remissions. PLEASE take your medications;

If you are having side-effects tell your team, maybe something can be done.



Marin D, et al. J Clin Oncol. 2010;28:2381-2388.

24

Diapositiva 24: ¿Puedo omitir dosis? La adherencia al tratamiento con imatinib es crucial para lograr la respuesta molecular.

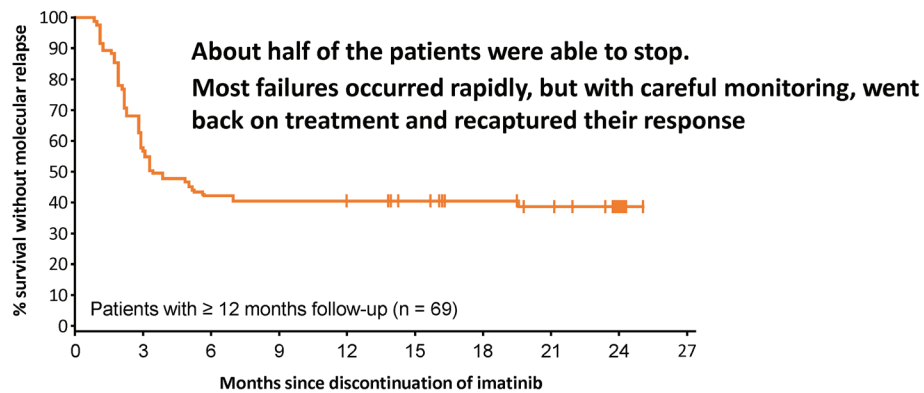
Otra pregunta que me hacen con frecuencia es esta: ¿los pacientes pueden empezar a omitir dosis si están respondiendo bien al tratamiento? La respuesta, definitivamente, es no. Esta diapositiva trata acerca de un estudio efectuado en Europa, en el cual los investigadores pusieron pequeños dispositivos en las tapas de los frascos para vigilar, sin que los pacientes lo supieran, la cantidad de veces que tomaban las pastillas. Lo que encontraron fue que si el paciente omitía 3 pastillas al mes (que no es demasiado, solo el 10%), la probabilidad de lograr una remisión profunda disminuía drásticamente.

Como indican las líneas anaranjadas, la probabilidad de obtener una reducción de 3 logaritmos —una remisión realmente profunda— fue de casi el 90% si el paciente tomó todas sus pastillas durante los primeros meses. Sin embargo, si omitió tomar el 10% de sus pastillas, como lo muestra la línea gris, la probabilidad fue menor que el 20%. Por consiguiente, el paciente definitivamente necesita tomar sus pastillas, en particular al inicio del tratamiento, hasta que los valores de la PCR sean inferiores al 1%. Primero necesita entrar en remisión para poder hablar con su médico acerca de la suspensión del tratamiento.

I am in remission: Can I stop my TKI?

TKI discontinuation is now a real goal and no longer research

Stop Imatinib Trial (STIM) is now more than 10 years old



Mahon F-X, et al. *Lancet Oncol.* 2010;11:1029-1035.

25

Diapositiva 25: Ya estoy en remisión: ¿puedo dejar de tomar mi TKI?

¿Qué es lo que el paciente puede comentar a su médico una vez que ya está en remisión profunda? Pues bien, los pacientes preguntan si pueden dejar de tomar la medicina. La respuesta a esa pregunta es “posiblemente”. Ahora tenemos datos que abarcan un periodo de 15 años de un estudio francés llamado Stop Imatinib (STIM), y hay muchos estudios más como este. Los responsables de ese estudio inscribieron pacientes que habían estado en remisión profunda durante un par de años y, después, les suspendieron el medicamento para ver qué sucedía. La clave es que hay que dar seguimiento a los pacientes; los investigadores deben vigilar con mucha atención a los pacientes. Como podemos ver en esta diapositiva, aproximadamente la mitad de las personas que dejaron de tomar sus medicamentos seguían sanas más de 10 años después de dejar los medicamentos. Por lo tanto, la suspensión de los medicamentos —lo que ahora llamamos remisión sin tratamiento (TFR, en inglés)— en realidad es una nueva meta para los pacientes con CML.

