

Transcripción



Living with Chronic
Lymphocytic Leukemia (CLL)

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY™
fighting blood cancers

someday
is today®

Welcome & Introductions

Dr. Brander's slides are available for download at
www.LLS.org/programs

Wednesday, July 12, 2017

Diapositiva 1. Bienvenida y presentaciones

Lizette Figueroa-Rivera:

Hola a todos. Quiero darles una calurosa bienvenida en nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (Leukemia & Lymphoma Society, LLS).

Contamos con la participación de más de 985 personas de todo Estados Unidos y de otros países del mundo, entre ellos Argentina, Canadá, Alemania y México.

Agradecemos especialmente a la Dra. Danielle M. Brander por compartir su tiempo y conocimientos con nosotros el día de hoy.

Antes de empezar quiero presentar al Dr. Larry Saltzman, director ejecutivo de Investigación de LLS, quien nos dirigirá unas palabras. Dr. Saltzman, adelante, por favor.

Dr. Larry Saltzman:

Gracias, Lizette. Yo también quiero dar la bienvenida a los pacientes, cuidadores y profesionales médicos que nos acompañan hoy en el programa.

LLS se dedica a buscar curas para todos los pacientes con cáncer de la sangre y a asegurarles el acceso al tratamiento. Nuestra visión es la de un mundo sin cáncer de la sangre.

Desde hace más de 60 años, LLS ha contribuido a liderar innovaciones terapéuticas, tales como las terapias dirigidas y las inmunoterapias, que han mejorado las tasas de supervivencia y la calidad de vida de muchos pacientes con cáncer de la sangre. Hasta la fecha, hemos invertido más de mil millones de dólares en las investigaciones destinadas al avance de tratamientos para salvar vidas. Hasta que haya una cura, LLS seguirá financiando investigaciones prometedoras, desde el laboratorio de investigación hasta la práctica clínica.

Además, tal como lo demuestra este programa, somos la principal fuente de información, educación y apoyo gratuitos en torno al cáncer de la sangre, y nuestros servicios llegan a los pacientes en sus comunidades a través de nuestras 56 oficinas regionales en todo Estados Unidos.

LLS también sirve como voz de todos los pacientes con cáncer de la sangre. Abogamos por los pacientes, los sobrevivientes y sus familias, guiándolos en el tratamiento del cáncer y asegurándoles el acceso a una atención médica asequible, coordinada y de calidad.

Además, recientemente lanzamos *LLS Community*, un sitio web en el que los pacientes y cuidadores pueden comunicarse con otros para relatar sus experiencias. La dirección de este sitio web es www.LLS.org/community (su contenido está en inglés).

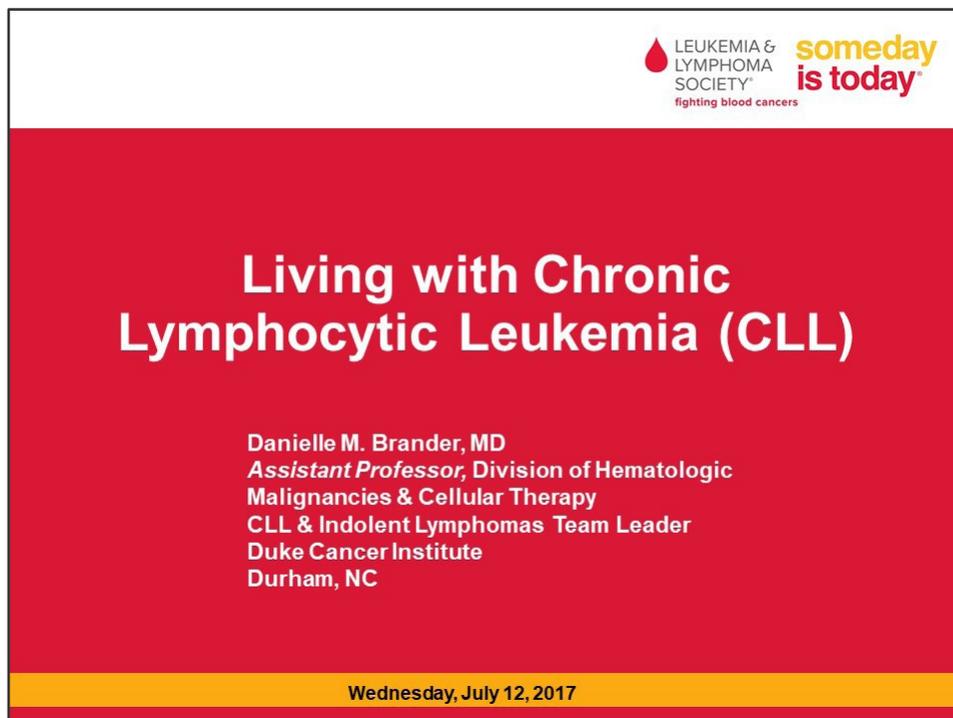
Yo mismo soy un paciente con leucemia linfocítica crónica desde hace más de 7 años, y por ello considero que somos afortunados por tener hoy como oradora a la Dra. Danielle M. Brander, quien forma parte del grupo de expertos nacionales más destacados en el campo de la leucemia linfocítica crónica. Agradecemos su dedicación al apoyo de nuestra misión y su compromiso con el cuidado de los pacientes con cáncer de la sangre. Quiero agradecerle por la información tan importante de esta presentación, titulada *Vivir con leucemia linfocítica crónica*.

Gracias también a todos ustedes. Ahora vuelvo a ceder el programa a Lizette.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Saltzman.

Este programa recibe el apoyo de AbbVie, Genentech, Biogen, Gilead, Pharmacyclics y Janssen, y el de una beca educativa de Teva Pharmaceuticals.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

someday
is today®

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Danielle M. Brander, MD
Assistant Professor, Division of Hematologic
Malignancies & Cellular Therapy
CLL & Indolent Lymphomas Team Leader
Duke Cancer Institute
Durham, NC

Wednesday, July 12, 2017

Diapositiva 2. Vivir con leucemia linfocítica crónica (CLL, en inglés)

Me complace presentar a la Dra. Danielle Brander, coordinadora médica de la clínica especializada en leucemia linfocítica crónica y linfomas de baja malignidad de Duke Cancer Center, y profesora de medicina de Duke Cancer Institute de Duke University en Durham, Carolina del Norte. Dra. Brander, tengo el agrado de dejar el programa en sus manos.

Dra. Danielle Brander:

Les agradezco su amable presentación. Como se dijo en la introducción, LLS ha sido un excelente recurso para mis pacientes y para mí en lo personal, y en verdad es un gran honor poder tener hoy esta plática con ustedes.



Disclosures

Danielle M. Brander, MD, has affiliations with AbbVie, Genentech, Gilead, Pharmacyclics, and Teva Pharmaceuticals (*Consultant*).

Wednesday, July 12, 2017

Diapositiva 3. Divulgaciones

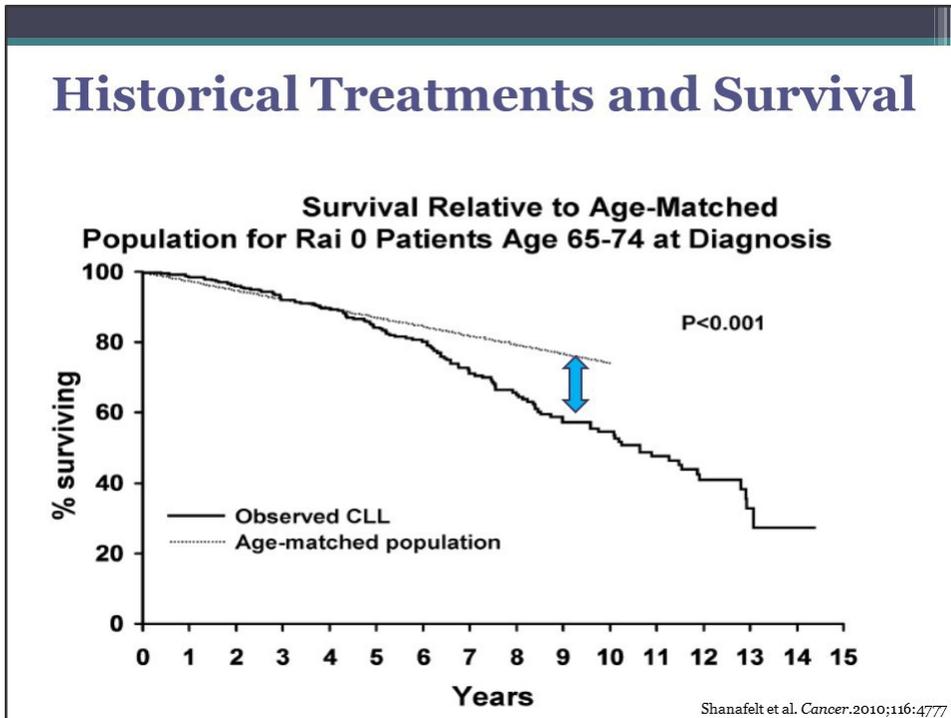
Mis divulgaciones se enumeran en esta y en la siguiente diapositiva.

Disclosures (2)

- Content is presented and referenced to the best of our knowledge
- In order to teach to a broad audience, generalizations on CLL are made. However, CLL can vary greatly person to person, and the details of a patient's CLL are critically important in specific recommendations – I encourage discussion with your doctor if questions arise.
- Please do not copy or reproduce slides without written permission from the author(s).

Diapositiva 4. Divulgaciones (2)

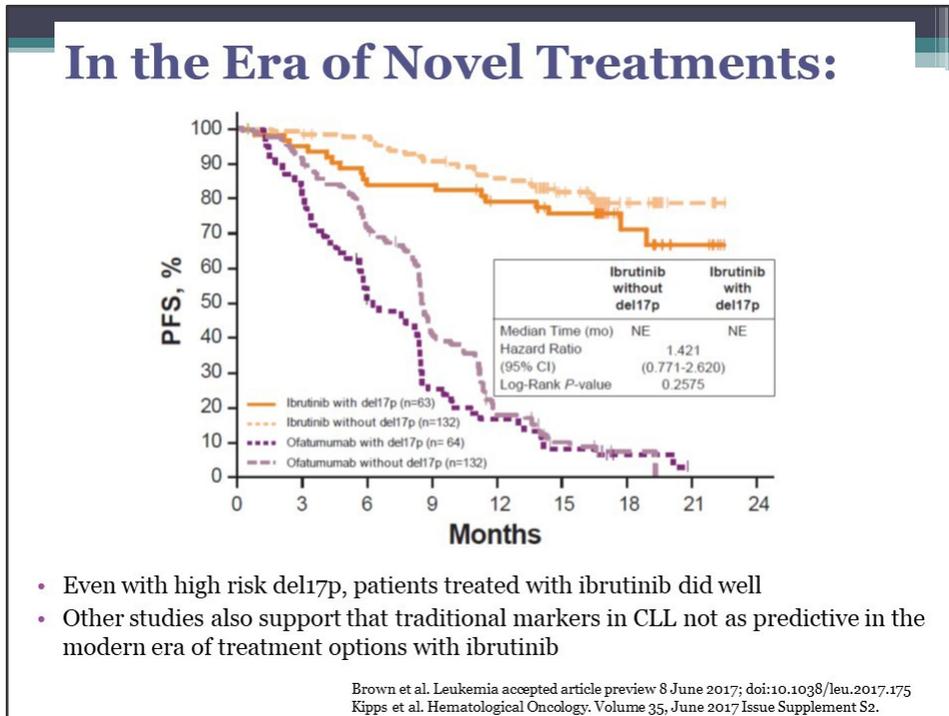
También diré brevemente que, para las más de 150,000 personas que viven con leucemia linfocítica crónica en los EE. UU., la experiencia de casi todas ellas es única. Si bien haré todo lo posible por presentar un resumen adecuado, debo hacer generalizaciones que quizá no sean aplicables a todos los pacientes. Por lo tanto, en caso de que surjan dudas, desde luego exhorto a los pacientes a que hablen con sus oncólogos y equipos de profesionales médicos para consultar con ellos sus preguntas. Espero que estas diapositivas les den un buen resumen del tema. En ellas anoté referencias bibliográficas de artículos que pueden consultar si desean informarse más. Aunque se trata de información publicada, les pido que no usen estas diapositivas para otro fin que no sea el de su aprendizaje personal.



Diapositiva 5. Tratamientos históricos y supervivencia

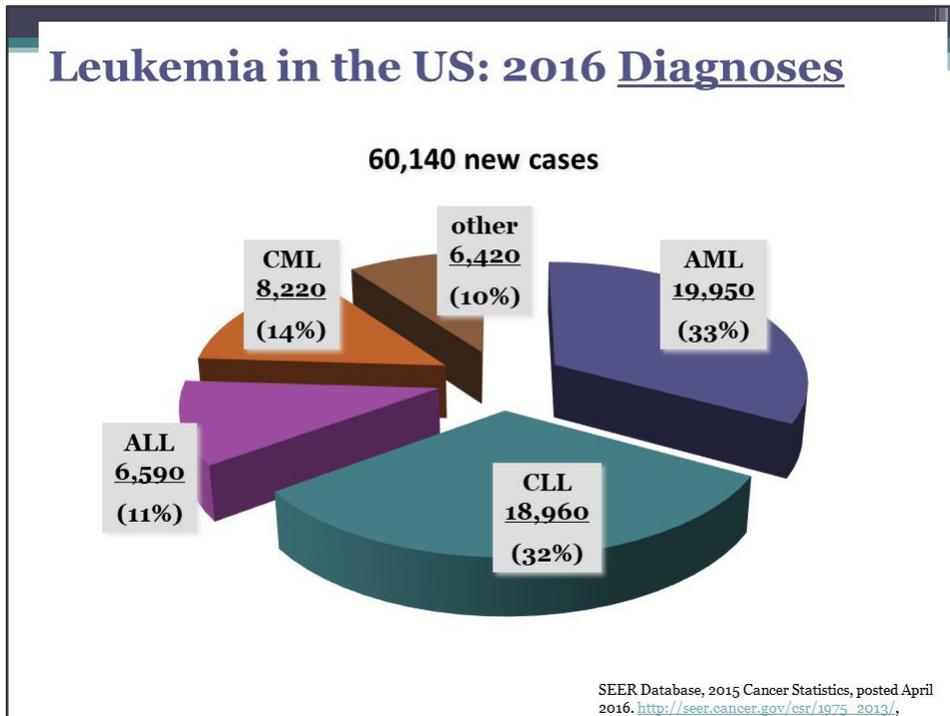
Dicho lo anterior, empecemos. De nuevo quiero agradecer a todos los que nos acompañan y quieren saber más acerca de la leucemia linfocítica crónica, y quiero agradecer en particular a LLS por patrocinar este evento. LLS ha sido un excelente recurso de ayuda, en especial para los pacientes, y me siento afortunada de ser parte de la atención que los pacientes reciben.

Comenzaré la plática con lo que nos motiva a todos. La meta de descubrir una cura y la esperanza de que todos los pacientes que viven con leucemia linfocítica crónica alcancen su expectativa de vida plena nos motivan a todos nosotros hacer nuestro mejor esfuerzo en la clínica y en la investigación. Al analizar esta información del estudio realizado por Tait Shanafelt hace ya algunos años, creo que esto es lo que nos motiva: pone de relieve la tasa de supervivencia que con el tiempo han tenido los pacientes que viven con leucemia linfocítica crónica, incluso en etapas iniciales. Para aquellos de ustedes que están familiarizados con el sistema de estadificación de Rai, estos son pacientes en etapa cero según el sistema de Rai. Por lo menos hasta hace algunos pocos años —antes de la introducción de las terapias novedosas con las que hoy contamos—, incluso los pacientes con leucemia linfocítica crónica en etapa inicial no alcanzaban su expectativa de vida plena.



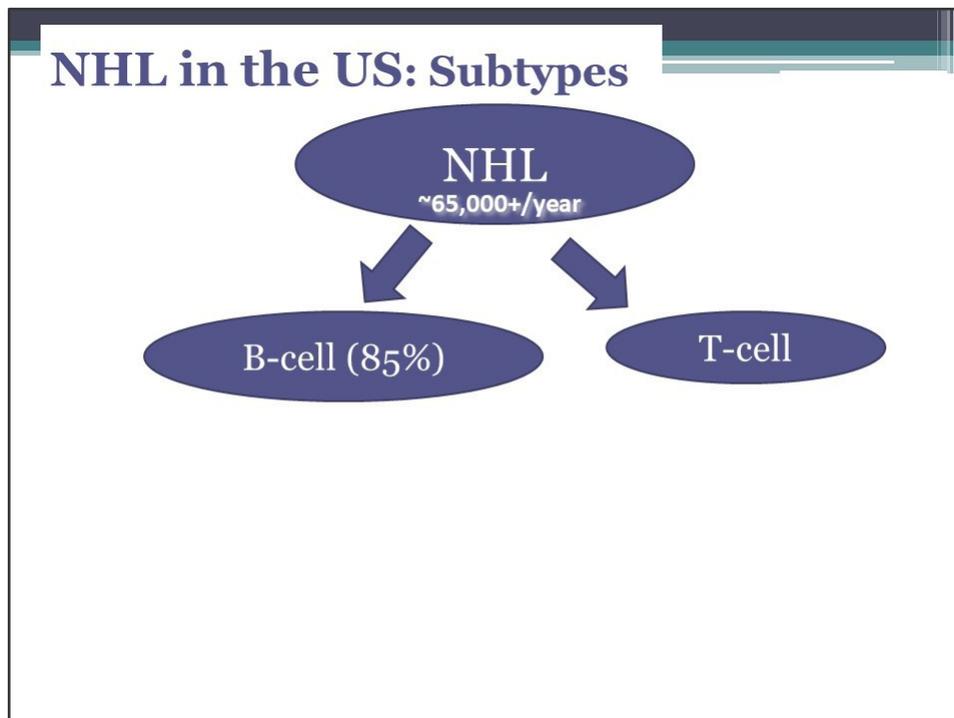
Diapositiva 6. En la era de los tratamientos novedosos

Como ya lo analizaremos más adelante con mayor detalle, afortunadamente ha habido grandes avances. Empiezo con esto porque no quiero iniciar con una diapositiva que haga que creamos que no hay un futuro mejor. De hecho, los datos de este estudio (que la Dra. Jenn Brown y sus colegas publicaron hace unos meses) se relacionan con pacientes que recibieron tratamiento en un ensayo clínico diseñado para comparar el ibrutinib frente al ofatumumab. Como ya veremos, una de las anomalías que pueden ocurrir en las células de la leucemia linfocítica crónica es la delección 17p (del17p). Esta anomalía era muy preocupante en el pasado, porque no respondía a la quimioterapia estándar ni a la inmunoterapia. De nuevo, la razón por la que comienzo con esta diapositiva (a manera de contexto, antes de continuar con el resto de la presentación) es que esto es lo que nos motiva a querer curar a todos los pacientes y mejorar su calidad de vida. Considero también que es muy importante destacar los avances que se han logrado, y uno de ellos es que los pacientes con las mutaciones de mayor riesgo ahora logran respuestas al tratamiento similares a las de los que no tienen estas anomalías.



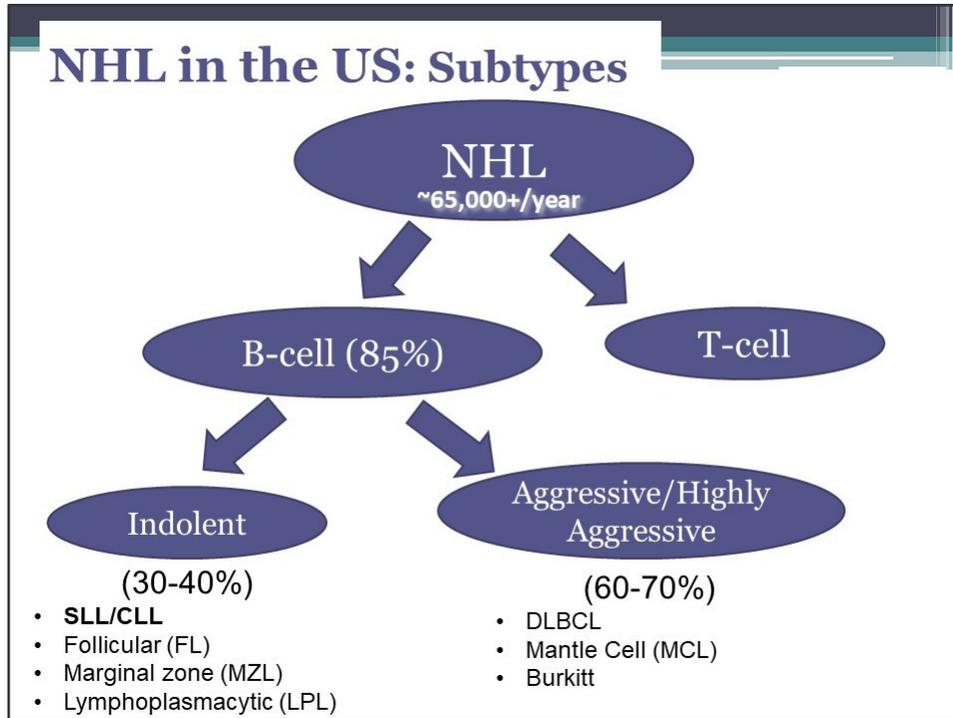
Diapositiva 7. La leucemia en EE. UU.: los diagnósticos en el 2016

Entonces, para empezar desde el inicio (y quizá para los pacientes que están emprendiendo este recorrido desde el principio), hablar sobre la leucemia linfocítica crónica a veces puede ser confuso. Por supuesto, la L al final del acrónimo CLL significa leucemia, pero muchos pacientes presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos y están clasificados en la categoría de linfoma no Hodgkin, y es por ello que puede surgir cierta confusión. Al ser una forma crónica de leucemia —debo enfatizar que la palabra leucemia solo significa que la enfermedad se caracteriza por las células cancerosas anormales que circulan en la sangre— este es el tipo más común de leucemia, por lo menos en lo que se refiere a los diagnósticos. Como pueden ver, se acerca a la leucemia aguda. Sin embargo, debido a la tasa de supervivencia de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, es el tipo más común de leucemia en EE. UU., y alrededor de 18,000 personas reciben este diagnóstico cada año. Como ya mencioné, en EE. UU. viven por lo menos 150,000 personas con leucemia linfocítica crónica.