Criteria to Consider TKI discontinuation

- **In a deep remission for a minimum of 2 years**
(MMR4 or MMR 4.5 : pcr bcr-abl <0.01% IS or <0.003% IS)
- **No history of resistance or advanced phase**
- **Willing to be closely monitored**
(pcr tests every 1-2 months for the first year)
- **Additional features that lead to success**
 - Long prior treatment >8 years
 - Rapid initial response
 - Certain bcr-abl transcript types
 - Lower initial Sokal score
- **Second attempts have succeeded at approximately 25% rate**



26

Diapositiva 26: Criterios para considerar la suspensión de los TKI

La suspensión de los TKI es un tema que actualmente procuramos tratar con los pacientes, y hay ciertos criterios al respecto. El primero es que el paciente debe estar tomando un medicamento que funcione, y debe funcionar durante un periodo prolongado. Además, el paciente debe estar en remisión profunda, es decir, una remisión molecular mayor de 4 (MMR4) o una reducción de 4 logaritmos, o sea un nivel del 0.01% según la prueba de PCR, o incluso una reducción mayor que esa. Queremos que alcancen ese nivel de remisión muy profundo y que permanezcan ahí durante un par de años antes de que intentemos suspender el medicamento.

Además, el paciente debe estar dispuesto a someterse a vigilancia durante varios meses tras la suspensión. Si las cifras comienzan a aumentar de nuevo, el paciente debe volver a tomar el medicamento, pero si se mantienen bajas y todo parece estar bien, podría tener consultas de seguimiento con menor frecuencia, pero aún necesitaría someterse a vigilancia.

Sabemos que la remisión sin tratamiento ya es una posibilidad y que es algo que algunos pacientes seguramente quieren probar al lograr una remisión muy profunda de la enfermedad.

I am in remission, and don't want to stop What else?

- **You are not alone**
- **If you are doing fine, great --- but take your medication and get monitored**
- **If you are having side-effects, don't accept it –**
 - **Consider decreasing dose with approval of your doctor, followed by monitoring**
 - **Don't just skip doses**
 - **If that fails, consider changing TKIs – they all have different side-effects**
- **If you are having cost issues, talk to your medical team**

27

Diapositiva 27: Estoy en remisión y no deseo dejar el tratamiento... ¿Qué sigue?

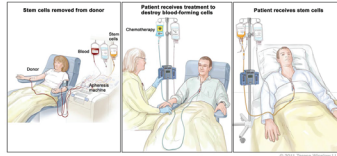
Ahora bien, ¿qué sucede si el paciente no logra una remisión lo suficientemente profunda como para poder suspender el tratamiento? O, como muchos de mis pacientes me han dicho: “Si no está descompuesto, no lo arregle”. Con esto quieren decir que no desean arriesgarse a recaer por dejar el medicamento. Bien, no hay problema. De hecho, en la actualidad, la mayoría de los pacientes no dejan de tomar estos medicamentos. Si el paciente se siente bien y todo indica que va bien, genial: puede continuar tomando el medicamento, someterse a vigilancia y vivir una vida agradable.

¿Pero qué sucede si no se siente del todo bien? ¿Qué sucede si el médico dice que todo va bien, que está en remisión y que el valor de la PCR es menor que el 1%, pero usted no está satisfecho porque tiene calambres musculares, dolor, náuseas y diarrea y no quiere aceptar eso? No tiene por qué aceptar esa situación, pues hay muchas cosas que pueden hacerse al respecto. Puede hablar con su médico para ver si es posible disminuir la dosis de modo que no produzca tantos efectos secundarios. A veces incluso es posible cambiar de medicamento y evaluar si eso ayuda. Por lo tanto, algunos pacientes tal vez anden muy bien en lo que respecta al control de la enfermedad. Pero, desde nuestro punto de vista, como médicos, si el paciente no se siente del todo bien, nuestra labor aún no está terminada.

Además, tenemos el problema del costo. Recomiendo que el paciente hable con su médico acerca del costo, porque hay cosas que el equipo de profesionales médicos puede hacer para ayudarlo. Hay programas de apoyo para muchos pacientes. He tenido pacientes que creen que no podrán reunir los requisitos para recibir apoyo debido a que su seguro es muy bueno. Se sorprenden cuando descubren que hay programas de apoyo disponibles incluso para personas de las categorías más pudientes, porque aún deben hacer copagos.

Other Treatments for CML

- **Allogeneic (donor) hematopoietic stem cell transplants**
 - Today used mostly in advanced phases of disease or very resistant disease



- **Interferon**
 - Used mostly during pregnancy
- **Omacetaxine (Synribo)**
 - Used in resistant disease



28

Diapositiva 28: Otros tratamientos para la CML

Por último, quiero hablarles acerca de otros tratamientos para la CML. Tenemos trasplantes de médula ósea, un tratamiento intensivo que exige la hospitalización del paciente, pero que puede curarlo. No obstante, esta opción de tratamiento generalmente se reserva para los pacientes en los que no funcionan otros medicamentos o cuyas circunstancias son muy especiales.