Diapositiva 8. NHL en EE. UU.: subtipos

Otra manera de considerar a la leucemia linfocítica crónica —o linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL, en inglés), como explicaré más adelante— es como un tipo de linfoma no Hodgkin (NHL, en inglés). Aunque afecta a la sangre, también afecta a los ganglios linfáticos, a la médula ósea y al bazo, tal como lo hacen los linfomas. La leucemia linfocítica crónica es un tipo de linfoma, conocido como linfoma de células B. Si bien intentaré no usar demasiados términos científicos, creo que hay cierta información contextual que es importante comprender, porque nos da idea del motivo por el que seleccionamos ciertos tratamientos y de la razón por la que se presentan ciertas complicaciones.

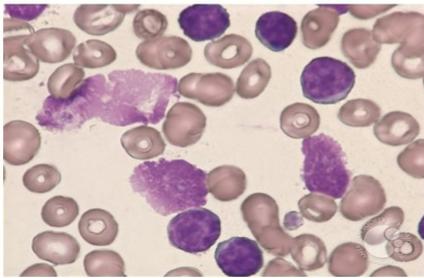


Diapositiva 9. NHL en EE. UU.: subtipos

Cada año se presentan alrededor de 65,000 casos de linfoma no Hodgkin en EE. UU., y cerca del 85 % de ellos son del tipo de células B. A menudo decimos que los linfomas de células B se clasifican como agresivos (o sumamente agresivos) o de baja malignidad, lo cual en realidad solo nos da información acerca del tipo de células. Por supuesto, esta clasificación no nos permite saber, desafortunadamente, si un paciente con leucemia linfocítica crónica va a tener una enfermedad de progresión muy lenta o si nunca necesitará tratamiento. Sin embargo, nos ayuda a entender las diferentes opciones de tratamiento para el paciente y qué podemos esperar en cuanto al pronóstico. Aproximadamente un tercio de los linfomas no Hodgkin de células B son de baja malignidad, y la leucemia linfocítica crónica (o linfoma linfocítico de células pequeñas) suele clasificarse de esta forma también.

Chronic Lymphocytic Leukemia

- US Epidemiology:
 - Incidence: ~19,000/year
 - US Prevalence: ~130,000 cases
- Median age at diagnosis: 71 years
- Male to female ratio: 2 to 1
- Immunophenotype (CD5+ CD10- CD23+)
 - Differential (FISH)



Siegel et al. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5.
Maslak. ASH Imagebank. 2013. Image 19393.

Diapositiva 10. Leucemia linfocítica crónica

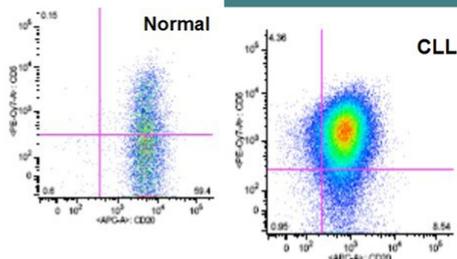
La mediana de edad a la que los pacientes reciben el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica es de alrededor de 71 años, según los datos más recientes correspondientes a EE. UU. Sin embargo, algunos pacientes reciben el diagnóstico a una edad mucho más temprana, en parte debido a las pruebas de sangre rutinarias que ahora se practican, y de esta manera se diagnostica la enfermedad en muchos pacientes asintomáticos.

Es más común en los hombres, con una proporción de 2:1 con respecto a las mujeres. En cuanto a la palabra “inmunofenotipo”, como generalización, en realidad se refiere a buscar cierto patrón en la superficie de las células de la enfermedad para tratar de distinguirla de otros problemas de la sangre u otros tipos de cáncer de la sangre.

CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype



* Generalization for "typical CLL"

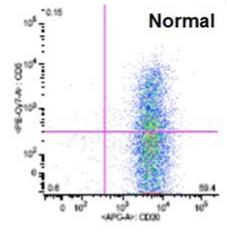
Diapositiva 11. Diagnóstico de CLL: fenotipo

En los pacientes a los que se les diagnostica esta enfermedad, a veces se encuentra en un ganglio linfático o en la médula ósea, pero a menudo se presenta en la sangre. La prueba de sangre consiste esencialmente en aplicar un colorante a la muestra de sangre para buscar marcadores muy parecidos a pequeñas banderas en la superficie de las células. Si se observan muchas células con la misma apariencia, a esas las llamamos monoclonales. Si se identifica un cierto patrón, eso nos ayuda a determinar de qué clase de problema se trata.

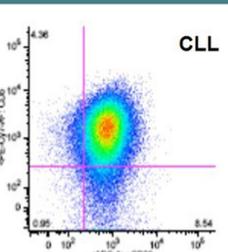
CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype
 - monoclonal B-cell (light chain restricted)
 - CD5+
 - CD19+
 - CD20 (dim), CD22 (dim), sIg(dim)
 - CD23+(bright)



Normal



CLL

T-cell marker*

B-cell markers*

* Generalization for "typical CLL"

Diapositiva 12. Diagnóstico de CLL: fenotipo

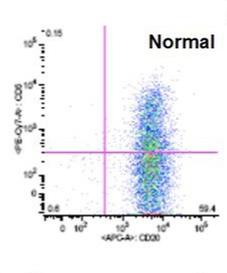
Como ya mencioné, a menudo a los pacientes con leucemia linfocítica crónica se les diagnostica la enfermedad mediante pruebas de sangre, pero en ocasiones afecta los ganglios linfáticos. En muchos casos los pacientes quizá hayan presentado agrandamiento de los ganglios linfáticos o algún otro signo que se detectó de manera incidental y se examinó mediante biopsia.

Ya no es necesario practicar biopsias de médula ósea para fines de diagnóstico. Quiero hacer énfasis en la palabra diagnóstico, porque el oncólogo que trata al paciente quizá necesite practicar una biopsia de médula ósea con el fin de determinar la razón por la cual alguno de los conteos de células sanguíneas sea bajo. En otras palabras, la biopsia ayudaría a determinar las opciones de tratamiento para el paciente a partir del diagnóstico. Sin embargo, con respecto a lo que se requiere para llegar al diagnóstico, en la mayoría de los pacientes la prueba puede realizarse con una muestra de sangre o de ganglio linfático.

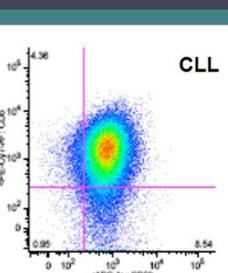
CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype
 - monoclonal B-cell (light chain restricted)
 - CD5+
 - CD19+
 - CD20 (dim), CD22 (dim), sIg(dim)
 - CD23+(bright)
- Distinguish from mantle cell lymphoma (MCL)
 - immunophenotype
 - FISH: t(11;14)
 - Cyclin D1



Normal



CLL

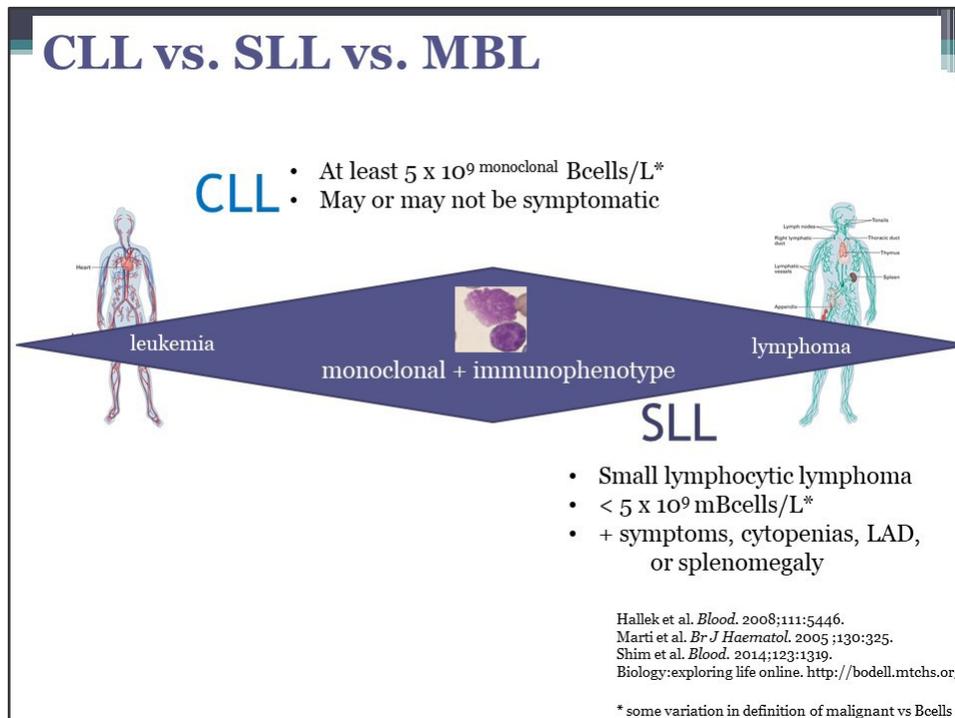
| T-cell marker*

| B-cell markers*

* Generalization for "typical CLL"

Diapositiva 13. Diagnóstico de CLL: fenotipo

Las imágenes que ven a la derecha de esta diapositiva sirven para poner de relieve la prueba que ya mencioné, llamada citometría de flujo, en la que los patólogos buscan detectar si hay alguna población celular anormal y entonces identificar los patrones que hay. Como ya mencioné, cada caso es un poco diferente, pero si detectan una célula B monoclonal (un tipo de linfocito, que a su vez es un tipo de glóbulo blanco), entonces buscan patrones específicos. En la leucemia linfocítica crónica, debido a tratarse de una neoplasia maligna de células B, cabría esperar que se detectaran marcadores de células B. Pero en la mayoría de los casos también encontramos este marcador llamado CD5, y esto es lo que nos ayuda a distinguir la enfermedad. No obstante, es frecuente que al momento del diagnóstico los patólogos (o los oncólogos en las consultas de seguimiento médico) mencionen que necesitan realizar pruebas adicionales. El motivo de esto es que, aunque se trata de un patrón clásico, no todos los casos de leucemia linfocítica crónica siguen un patrón clásico. Hay otros linfomas (principalmente un tipo llamado linfoma de células del manto) en los que también se observa la presencia de CD5. Así pues, las pruebas adicionales que solicitan los oncólogos tienen como objetivo distinguir mejor la enfermedad.



Diapositiva 14. CLL vs. SLL vs. MBL

También quiero aclarar que cuando usamos estos términos, leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas, debemos tener presente que esto tiene un contexto histórico. Es decir, que en el pasado los pacientes que en general tenían conteos elevados de glóbulos blancos y estas células con apariencia de las de la leucemia linfocítica crónica eran clasificados en la categoría de leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, si el conteo de glóbulos blancos no era elevado y las células cancerosas se encontraban principalmente en los ganglios linfáticos, se le llamaba linfoma linfocítico de células pequeñas. Aún usamos esta terminología, pues nos ayuda a entender las diferencias en el pronóstico. No obstante, en general (como lo muestro en esta diapositiva), considero que la enfermedad es leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas, como una continuidad del mismo tipo de célula. Así como no entendemos totalmente la razón por la que algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica tienen un pronóstico favorable y otros necesitan tratamiento con mayor rapidez, creo que no entendemos totalmente la razón por la que algunos pacientes figuran en un extremo del espectro de la leucemia (sin agrandamiento de los ganglios linfáticos, pero con afectación tanto en la médula ósea como en la sangre) y otros figuran en el otro extremo, lo que llamaríamos linfoma linfocítico de células pequeñas (es decir, con agrandamiento de los ganglios linfáticos o síntomas correspondientes, pero quizá sin un conteo elevado de glóbulos blancos).

CLL vs. SLL vs. MBL

CLL

- At least 5×10^9 monoclonal Bcells/L*
- May or may not be symptomatic



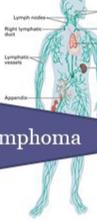
leukemia



monoclonal + immunophenotype

SLL

- Small lymphocytic lymphoma
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- + symptoms, cytopenias, LAD, or splenomegaly



lymphoma

MBL

- Monoclonal B-cell lymphocytosis
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- No symptoms, cytopenias, LAD or splenomegaly
- 1-2%/yr progress to CLL
- 2.5-5% or more of the population

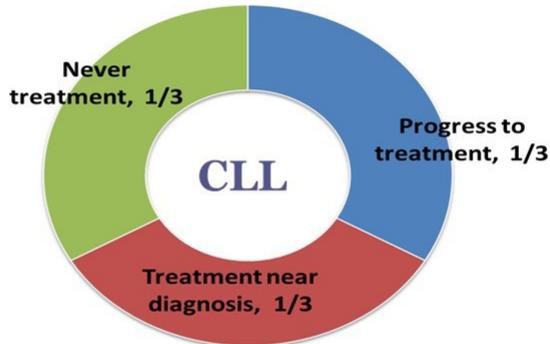
Hallek et al. *Blood*. 2008;111:5446.
 Marti et al. *Br J Haematol*. 2005;130:325.
 Shim et al. *Blood*. 2014;123:1319.
 Biology:exploring life online. <http://bodell.mtchs.org>

* some variation in definition of malignant vs Bcells

Diapositiva 15. CLL vs. SLL vs. MBL

Hay otra categoría que quiero mencionar, porque considero que está relacionada con la inmunofenotipificación de la que ya hablé, es decir, con la prueba que sirve para examinar e identificar los marcadores presentes en las células, que es una prueba sumamente sensible. Algunos pacientes no presentan en absoluto agrandamiento de los ganglios linfáticos ni indicios de conteos anormales de células sanguíneas, no tienen ningún síntoma y su conteo de glóbulos blancos parece ser normal, pero en algún momento tuvieron un conteo de linfocitos que era un poco más alto de lo normal. Si se realiza la prueba de citometría de flujo con una muestra de sangre, a veces detecta estas mismas células, y los resultados indicarán que se trata de un tipo celular anormal que corresponde a un fenotipo de leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, como ya mencioné, si todos esos valores en realidad están dentro de los límites normales, me parece que es útil saber que hay algo llamado linfocitosis monoclonal de células B (MBL, en inglés). Esta afección no es poco común: la padece el 5 % o más de los pacientes en los Estados Unidos. Quiero reiterar que detectar este tipo de célula en la sangre por sí solo no significa que se trate siempre de leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas. Resulta conveniente que los pacientes sepan esto, pues les sirve para entender qué pueden esperar.

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment

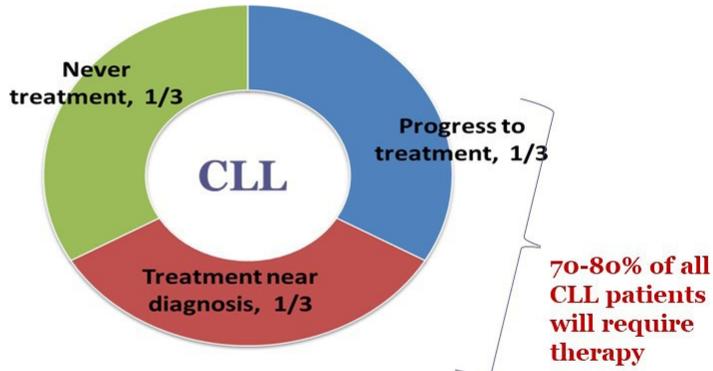


- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

Diapositiva 16. CLL: observación dinámica vs. tratamiento

Como ya mencioné (y notarán el tema recurrente), una de las grandes satisfacciones de atender a los pacientes con leucemia linfocítica crónica es tratar de ayudarlos a entender estas diferencias con respecto a la enfermedad y a lo que se necesita hacer para asegurarles la mejor atención posible para su caso específico. La leucemia linfocítica crónica es muy diferente de persona a persona, y aunque la mayoría de los pacientes que atiendo tienen leucemia linfocítica crónica o linfoma linfocítico de células pequeñas, puedo decirles que el recorrido de casi todos los pacientes es diferente. Una de las principales formas en las que difiere es esta: cuando me reúno con un paciente por primera vez después del diagnóstico, parte de mi trabajo (y parte de lo que considero que constituye una buena atención) es no solo decirle cuáles son mis recomendaciones para ese momento en particular, sino también qué podemos esperar a futuro. Cuando digo que el pronóstico de los pacientes difiere mucho debemos tener en cuenta que un aspecto a considerar es si requerirán o no tratamiento. Alrededor del 25 o 30 % de los pacientes con leucemia linfocítica crónica nunca requieren tratamiento para la enfermedad, y en vez de ello reciben seguimiento con observación. La intuición nos dice que mucho de esto no tiene sentido: si uno recibe un diagnóstico de leucemia o linfoma, aunque se sienta bien, creo que a todos nos parecería muy humano querer hacer algo al respecto. Pero debido a que no todos los pacientes requieren tratamiento (como veremos más adelante, pues hay cierto razonamiento en cuanto a esto), hay que saber que la decisión acerca de cuándo iniciar el tratamiento es algo muy importante.

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment



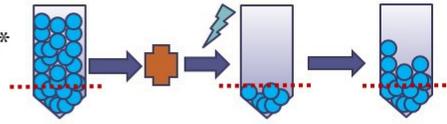
- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

Diapositiva 17. CLL: observación dinámica vs. tratamiento

Así que, alrededor del 25 o 30 % de los pacientes no necesitarán tratamiento, y esto significa que entre un 70 y 80 % de los pacientes con el tiempo necesitarán tratamiento para la enfermedad. Para muchos de estos pacientes esto ocurrirá años más tarde, tras una lenta progresión de la enfermedad. Es posible que esta sea una sobresimplificación, pero lo que deseo intentar explicar a mis pacientes es que decir que no se necesita tratamiento no significa que no haya ningún tratamiento que necesiten recibir. Aún necesitan seguimiento médico, y en cada consulta trataremos de valorar los riesgos de las terapias disponibles junto con los beneficios posibles. Si bien la leucemia linfocítica crónica es tratable, no es curable. Hay además algunas otras razones por las que espero que los pacientes se sientan fortalecidos, aunque ciertamente comprendo su preocupación en caso de no estar recibiendo tratamiento. No es simplemente que estos pacientes no necesiten tratamiento, sino más bien que en realidad hay cierto razonamiento en cuanto a no comenzar el tratamiento en este momento particular.

Rationale on asymptomatic early therapy

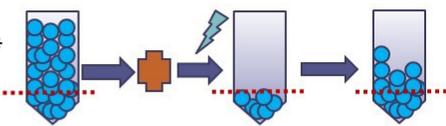
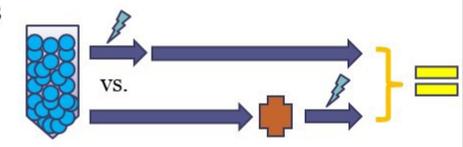
1. CLL is treatable, but not curable*



Diapositiva 18. Razonamiento en cuanto al tratamiento precoz de pacientes asintomáticos

Más adelante resumiré los factores que evaluamos para emitir nuestras recomendaciones y hablaremos con mayor detalle acerca del tratamiento, pero quiero mencionar alguno de los factores en cuanto a no tratar a los pacientes. Uno de los motivos por los que es importante evaluar minuciosamente esa decisión es que, aunque la leucemia linfocítica crónica es tratable, no es curable. Lo que ven en la figura de esta diapositiva (en relación con las células de la enfermedad en la médula ósea o en el ganglio linfático) es que, si hacen un seguimiento del paciente y en algún momento alcanza una indicación de tratamiento, la cantidad de células de la enfermedad puede disminuir con el tratamiento; incluso podría alcanzar un nivel que esté por debajo de la línea roja, que es el nivel en el que pueden detectarse estas células. En la última parte de esta presentación hablaremos de cómo medimos y detectamos las células de la leucemia linfocítica crónica después del tratamiento. En muchos pacientes la expectativa típica es que en el caso de muchos de los tratamientos —a excepción del trasplante de células madre— siempre hacemos un seguimiento del paciente después del tratamiento para determinar si el nivel de células de la enfermedad aumenta lentamente de nuevo. La enfermedad es tratable, pero probablemente no podamos eliminar todas las células de la enfermedad en muchos pacientes, y con el tiempo el nivel podría aumentar de nuevo.

Rationale on asymptomatic early therapy

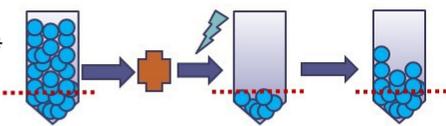
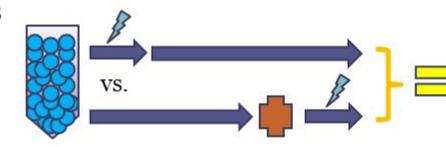
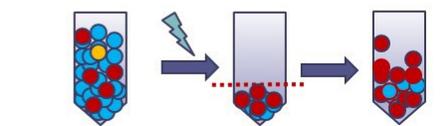
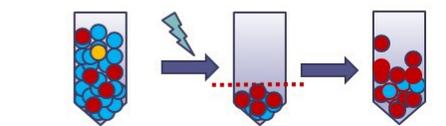
1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects

Diapositiva 20. Razonamiento en cuanto al tratamiento precoz de pacientes asintomáticos

Hay otro punto que quiero hacer antes de continuar: todo se trata de evaluar los riesgos y los beneficios. Puesto que ahora contamos con terapias novedosas en desarrollo —y dado que entendemos más acerca de la biología de la enfermedad o de la razón por la que algunas células de la enfermedad se comportan de manera más agresiva—, esa evaluación puede cambiar en función del perfil de riesgo molecular del paciente y de que algunos de estos nuevos medicamentos sean más seguros para los pacientes. Por ejemplo, actualmente hay varios cientos de pacientes inscritos en ensayos que se están realizando para evaluar al ibrutinib como tratamiento para la leucemia linfocítica crónica de alto riesgo, en estudios de lo que se denomina intervención precoz. Otros grupos alrededor del mundo también están evaluando la cuestión del momento para empezar el tratamiento, ahora que disponemos de las terapias novedosas.