El interferón, que es el tratamiento que empleábamos antes de la introducción de los TKI, aún se usa de forma ocasional en casos de embarazo. También tenemos un medicamento llamado omacetaxina (cuya marca es Synribo®), que se administra mediante inyección y se emplea en pacientes cuya enfermedad está más avanzada. Su uso no es muy común en los Estados Unidos, pero empleamos estos medicamentos cuando tenemos pacientes que no responden a los TKI.

Newer Medications on the Horizon???

TKI	Features	Current status
ABL-001	Allosteric inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> Completed phase 1, single agent and combination Pivotal phase 3 3rd line v bosutinib started
Radotinib	2 nd generation	<ul style="list-style-type: none"> Approved in South Korea 1st and 2nd line Pending studies elsewhere
PF-114	Ponatinib analog, not binding VEGFR	<ul style="list-style-type: none"> Nearing MTD Starting phase 2
K0706	3 rd generation	<ul style="list-style-type: none"> Phase 1 started

29

Diapositiva 29: ¿Hay medicamentos más novedosos en perspectiva?

Obviamente hay también medicamentos más novedosos que están en fase de investigación. El principal medicamento, ABL-001, ha resultado ser muy activo contra la CML, lo cual nos tiene muy entusiasmados. Su comercialización ha sido muy lenta, en parte porque no muchas personas lo necesitan, debido al éxito de los TKI. No obstante, hay estudios clínicos disponibles para pacientes que no están respondiendo a los demás tratamientos. Por fortuna, no son muchas personas.



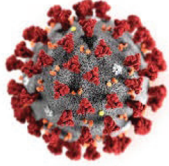
Remaining Challenges?

- **Most CML patients do well and can expect a normal lifespan**
- **Understand and reduce long term side effects**
- **Increase the pool of patients who obtain deep response to allow more TKI discontinuations**
- **Improve second attempts at TKI discontinuation**
- **Help those with resistant disease**
- **Improve treatment and monitoring in third world countries**
- **Grapple with escalating costs**

30

Diapositiva 30: ¿Desafíos pendientes?

Entonces, ¿cuáles son los desafíos pendientes? Por fortuna, la mayoría de los pacientes con CML andan bastante bien y pueden tener una esperanza de vida normal. Sin embargo, queremos aumentar la cantidad de pacientes que pueden intentar quedar en remisión sin tratamiento (TFR, en inglés), quizá empleando un enfoque un poco más intensivo para el tratamiento inicial. También queremos mejorar nuestra capacidad para seleccionar determinados pacientes que necesiten segundos intentos para suspender sus TKI, o para identificar a aquellos que presenten resistencia farmacológica. Además queremos resolver algunos de los problemas del costo de la atención médica.



CML and Coronavirus

- At the present time there is no evidence to suggest that CML patients are at higher risk of contracting COVID-19 or having a more severe form of viral infection (American Society of Hematology)
- Some TKI medications prolong QTc (heart rhythm). Hydroxychloroquine and Azithromycin (medications being studied in coronavirus) also prolong QTc --- Use with caution.
- The iCMLf is collecting data on CML-COVID-19, check the website for updated details. The LLS is also providing updates as available.