Como señalé en una diapositiva anterior, alrededor del 20 % de los pacientes nunca recibirán tratamiento. Así pues, no dar tratamiento de inmediato también nos da una idea, por los motivos que ya analizamos, de cuáles son los pacientes que nunca necesitarán estar expuestos al tratamiento. Eso también es importante, porque incluso el tratamiento más seguro no está exento de riesgos.

Rationale on asymptomatic early therapy

1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects

4. After treatment, the CLL can come back with more aggressive cells ("clonal evolution")


Diapositiva 21. Razonamiento en cuanto al tratamiento precoz de pacientes asintomáticos

El punto final es este: cuando hemos hablado hasta ahora acerca de la enfermedad di la impresión de que todas las células de la leucemia linfocítica crónica son exactamente iguales, pero sabemos que eso no es verdad. En un mismo paciente a veces podemos encontrar diferencias sutiles o marcadas en las células de la enfermedad, con base en el perfil. Además, cuando el paciente recibe tratamiento para la enfermedad, tiende a ocurrir que las células más débiles (o menos agresivas) son eliminadas de manera selectiva y entonces las células que vuelven a proliferar son más agresivas. Pongo esto de relieve porque es otra de las razones por las que tomamos muy en serio la indicación de tratamiento.

Treatment indications: Risks vs. Benefits

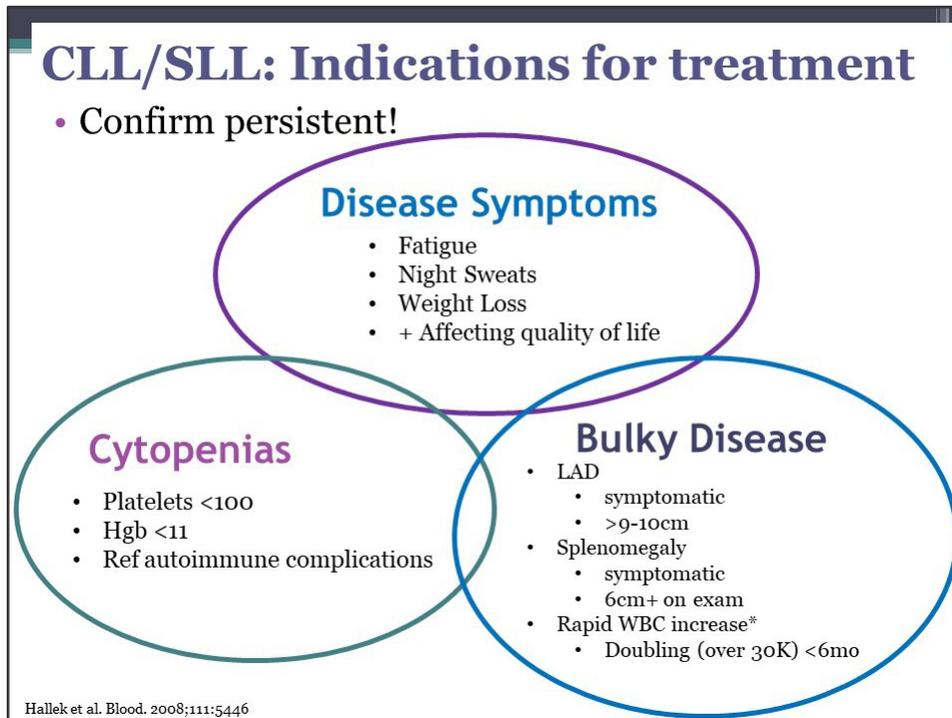


Amazon.com.uk

Diapositiva 22. Indicaciones de tratamiento: riesgos vs. beneficios

Que el paciente satisfaga las indicaciones en ese momento no debe interpretarse como algo a lo que hay que temer. Como ya mencioné, todo se trata de evaluar los riesgos y los beneficios. Muchos estudios han demostrado que cuando el paciente se acerca al punto en el que cumple los criterios de la indicación de tratamiento, entonces la evaluación de todos esos riesgos de los que hablé —en relación con la posibilidad de empezar el tratamiento en forma demasiado precoz— cambia de manera que señala el beneficio de comenzar la terapia en ese momento.

Ahora que ya hemos analizado esta información contextual acerca de la enfermedad y de los motivos por los que puede ser mejor no dar tratamiento al momento del diagnóstico, la pregunta que surge naturalmente es esta: ¿cuál es el objetivo del seguimiento y qué es lo que se busca? Cuando los pacientes asisten a sus citas, ¿qué es lo que sus médicos evalúan para decidir si necesitan tratamiento, o si ya llegó el momento de iniciar el tratamiento?



Diapositiva 23. CLL/SLL: indicaciones de tratamiento

Aunque hay una lista de diferentes indicaciones, esta información la ha resumido muy bien un grupo internacional de expertos, llamado el International Workshop on CLL, o iwCLL. No hablaré de todas ellas, pero en general pueden dividirse en tres categorías o razones principales. No es necesario que un paciente las presente todas, sino que en realidad basta con que tenga una de ellas. Además, es importante señalar que debe tratarse de un problema persistente que no esté relacionado con infecciones, cirugías ni otras circunstancias que surgen de alguna reacción en la que la enfermedad se intensifique y luego regrese a su estado habitual.

La primera de las tres categorías abarca los síntomas relacionados con la enfermedad, o lo que a menudo llamamos los síntomas B: fatiga, sudores nocturnos o pérdida de peso. No solo se trata de que el paciente los tenga, sino de que hayan alterado su calidad de vida. De nuevo, con esto estamos evaluando los riesgos y los beneficios de comenzar la terapia.

La segunda categoría incluye la enfermedad con gran masa tumoral, es decir, la presencia de un ganglio linfático sintomático que causa un problema o se vuelve demasiado grande y exista la inquietud de que sin tratamiento pueda convertirse en un problema. Algo similar ocurre con el bazo, donde tanto el tamaño y el componente sintomático son factores que deben considerarse. La duplicación rápida de la cantidad de glóbulos blancos es de particular importancia, y debemos asegurarnos de que no se trate de un período de infección u otra reactivación. Aunque en la leucemia linfocítica crónica los glóbulos blancos no son peligrosos, a menos que el valor del conteo de glóbulos blancos sea mayor de 400, a veces tan solo esa duplicación puede darnos la indicación de que algo está cambiando con respecto a la enfermedad.

La tercera categoría abarca las citopenias. Como a veces digo en la clínica, es probable que la razón por la que no practicamos biopsias de médula ósea, a menos que haya dudas específicas debido a un conteo bajo de células sanguíneas, es que por lo general mi expectativa es —con base en la naturaleza de la leucemia linfocítica crónica— que todos los pacientes van a presentar la enfermedad en la médula ósea. Por lo tanto, no necesitamos hacer exámenes para saber si está ahí, pues ya sabemos que está ahí. Sin embargo, en ciertos pacientes se trata de un nivel bajo de la enfermedad, casi como las malas hierbas en un jardín, por poner una analogía. Preferiríamos no tener malas hierbas, pero podemos aceptar su presencia si no afectan al resto del jardín. Del mismo modo, es aceptable que las células de la enfermedad estén presentes si no afectan al resto de las células del cuerpo, en este caso a los glóbulos rojos y a las plaquetas o, en otras palabras, a la cantidad de hemoglobina o de plaquetas. Pero si estos valores se vuelven demasiado bajos, o si hay citopenias autoinmunes refractarias, entonces estas indicaciones juntas (o cualquier otra que sea persistente) puede ser una razón para que recomendemos iniciar el tratamiento.

Traditional Prognostics: Staging Systems

Rai	Findings	Survival (mo)
0	Lymphocytosis only	Low risk (Rai 0): > 10 years
I	Lymphocytosis + lymphadenopathy	95
II	Lymphocytosis + > spleen and/or liver	72
III	Lymphocytosis + anemia (Hgb < 11.0 g/dL)	60
IV	Lymphocytosis + platelets < 100	30

Binet	Findings	Survival (mo)
A	Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, < 3 involved areas*	> 120
B	Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, ≥ 3 involved areas*	84
C	Hgb < 10, or Plts < 100	24

*Involved areas include cervical, axillary, or inguinal nodes, spleen, or liver.

Rai et al. *Blood*. 1975;46:219.
Binet et al. *Cancer*. 1981;48:198.

Diapositiva 25. Métodos pronósticos tradicionales: sistemas de estadificación

Hasta ahora hemos hablado acerca de las razones por las cuales no dar tratamiento, a menos que haya síntomas, y acerca de las indicaciones que buscamos para determinar cuándo iniciar el tratamiento. La siguiente pregunta que naturalmente surge es esta: si no todos los pacientes requieren tratamiento, ¿qué pueden esperar estos pacientes? Afortunadamente, menos de una tercera parte de los pacientes necesitan empezar el tratamiento al momento del diagnóstico. Por lo tanto, para las otras dos terceras partes de los pacientes es útil informarles (de acuerdo con lo que llamamos biomarcadores pronósticos o predictivos, quizá hayan escuchado varios términos) qué pueden esperar con respecto a la probabilidad de que necesiten tratamiento en los próximos años.

El otro punto clave que pondré de relieve es que, aunque estos marcadores de la enfermedad antes se usaban principalmente para orientar a los pacientes acerca de lo que podían esperar, ahora —con las terapias novedosas que se usan como primer tratamiento— muchos de estos marcadores también nos ayudan a tomar decisiones sobre el tratamiento. Por lo tanto, esto ya no se trata solamente de información que se le da al paciente, sino que también nos ayuda a identificar las opciones de tratamiento.

Traditional Prognostics: Staging Systems

Rai	Findings	Survival (mo)
0	Lymphocytosis only	Low risk (Rai 0): > 10 years
I	Lymphocytosis + 1	Intermediate risk (Rai I): 7-10 years
II	Lymphocytosis + 2	Intermediate risk (Rai II): 7-10 years
III	Lymphocytosis + 3	High risk (Rai III): 3-5 years
IV	Lymphocytosis + 4	High risk (Rai IV): 3-5 years

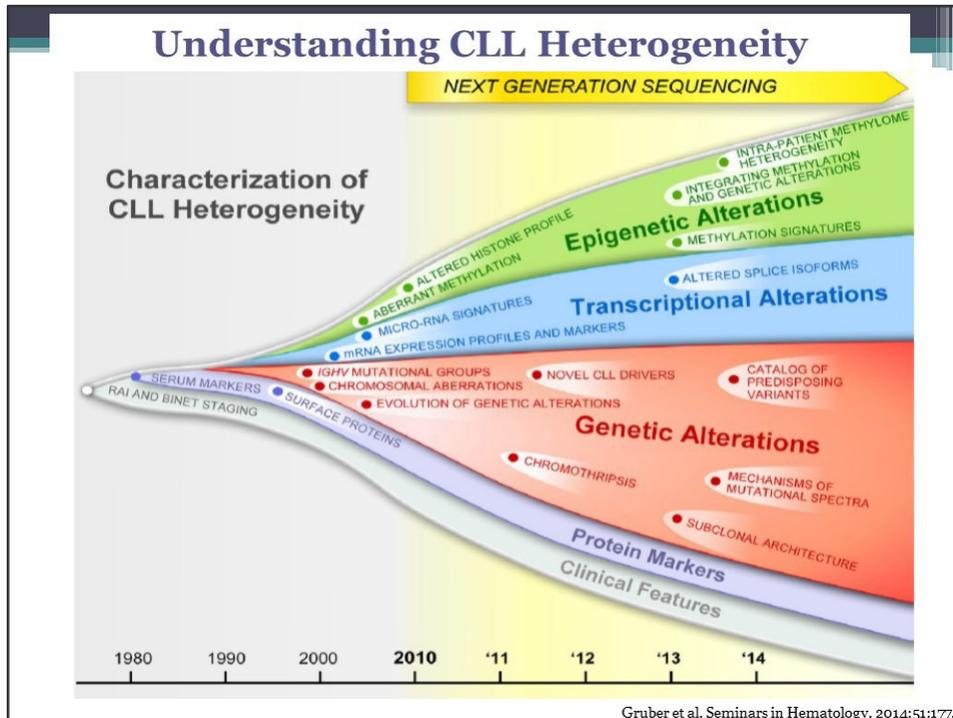
Binet	Findings	Survival (mo)
A	Healthy	> 120
B	1 abnormal	84
C	2 abnormal	24

Treatments and supportive care available very different today

Rai et al. Blood. 1975;46:219.
Binet et al. Cancer. 1981;48:198.

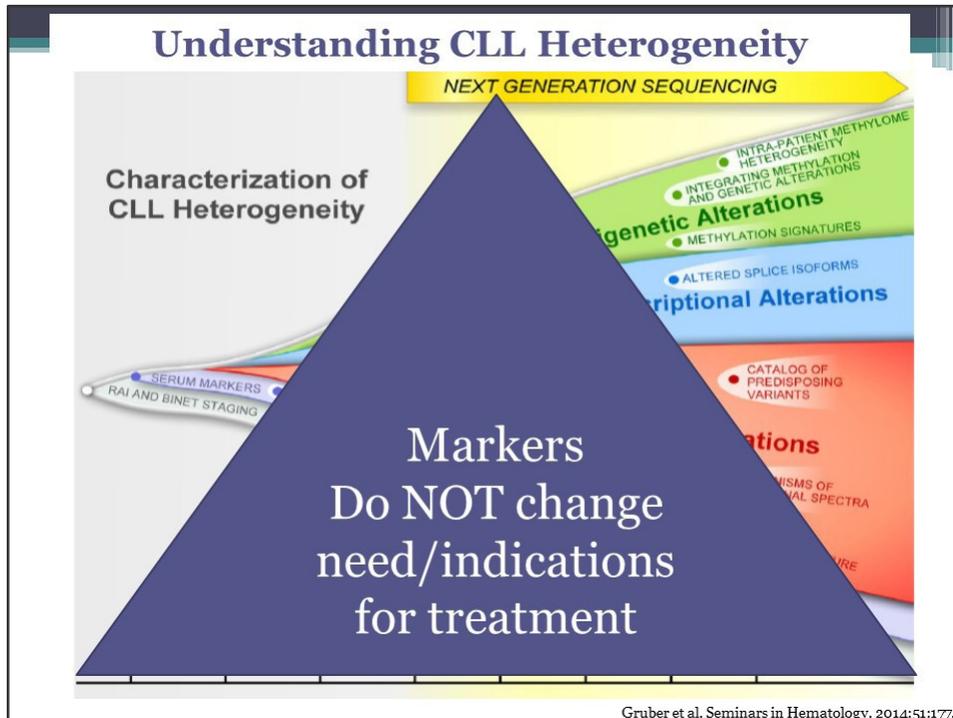
Diapositiva 26. Métodos pronósticos tradicionales: sistemas de estadificación

En el pasado, ya hace varias décadas, el examen clínico y las pruebas de laboratorio básicas eran todo lo que teníamos como sistemas de pronóstico. Puesto que algunos pacientes naturalmente quieren saber en qué etapa de la enfermedad se encuentran, los sistemas de estadificación de Rai y de Binet (dependiendo del lugar del mundo en el que uno viva) se implementaron ampliamente para su uso con las pruebas de laboratorio básicas y el examen clínico. Y, de hecho, en ese momento ayudaron a los pacientes a saber qué podían esperar: si eran pacientes con linfocitosis solamente, si tenían agrandamiento del bazo o si figuraban en la categoría de alto riesgo con conteos bajos de células sanguíneas. Sin embargo, como pueden ver en el texto rojo de la esquina inferior de la diapositiva, estos sistemas de estadificación se desarrollaron en los años 1970 y 1980, y los tratamientos han cambiado enormemente desde entonces. Así pues, aunque esto se trata de datos útiles que hay que registrar en los ensayos clínicos, yo advierto a los pacientes que no deben interpretar las tasas de supervivencia con base en estos estudios, pues se realizaron en una época muy diferente, y recurriremos a este tema a medida que prosigamos con la presentación.



Diapositiva 27. Cómo entender la heterogeneidad de la CLL

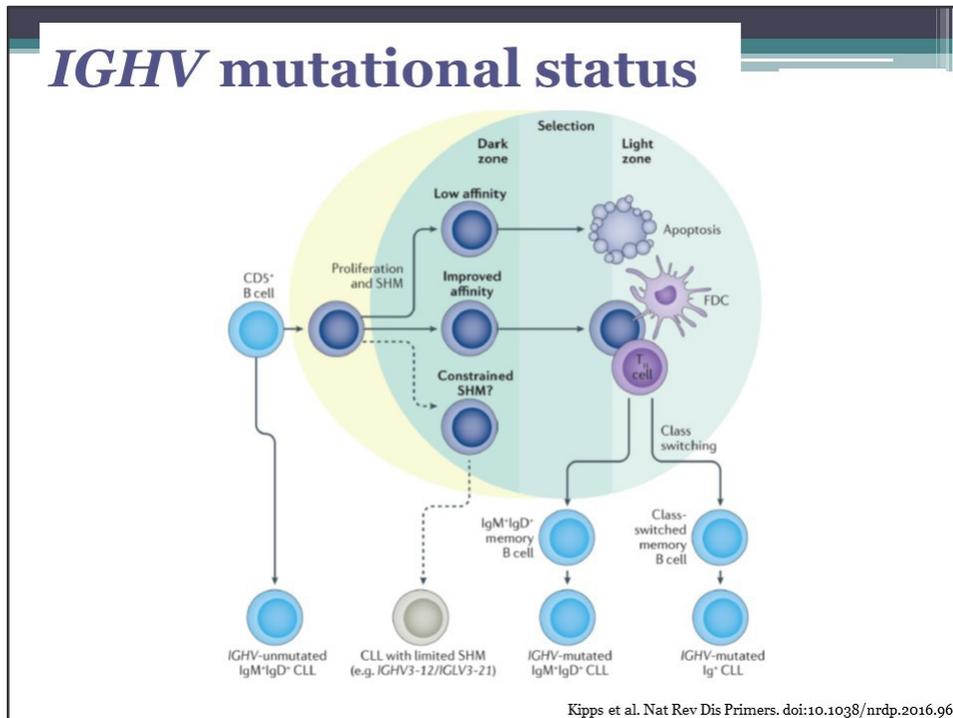
Entonces, si los sistemas de estadificación eran más básicos, ¿cómo es que desarrollamos otros? Esta es una diapositiva abrumadora, y no es mi intención que lean todo lo que hay en ella. Pero en la cronología que se indica en la parte inferior (de izquierda a derecha, de los años 1980 al presente) lo que vemos primero son los sistemas de estadificación clínica. Y luego, sin leer todo individualmente, lo que espero que se aprecie es que, mediante la ayuda de las personas dedicadas a la investigación y de los pacientes que han tenido la amabilidad de participar en ensayos clínicos y estudios, hemos identificado todos estos marcadores que pueden servir para tratar de entender por qué los pacientes tienen diferentes cursos de la enfermedad y cuál podría ser la mejor opción de tratamiento.



Diapositiva 28. Cómo entender la heterogeneidad de la CLL

Como pueden ver, la lista de estos marcadores es enorme y a veces resulta muy difícil de manejar. Uno no debería —y no puede— enviar muestras con fines de realizar pruebas para todos los marcadores. Y, en segundo lugar, es útil saber cuáles son los marcadores clave, porque no son aditivos. Esto significa que, si al paciente se le han realizado muchas pruebas, no podemos tan solo sumar un punto por cada marcador que encontremos e interpretar la suma como la presencia de una enfermedad de mayor riesgo con base en el sistema de estadificación.

Sin embargo, en el contexto de todo lo que hemos analizado hasta este momento (sobre las indicaciones de tratamiento y las razones por las cuales administramos el tratamiento), hasta que los ensayos en curso evalúen la leucemia linfocítica crónica de alto riesgo, ahora mismo la detección de esos marcadores no debería impulsarnos a cambiar de la observación dinámica (o sea seguimiento) a la necesidad de iniciar el tratamiento, aunque los marcadores sí ayudan a decidir las opciones de tratamiento.



Diapositiva 29. Estado mutacional de la IGHV

Prometo abstenerme de usar demasiadas diapositivas detalladas y solo presentar los aspectos biológicos e inmunológicos que son realmente importantes, pero entre los marcadores pronósticos (los marcadores moleculares y genéticos de la leucemia linfocítica crónica), el estado mutacional constituye uno para el cual es útil tener una noción general de lo que implica el desarrollo normal de las células B y, a su vez, entender qué significa encontrar el marcador en la sangre o en la médula ósea del paciente.

La región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHV, en inglés) es básicamente una parte de los anticuerpos que el sistema inmunitario de todos nosotros produce para ayudar a combatir las infecciones. Nuestras células sanguíneas normales no podrían ser capaces de producir la diversidad de anticuerpos si solo tuvieran la información genética con la que nacemos. Nuestras células no podrían contener físicamente la información suficiente para poder producir la diversidad de anticuerpos. Por lo tanto, como un proceso natural y esperado, nuestras células sanguíneas son capaces de tomar la información genética y —en particular en el caso de los anticuerpos— trasladarla y mutarla. Eso es lo que ayuda a crear tal diversidad. Sin embargo, también puede ser un marcador de desarrollo. Por lo general, los pacientes que tienen la mutación de IGHV (que puede ocurrir en las células normales a medida que muta una célula más madura) podrían tener una progresión más lenta de la enfermedad o bien podrían nunca necesitar tratamiento. También es un marcador importante para conocer cuáles son las expectativas con respecto al tratamiento. Sin embargo, esto parece un poco contradictorio hasta que uno entiende el desarrollo de las células B, porque normalmente pensamos que una mutación es algo malo. Pero en este caso la mutación significa que por lo general se espera que el paciente tenga un curso más favorable de la enfermedad.