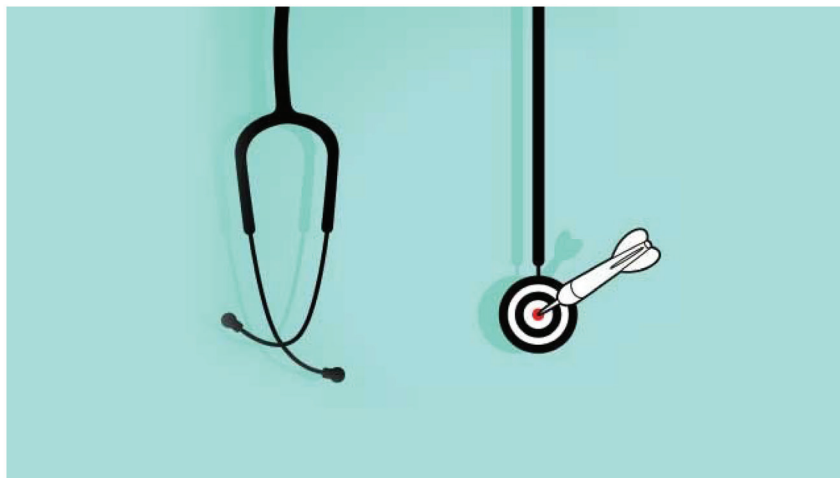
31

Diapositiva 31: CML y coronavirus

Finalmente, mi última diapositiva tiene que ver con el coronavirus. Obviamente, lo tenemos muy presente todo el tiempo. ¿Qué sabemos acerca de la CML y el coronavirus? No mucho, por ahora. Aún estamos aprendiendo bastante acerca del coronavirus. Sin embargo, por el momento no hay indicios de que los pacientes con CML tengan mayor riesgo de contraer la enfermedad del coronavirus. Si desafortunadamente llegaran a contraerla, parece ser que los pacientes con CML tienen las mismas probabilidades de recuperarse que la población general. La CML no es un tipo de enfermedad sumamente inhibitoria de la respuesta inmunitaria, por lo que no parece estar afectando con mayor intensidad a la población de pacientes con CML. Sin embargo, debo advertirles que algunos de los medicamentos que se emplean para tratar la CML causan un problema del ritmo cardíaco —la prolongación del intervalo QT corregido (QTc)— y que algunos de los medicamentos que se están estudiando como tratamiento para la enfermedad del coronavirus, como la hidroxiclороquina y Zitromax —esos medicamentos de los que hemos escuchado mucho en las noticias— también prolongan el intervalo QTc. Por lo tanto, el médico debe mantenerse al tanto del estado de la enfermedad del paciente y de los medicamentos que esté tomando.

Nos estamos esforzando mucho por aprender más acerca de la CML y del coronavirus, y sugiero que contacten a LLS si desean obtener más información.

**Thank you.
Questions?**



32

Diapositiva 32: Gracias. ¿Tienen preguntas?

Es momento de cederle la palabra nuevamente a nuestra moderadora. Espero haber logrado mi objetivo y haber resuelto muchas de sus dudas, pero con gusto responderé algunas otras preguntas que tengan. Gracias.

Q&A SESSION

Insight Into Chronic Myeloid Leukemia (CML)

- **Ask a question by phone:**
 - Press star (*) then the number 1 on your keypad.
- **Ask a question by web:**
 - Click “Ask a question”
 - Type your question
 - Click “Submit”

Due to time constraints, we can only take one question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

33

Diapositiva 33: SESIÓN DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS

Srta. Figueroa-Rivera:

Muchas gracias, Dr. Goldberg.

La primera pregunta viene de nuestra audiencia por Internet. En algún momento, durante o después de la remisión, ¿puede la CML transformarse en leucemia mieloide aguda (AML, en inglés)?

Dr. Goldberg:

Bueno, la CML y la AML son enfermedades diferentes; en realidad no se transforman de una a otra, más bien es una cuestión de nombres. Como les mostré en una de las primeras diapositivas, la CML progresa hacia la crisis blástica si no se administra ningún tratamiento. En la crisis blástica, el aspecto de la médula ósea al microscopio es muy similar al que se observa en los pacientes con AML. Hay muchos de esos blastos grandes de mal aspecto que no funcionan ni combaten infecciones y, a todos los efectos, es similar a la AML. Es más bien un juego de nombres.

En cierto sentido, la respuesta es que sí, que la CML se convierte en AML, pero en realidad, de forma más técnica, se habla de una CML que se convierte en una crisis blástica. Los pacientes con CML en crisis blástica reciben tratamiento hospitalario con regímenes de quimioterapia intensivos y después suelen ser remitidos a trasplante de médula ósea. Y eso es lo que tratamos de evitar: la transformación de la CML de una enfermedad menos agresiva a una crisis blástica que se asemeje a un caso de AML.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Goldberg. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operador:

Gracias, Lizette. Tenemos una llamada desde Texas. Jessica, adelante, por favor.

Jessica:

Hola. Mi médico me indicó tomar un TKI solamente de lunes a viernes y no tomarlo los fines de semana. Primero quisiera saber si eso está bien. Por otra parte, en estos momentos mi conteo de plaquetas es bajo, por lo que mi médico me indicó que dejara de tomar el TKI durante 10 días. Sin embargo, usted mencionó que uno nunca debe omitir ninguna pastilla. Por eso quiero asegurarme de estar haciendo lo correcto.

Dr. Goldberg:

Muy bien, gracias por sus preguntas. En una de las diapositivas que mostré vimos que uno de los efectos secundarios de los TKI puede ser la inhibición de las cantidades de células sanguíneas. Ese es uno de los efectos secundarios más comunes y es uno de los más problemáticos para nosotros los médicos y para los pacientes, porque entonces tenemos que empezar a ajustar el tratamiento. Lo que su médico está haciendo en realidad es muy adecuado. Está tratando de administrarle el medicamento, pero está ajustando la dosis para poder asegurarse de que el nivel de plaquetas o de otras células sanguíneas se mantenga estable. A veces tenemos que reducir la dosis o pedirles a los pacientes que omitan una dosis, pero todo eso se hace bajo la dirección del médico.

Además de estar pendiente de los conteos de células sanguíneas, su médico seguirá pendiente de los resultados de la prueba de PCR. Por lo tanto, mediante la dosis menor se asegurará de que los efectos secundarios estén controlados, y mediante la observación de los valores de la PCR se asegurará también de mantener la eficacia del tratamiento, es decir, de que el medicamento esté funcionando. Cuando dije que no se deben omitir dosis, me refería a los casos en los que los pacientes tratan de hacerlo por su cuenta. Algo totalmente diferente, y que resulta muy adecuado, es omitir dosis bajo la dirección de un médico que está pendiente de estas cosas y que le indicó que debe hacerlo porque quiere asegurarse de que usted pueda tolerar el medicamento. Eso es lo que está haciendo su médico en este caso.

Jessica:

Muy bien, le agradezco mucho.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias por esa pregunta.

Dr. Goldberg, la siguiente pregunta es esta: Cada vez hay más adultos jóvenes a los que se les diagnostica CML, tal como a Roman Reigns, a quien se le diagnosticó la enfermedad en su tercera década de vida. Puesto que hay pacientes tan jóvenes que quizá deberán tomar un TKI de por vida, ¿cómo deciden los médicos qué medicamentos o tratamientos han de administrar primero a los pacientes más jóvenes?

Dr. Goldberg:

Es una pregunta excelente y es algo que tenemos que considerar. Sabemos que, por lo general, la edad promedio que tienen las personas cuando se presenta la CML está entre los últimos años de la cincuentena y los primeros de la sesentena. Ese promedio se ha mantenido uniforme durante muchos muchos años. Sin embargo, también hay personas más jóvenes que presentan esta enfermedad. Cuando atendemos a un paciente joven, en particular a uno que quiere tener hijos en algún momento de su vida, lo deseable es que hablemos con detalle sobre las metas del tratamiento. Hay algunos pacientes a los que no les molesta la idea de tomar una pastilla por el resto de su vida, pero hay otros que en realidad desean considerar la opción de dejar de tomar en algún momento su medicamento para la CML. Entonces, si tengo un paciente que podría estar dispuesto a intentar dejar de tomar el medicamento en el futuro, podría elegir recetarle un medicamento más intensivo, por ejemplo un TKI de segunda generación como dasatinib, nilotinib o bosutinib —uno de los medicamentos más intensivos—, con la esperanza de poder hacer que logre una remisión verdaderamente profunda para que pueda suspender el tratamiento con el tiempo.

Esto es particularmente importante para las mujeres jóvenes que quizá quieran embarazarse en algún momento. La paciente no puede tomar un TKI si está embarazada. Por lo tanto, cuando una mujer me dice que quizá querrá embarazarse, deseo asegurarme de que su valor de PCR sea lo más bajo posible antes de que se embarace. Es por eso que quizá preferiría recetarle un TKI más intensivo. A menudo optamos por recetar los medicamentos de segunda generación a los pacientes más jóvenes para tratar de hacer que logren una remisión bastante profunda y tengan oportunidad de probar la remisión sin tratamiento. O bien, en caso de que se embaracen y deban dejar de tomar el TKI por algún tiempo, para que puedan hacerlo de forma segura.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Goldberg. Recibimos muchas preguntas acerca del embarazo y la CML, pero no quiero dejar pasar la oportunidad de agradecer el comentario de Courtney. Nos dijo lo siguiente: “Hace poco di a luz a mi hijo después de pasar por un protocolo de suspensión y de tener un embarazo normal sin medicamento. Me encantaría que otras personas supieran que esa opción puede servirles”. ¡Muchas gracias, Courtney, y felicidades!

Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operador:

Gracias, Lizette. Escuchemos a Anne, de Nueva York. Adelante, por favor.

Anne:

Hola, Dr. Goldberg. Muchas gracias por su presentación, de verdad fue excelente. Tengo una pregunta para usted acerca de la leucemia linfoblástica aguda (ALL, en inglés), específicamente sobre el subtipo “Ph like”, o sea el que tiene características similares al subtipo Ph+. Recientemente han surgido numerosas publicaciones sobre el funcionamiento de los TKI en pacientes que no tienen CML, sino ALL con un fenotipo similar al de los pacientes que tienen el cromosoma Philadelphia. ¿Sabe usted qué tan eficaces son los medicamentos para estos pacientes, para ayudarlos en su tratamiento?