FISH

- Late 1980-1990s: FISH (interphase)

	Chromosome banding		Interphase cytogenetics	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Trisomy 12	112/604	19	36/245	15
Structural 13q aberrations	62/604	10	129/245	53
Structural 11q aberrations	49/604	8	48/250	19
Structural 6q aberrations	36/604	6	18/208	9
Structural 17p aberrations	22/604	4	20/243	8

N Engl J Med. 2000;343:1910.
J Mol Med. 1999;77:266.

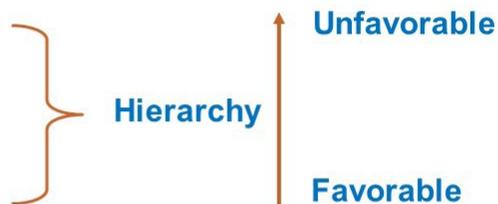
Diapositiva 30. FISH

La segunda prueba genética y molecular que quiero destacar —y que uso con mis pacientes— es la prueba de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, en inglés), en la cual se utiliza una sonda. Cuando hablamos de estos cambios genéticos y moleculares (o mutaciones) es muy importante saber que estos ocurren en la célula después de que se convierte en una célula leucémica. No son cambios con los que el paciente nace y no están presentes en todas sus células, sino solo en las células leucémicas. Por lo tanto, no son parte de la información genética que los niños reciben de sus padres. Así que, si a un paciente se le detecta una anomalía 13q mediante la prueba de FISH, no se trata de un cambio heredado.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



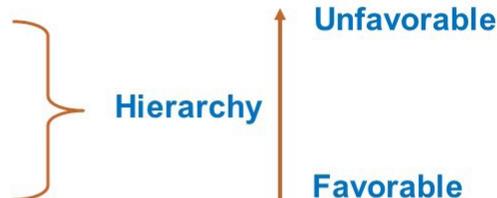
Diapositiva 31. (Breve) resumen de los factores pronósticos genómicos/moleculares

La prueba de FISH ha modificado nuestro conocimiento de la diversidad de la leucemia linfocítica crónica, como lo puse de relieve en esta diapositiva. Por lo general, en cuanto a los cambios detectados mediante la prueba de FISH —que ya mencioné un par de veces como ejemplo—, 17p se considera desfavorable y tradicionalmente no responde bien a la quimioterapia, mientras que 13q por sí mismo se considera favorable, y los demás cambios se clasifican en algún punto entre favorable y desfavorable.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



- **Immunoglobulin heavy chain variable region (*IGHV*)**

- **≤ 2% mutation = unmutated**

- Unmutated: higher risk

Diapositiva 32. (Breve) resumen de los factores pronósticos genómicos/moleculares

Al añadir el estado mutacional de *IGHV*, nos sirve para obtener información adicional y asimismo nos ayuda a tomar decisiones sobre las opciones de tratamiento.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



Hierarchy



- **Immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV)**

- **≤ 2% mutation = unmutated**
- Unmutated: higher risk

- **CD38 status (≥ 30% = higher risk)**
- **ZAP-70 status (≥ 20% = higher risk)**

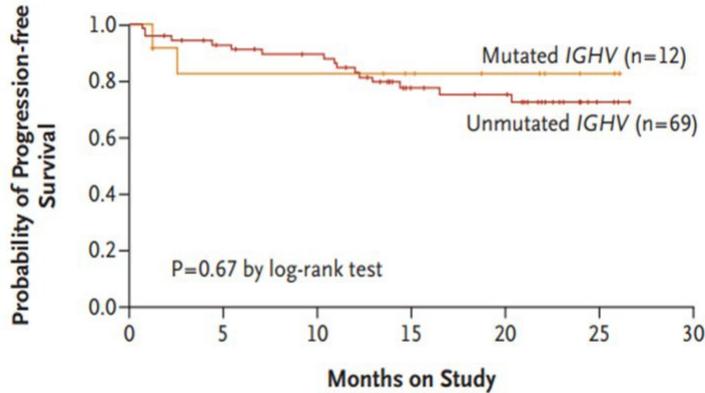


Often included with flow but IGHV more important and less variable

Diapositiva 33. (Breve) resumen de los factores pronósticos genómicos/moleculares

Además, con las pruebas de citometría de flujo, también se evaluarán la presencia de CD38 o ZAP-70 en los pacientes, y estos marcadores tienden a estar asociados con el estado mutacional, pero no es que se asocian al 100 % con el estado mutacional. En general, aunque continuamos evaluando la presencia de CD38 o ZAP-70 en ensayos clínicos, considero que el estado mutacional de IGHV es más importante, en parte debido a las pruebas y a la forma en la que cambian con el tiempo.

Responses *IGHV* UM and novel agents - ibrutinib

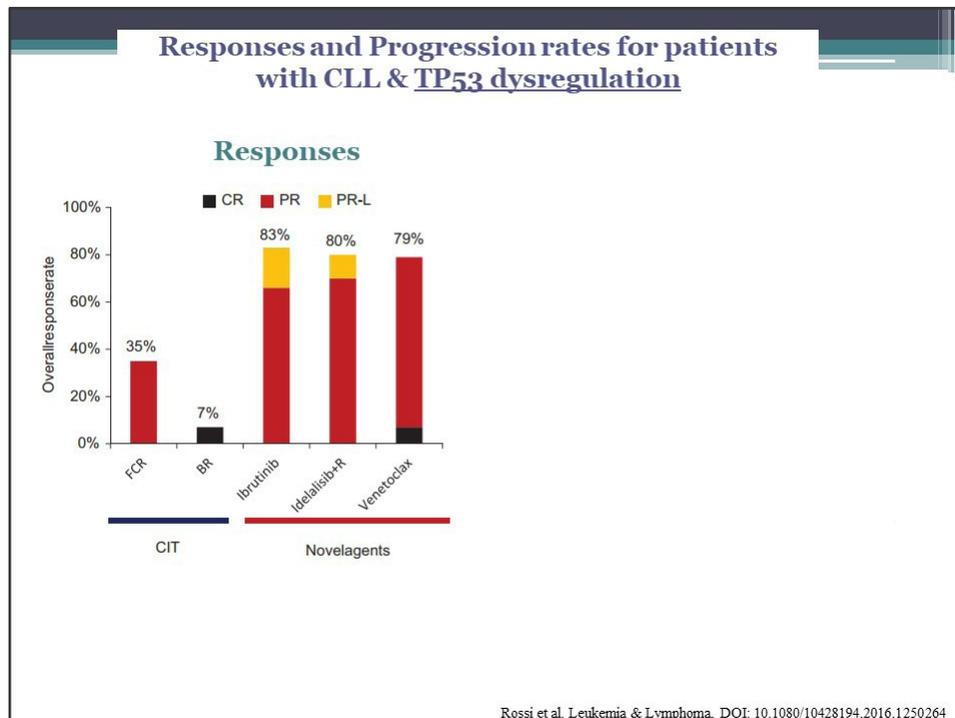


* Included all previously treated patients (median 4 prior)

N Engl J Med 2013;369:32

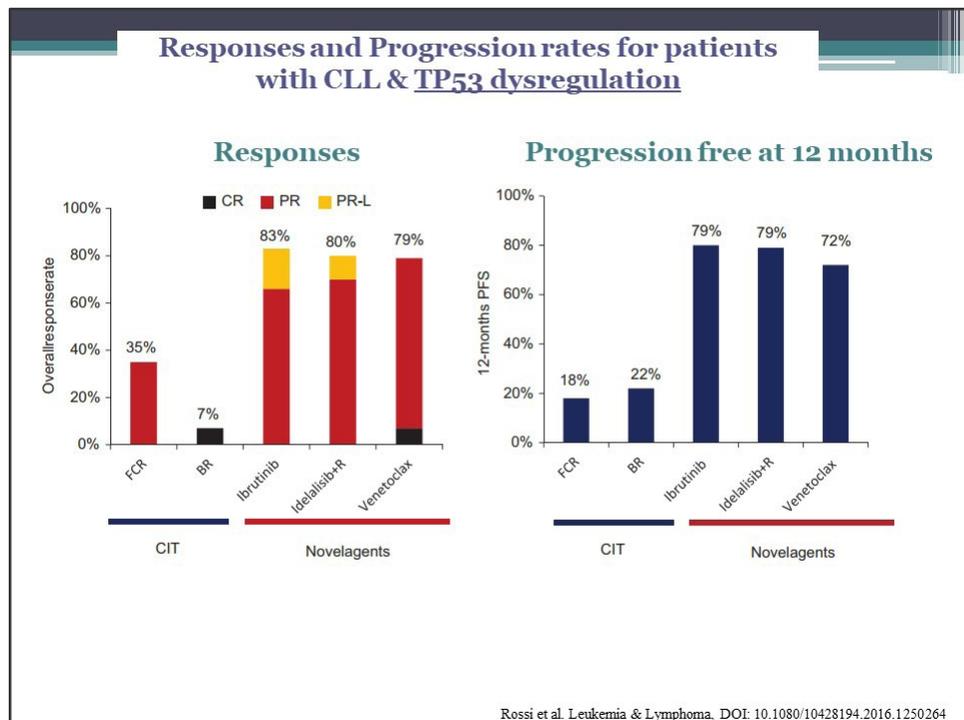
Diapositiva 34. Respuestas en pacientes sin mutación de IGHV y los agentes novedosos: ibrutinib

Como ya dije, dudo en clasificar algo como desfavorable, porque la mayoría de los estudios que se realizaron para evaluar las repuestas a los tratamientos y los resultados de los pacientes se llevaron a cabo en el pasado, con los tratamientos tradicionales. Así que, para poner de relieve los avances que esperamos tener en el futuro, lo que vemos con el estado mutacional de IGHV es que, con el tiempo (las líneas roja y amarilla representan los resultados del tratamiento de los pacientes sin mutación en comparación con los pacientes con mutación), las repuestas al tratamiento y la duración de las repuestas mejoran con los agentes novedosos, en particular con ibrutinib, lo cual resulta esperanzador. En otras palabras, estos son los marcadores importantes a los que recurrimos por ahora, pero esta situación puede cambiar con el tiempo.



Diapositiva 35. Respuestas y tasas de progresión de pacientes con CLL y desregulación de TP53

Parte de lo que puse de relieve con esta diapositiva es la forma en que evaluamos estos marcadores con el fin de determinar las opciones de tratamiento. Creo que lo que mejor pone de relieve este punto es la delección 17p, en la que la proteína TP53 está eliminada. A esto lo llamamos desregulación de TP53 (ya sea por mutación o por delección), que históricamente se asociaba con el mayor riesgo de no responder de manera tan favorable al tratamiento, o de no mantener la respuesta al tratamiento. Por ello creo que la importancia de realizar pruebas para detectar esta desregulación —y saber si el paciente la tiene, incluso como factor que debe considerarse al momento de decidir el primer tratamiento a seguir— se muestra de cierta forma en esta gráfica, donde se representan los pacientes con recaída de la enfermedad que recibieron tratamiento con un agente novedoso o con inmunoterapia. Esto no significa que la quimioterapia no pueda ayudar a algunos pacientes (ya hablaremos de eso en unos momentos), sino que —al menos en el caso de la desregulación de TP53— la importancia de realizar pruebas de FISH y de analizar el estado mutacional es que los resultados pueden servir de guía para el tratamiento, porque históricamente los pacientes con estos marcadores no respondían bien a la quimioterapia.