Dr. Goldberg:

Gracias por su pregunta. Pues bien, la leucemia linfocítica aguda, o ALL en inglés, es uno de esos tipos de leucemia agudos y agresivos. Como mencionamos al inicio, la leucemia es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos. Este tipo de leucemia es linfocítico. Esto significa que las células que se vuelven cancerosas no son las células mieloides, sino los linfocitos. El adjetivo “aguda” se refiere a esos blastos de mal aspecto, y en este caso significa que la enfermedad es muy agresiva. El estado de salud de estos pacientes por lo general se deteriora mucho y de manera muy súbita, pues estas células se desarrollan muy rápido y destruyen la médula ósea con bastante rapidez. En cuestión de semanas, una persona con ALL pasa de estar bastante sana a estar muy enferma.

En el caso de estos pacientes debemos emplear tratamientos bastante intensivos. A menudo son combinaciones de medicamentos quimioterapéuticos, de las quimioterapias tradicionales, del tipo de tratamiento que hace necesario hospitalizar al paciente y mantenerlo en observación cuidadosa. Ahora bien, en cierta proporción de los pacientes con ALL, cuando examinamos el interior de las células, podemos ver que el cromosoma 22 está roto. De hecho, en pacientes adultos de más de 50 años que tienen ALL, la presencia del cromosoma Philadelphia suele ser bastante común. Estos casos suelen conocerse como “ALL Ph+”. Por alguna razón, los niños con ALL generalmente no tienen el cromosoma Philadelphia, aunque pueden tener esta mutación.

El cromosoma Philadelphia tiene una forma ligeramente diferente en la ALL, pero los TKI pueden funcionar contra la ALL Ph+ cuando se administran en conjunto con quimioterapia. No los empleamos solos, sino que los combinamos con medicamentos quimioterapéuticos. Además, la mayoría de los pacientes pueden entrar en remisión con una combinación del TKI más quimioterapia y, después, muchos de estos pacientes son remitidos a trasplante de médula ósea.

También existe un subtipo de ALL que está clasificado como “Ph like”; en él no podemos detectar el cromosoma Philadelphia, pero los pacientes presentan algunos cambios anormales similares en otros genes. Si los TKI funcionan o no en esos pacientes es mucho más cuestionable. Muchos médicos no utilizan los TKI si no pueden detectar el cromosoma Philadelphia ni la proteína de fusión BCR-ABL. Los mismos no están presentes en el subtipo “Ph like”, por lo que, de nuevo, estos pacientes son remitidos a tratamiento con una quimioterapia de combinación intensiva.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Goldberg. La siguiente pregunta es esta: ¿Podría por favor hablar acerca del tratamiento de la CML con dosis reducidas? Al parecer, muchos pacientes están tomando 200 mg de imatinib, en ocasiones 300 mg, pero no parece haber apoyo clínico generalizado para esta práctica ni estudios con revisión médica externa que la fundamenten.

Dr. Goldberg:

Claro que sí. Cuando tengo un paciente con diagnóstico reciente, quiero asegurarme de lograr que entre en remisión. Quiero asegurarme de poder hacer que alcance el punto en el que el cromosoma Philadelphia sea indetectable mediante los exámenes cromosómicos o de que su valor de PCR sea menor que el 1%. Al inicio procuro dar a los pacientes la mayor cantidad de TKI que puedan tolerar, porque quiero hacer que entren en remisión. Una dosis completa de imatinib es de 400 mg; 100 mg, en el caso de dasatinib; 300 mg, en el caso de nilotinib; o bien, 250 mg o 500 mg, en el caso de bosutinib.

Sin embargo, una vez que el paciente entra en remisión y se está sintiendo mejor, la pregunta que debemos plantearnos es si una dosis completa comienza a causar o no más efectos secundarios. En el campo del tratamiento de la CML hay cierto movimiento que pugna por comenzar a reducir la dosis, particularmente en el caso de los TKI de segunda generación, porque creemos que los medicamentos en realidad son más potentes de lo que necesitan ser. Por lo tanto, ahora hay muchas publicaciones en las que los autores se manifiestan a favor de reducir las dosis de los TKI de segunda generación en pacientes que estén en remisión, e incluso es posible que esté comenzando a surgir un consenso para aplicar esta reducción en pacientes mayores.

Con el imatinib (Gleevec), la dosis tradicional ha sido la de 400 mg. De hecho, vemos que la dosis de 300 mg funciona con células en tubos de ensayo, y en realidad sabemos que los pacientes andan bien con la dosis de 300 mg. Sin embargo, reducir la dosis por debajo de 300 mg, al menos en el tubo de ensayo, no es suficiente para lograr detener la proliferación del cromosoma Philadelphia. Es por eso, en general, que tratamos de no usar dosis de imatinib de 200 mg o menos. Sin embargo, tengo algunos pacientes a los que les ha ido bien y cuyos niveles han disminuido según el seguimiento que se les hace con las pruebas de PCR. A final de cuentas, considero que el seguimiento es fundamental. Si uno va a hacer un cambio en el tratamiento farmacológico, entonces debe asegurarse de observar la respuesta. Podemos intentar aplicar un cambio y hacer una prueba de PCR tres meses después; si está funcionando, sabremos que el cambio fue acertado. Si no está funcionando, entonces sabremos que ese no era el cambio adecuado.

Por lo tanto, tenemos la capacidad de probar cosas y luego vigilarlos. No discutiré con un paciente que esté tomando 200 mg de Gleevec todo el tiempo y cuya prueba de PCR continuamente sea negativa, o cuyo valor de PCR sea del 0.11 o algo similar. Si ese es el caso, los resultados de las pruebas médicas estarán demostrando que esa dosis es suficiente para él o ella.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Esta es la última pregunta de hoy: He estado en remisión sin tratamiento durante 3 años. Los resultados de mis pruebas médicas han sido estables todo este tiempo. No obstante, hay algo que me preocupa. Hay una diferencia significativa entre el resultado de mi prueba de PCR en sangre y el del examen de la muestra obtenida por aspiración de médula ósea. ¿Cuál es el resultado correcto? ¿Son ambos solamente datos que se toman en consideración? ¿Uno es más importante que el otro?

Dr. Goldberg:

El examen de médula ósea generalmente sirve para buscar la correlación (o la concordancia) entre el estado de la médula ósea y el de la sangre. Con las pruebas de PCR la correlación es bastante alta. La correlación entre las pruebas de médula ósea y de sangre no es muy buena si los cromosomas Philadelphia solo se evalúan mediante pruebas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, en inglés) o mediante el análisis citogenético. Es por eso que generalmente empleamos las pruebas de PCR, porque la correlación entre los dos resultados es bastante buena. Nos complace mucho ver que un paciente que está tomando un medicamento tiene un valor inferior al 1%, pues eso significa que está en remisión. Si tiene un valor menor que el 0.1%, está en remisión profunda.

Pues bien, para intentar la remisión sin tratamiento (TFR, en inglés), o sea suspender por completo el tratamiento, las recomendaciones vigentes indican que el paciente debe tener sin falta un nivel inferior al 0.1%. Así que, si el valor de la prueba de PCR empieza a aumentar por arriba del 0.1%, entonces es posible que la remisión ya no sea lo suficientemente profunda y, por consiguiente, la suspensión del tratamiento deja de ser una opción adecuada. Ese es el límite con respecto al momento en que el paciente debe reiniciar el tratamiento. Sin embargo, en general, debe haber una correlación bastante buena entre los resultados de la prueba de PCR y los del examen de médula ósea.

El otro motivo por el que quizá no se observe correlación entre ellos, si se trata de la prueba de PCR, es el volumen. Se necesita mucha sangre o mucha médula ósea para obtener resultados precisos en las pruebas. He visto que algunos médicos a veces envían solo una gotita de médula ósea y creen que eso basta para obtener un resultado preciso en la prueba de PCR, pero es posible que el resultado no sea preciso en tal caso. Es necesario obtener una cantidad mayor de muestra, pues el resultado no será muy confiable si la muestra de médula ósea es escasa.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

HOW TO CONTACT US:

To contact an **Information Specialist** about disease, treatment and support information, resources and clinical trials:

- Call: (800) 955-4572**
Monday to Friday, 9 a.m. to 9 p.m. ET
- Chat live online: www.LLS.org/InformationSpecialists**
Monday to Friday, 10 a.m. to 7 p.m. ET
- Email: infocenter@LLS.org**
All email messages are answered within one business day.

CLINICAL TRIAL SUPPORT CENTER

Work one-on-one with an LLS Clinical Trial Nurse Navigator who will help you find clinical trials and personally assist you throughout the entire clinical-trial process.

www.LLS.org/Navigation



NUTRITION CONSULTATIONS

Our registered dietitian has expertise in oncology nutrition and provides free one-on-one consultations by phone or email.

www.LLS.org/consult



BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.




Diapositiva 34: RECURSOS EDUCATIVOS Y DE APOYO DE LLS

Srta. Figueroa-Rivera:


Muchas gracias por todas sus preguntas. Y muchas gracias, Dr. Goldberg, por su dedicación continua a los pacientes. Y a todos ustedes que participaron en el programa de hoy, esperamos que la información presentada los ayude, a ustedes y a sus familias, en los próximos pasos.

Si desean obtener más información, pueden llamar a un Especialista en Información de LLS al 1-800-955-4572 (en los EE. UU., de 9 a. m. a 9 p. m., hora del Este) o pueden comunicarse con nosotros por correo electrónico a infocenter@LLS.org. Nuestros Especialistas en Información están disponibles para responder sus preguntas sobre las opciones de tratamiento, incluidos los ensayos clínicos, y otras preguntas que pudieran tener sobre los servicios de apoyo, entre ellos la asistencia económica para el tratamiento. Contamos con servicios de interpretación y traducción.


LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES



Online Chats
Online Chats are free, live sessions, **moderated by oncology social workers**. To register for one of the chats below, or for more information, please visit www.LLS.org/chat.




Education Videos
View our free education videos on disease, treatment, and survivorship. To view all patient videos, please visit www.LLS.org/EducationVideos.



Patient Podcast
The Bloodline with LLS is here to remind you that after a diagnosis comes hope. To listen to an episode, please visit www.thebloodline.org.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 35: RECURSOS EDUCATIVOS Y DE APOYO DE LLS

Contamos además con un Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos (CTSC, en inglés), en el que nuestros enfermeros orientadores —que son enfermeros titulados con licencia del Estado y con experiencia en cáncer de la sangre— pueden ayudarles a averiguar si un ensayo clínico es la opción adecuada en su caso. Para obtener más información, visite www.LLS.org/Navigation (en inglés).

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

877.557.2672

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®

Help With Finances

The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers financial assistance* to help individuals with blood cancer.

The **LLS Patient Aid** Program provides financial assistance to blood cancer patients in active treatment. Eligible patients will receive a \$100 stipend. Visit www.LLS.org/PatientAid

The **Urgent Need** Program, established in partnership with Moppy's Love, helps pediatric and young adult blood cancer patients, or adult blood cancer patients who are enrolled in clinical trials, with acute financial need. The program provides a \$500 grant to assist with non-medical expenses, including utilities, rent, mortgage, food, lodging, dental care, child care, elder care, and other essential needs. Visit www.LLS.org/UrgentNeed

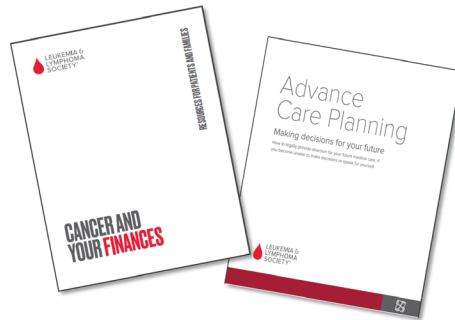
The **Susan Leng Pay-It-Forward Patient Travel Assistance** Program provides blood cancer patients a \$500 grant to assist with transportation and lodging-related expenses. Visit www.LLS.org/Travel

The **Co-Pay Assistance** Program offers financial support toward the cost of insurance co-payments and/or insurance premiums for prescription drugs. Visit www.LLS.org/CoPay

*Funding for LLS Co-pay Assistance Program is provided by pharmaceutical companies. Funding for other LLS financial assistance programs is provided by foundations, individuals, companies, and LLS members.

The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) offers the following financial assistance programs to help individuals with blood cancer:

www.LLS.org/Finances



To order free materials: www.LLS.org/booklets

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY®

36

Diapositiva 36: RECURSOS EDUCATIVOS Y DE APOYO DE LLS

Les recordamos que podrán descargar e imprimir las diapositivas, y también escuchar la grabación de este programa, en nuestro sitio web: www.LLS.org/Programs (en inglés).

Una vez más, queremos reconocer y agradecer a Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Novartis y Takeda Oncology por el apoyo brindado a este programa.



Diapositiva 37: GRACIAS

Dr. Goldberg, gracias nuevamente por brindarnos su tiempo el día de hoy. Y, en nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS), gracias a todos ustedes por acompañarnos. Les deseamos lo mejor. Adiós.

FIN