Diapositiva 36. Respuestas y tasas de progresión de pacientes con CLL y desregulación de TP53

La diapositiva anterior ilustraba las respuestas al tratamiento. Esta ilustra la duración de las respuestas. Cabe aclarar que estos datos provienen de varios ensayos clínicos, pero también reflejan lo que observo en mi propia práctica médica... Debido a lo que sabemos sobre la función de TP53, si es que existe una anomalía en esta proteína, entonces por lo general la inmunoterapia no es la mejor opción de tratamiento.

Low frequency of FISH/IGHV testing

- Connect CLL US Database (2010 – 2014)
 - First line (n=889)
 - Second line (n=260)

Test	% tested (first line)	% tested (2 nd line)
Metaphase cytogenetics	39%	31.2%
FISH	58%	40.4%
IGHV	7.9%	5%

Mato et al. *BJH*. 2016;175z:892

Diapositiva 37. Baja frecuencia de las pruebas de FISH y del análisis de la IGHV

Destaco esto porque considero que es importante realizar pruebas, ciertamente antes del primer tratamiento, puesto que (como lo ilustran las diapositivas anteriores) los agentes novedosos actúan con mecanismos diferentes. Así pues, incluso en los casos de mayor riesgo con desregulación de TP53, estos agentes pueden ser eficaces. Además, si no realizamos pruebas, entonces no podemos saber en qué casos deberían emplearse los agentes novedosos. En uno de estos estudios (en el que se evaluaron datos de estudios transversales realizados en EE. UU. mediante la base de datos “Connect CLL”) se observa que, por lo menos históricamente, las pruebas de FISH no se habían aplicado a la mayoría de los pacientes, ni al momento de su primer tratamiento ni tras una recaída. Además, el análisis del estado mutacional de IGHV se realizó incluso con menor frecuencia.

Ahora bien, parte de esta situación se debe al hecho de que, particularmente en el caso del estado mutacional de IGHV, antes era una prueba muy laboriosa y resultaba muy difícil realizarla. Ciertamente la mayoría de los laboratorios no podían realizar esta prueba. Sin embargo, en la actualidad es una prueba con disponibilidad muy generalizada que puede realizarse en laboratorios de referencia, incluso si no está disponible en el centro de tratamiento del paciente.

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B2M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)

x

Diapositiva 38. Resumen: diagnóstico y evaluación inicial

En resumen, con respecto al diagnóstico y la evaluación inicial, ya hablamos acerca de la citometría de flujo o de la inmunofenotipificación, que son otras formas de determinar y confirmar el diagnóstico. Y con respecto a las pruebas de laboratorio, además de conocer los conteos de células sanguíneas de referencia y analizar la función renal y hepática y algunos marcadores de referencia, creo que las pruebas de FISH y el análisis del estado mutacional de IGHV son particularmente importantes. En general, no siempre envío muestras para someterlas a pruebas de detección de anomalías cromosómicas o de TP53. Eso es algo que uno debería analizar con su médico, a menos que esté iniciando el tratamiento, porque —repito— la detección de mutaciones de TP53 podría servir para modificar las opciones de tratamiento.

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B₂M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)
- Imaging
 - Not needed for most patients
 - High risk
 - symptoms
- Bone marrow
 - Not needed unless for low counts or would change treatment recommendations

x

Diapositiva 39. Resumen: diagnóstico y evaluación inicial

Ya mencionamos que no es necesario practicar biopsias de médula ósea en todos los pacientes, a menos que estemos tratando de determinar, por ejemplo, si la anemia se debe a la enfermedad o a otra causa. Pero ciertamente no es necesario practicarlas para establecer el diagnóstico en el caso de todos los pacientes. Podría ser necesario realizar una biopsia como parte de las pruebas de seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento.

Y, con respecto a los estudios de tomografía computarizada (CT scans, en inglés) o pruebas de imagenología, el punto clave que resalte (particularmente en el caso de los pacientes que se someten a observación dinámica, y fuera de un ensayo clínico) es que el seguimiento de la mayoría de los pacientes con leucemia linfocítica crónica que sí presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos puede realizarse mediante exámenes clínicos, y lo mismo puede decirse con respecto al bazo. De hecho, puesto que tenemos la esperanza de que estos pacientes en realidad estén viviendo con leucemia linfocítica crónica, no queremos caer en un patrón —a menos que el paciente esté en un período de tratamiento activo o participe en un ensayo clínico— en el que constantemente los sometemos a pruebas de imagenología únicamente con fines de observación.

Es muy poco frecuente, por ejemplo, que un ganglio linfático del abdomen (si el paciente tiene afectación de ganglios linfáticos en el cuello y en el abdomen) presente un agrandamiento desproporcionado en comparación con los del cuello.



Highlights of CLL Treatment Options

Diapositiva 40. Aspectos destacados de las opciones de tratamiento de la CLL

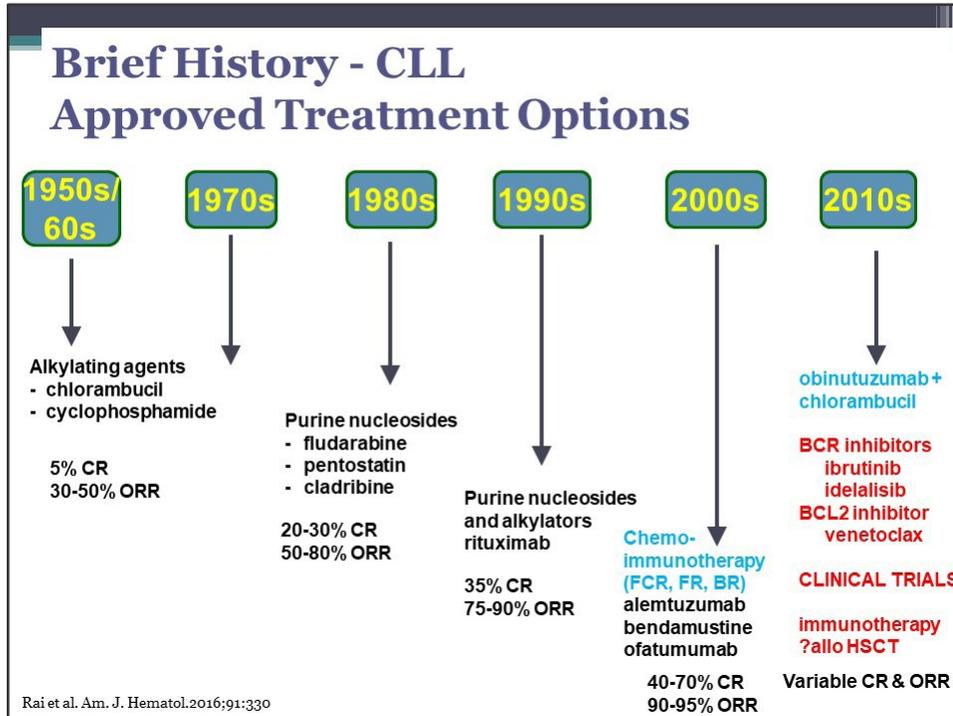
Pasemos ahora a la segunda mitad de la presentación, que abarca las opciones de tratamiento.



Clinical Trials!

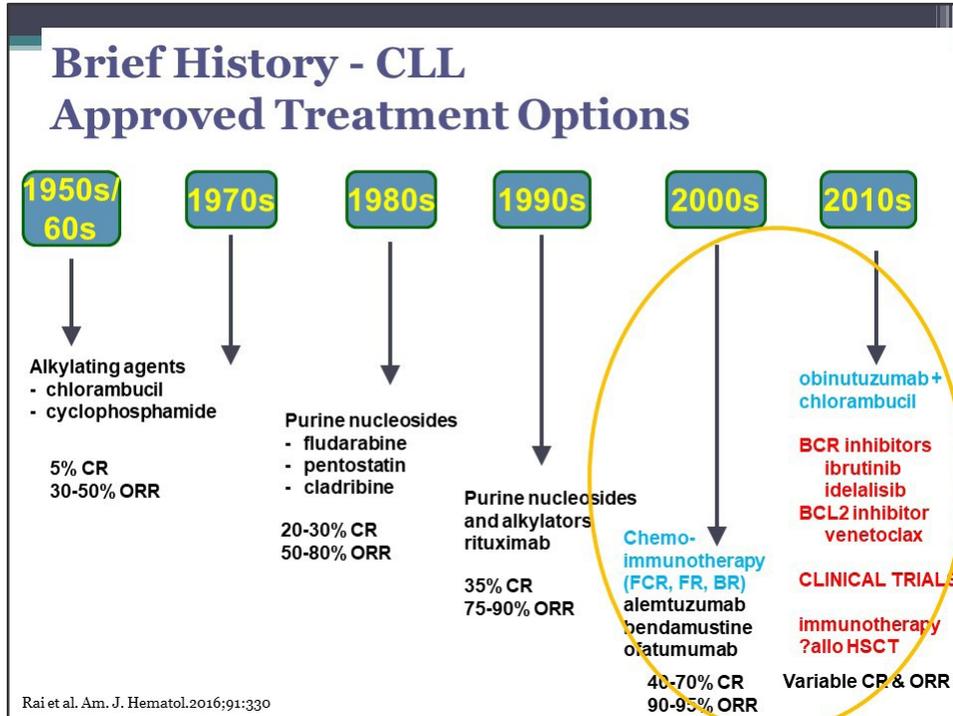
Diapositiva 41. ¡Ensayos clínicos!

Quiero reiterar nuestro agradecimiento a todos los pacientes que participan en ensayos clínicos. Ciertamente esperamos que los ensayos clínicos beneficien a los pacientes directamente, pero sé que participar en un estudio requiere que el paciente invierta tiempo y recursos. Espero que los ensayos clínicos beneficien a los pacientes que participan en ellos y ciertamente también a todos los pacientes a los que daremos tratamiento en el futuro.



Diapositiva 42. Recuento histórico breve: opciones de tratamiento aprobadas para la CLL

Como he destacado, algunos de los estudios que se han realizado no solo evaluaron la respuesta al tratamiento, sino lo que ocurre en las células de la enfermedad cuando esto se estudia en el laboratorio. Así que, en realidad es gracias a ustedes —los pacientes que participan en los ensayos clínicos— que los investigadores puedan ampliar los conocimientos en este campo.



Diapositiva 43. Recuento histórico breve: opciones de tratamiento aprobadas para la CLL

No revisaremos esta diapositiva a detalle. Quiero poner de relieve que realmente hemos logrado mucho progreso, que nos ha permitido cambiar de usar solo opciones de tratamiento con quimioterapia a emplear opciones de tratamiento con anticuerpos, como el rituximab, que es un tratamiento de última generación. También quiero poner de relieve los tratamientos novedosos que se dirigen a las vías de la enfermedad.

Treatment Basics: Chemotherapy vs Targeted Agents

IV – intravenous

- FCR = Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X				

→

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X				

for 4-6 total cycles

- BR = Bendamustine + Rituximab

M	T	W	T	F	S	S
X	X					

→

M	T	W	T	F	S	S
X	X					

for 4-6 total cycles

- G-Clb = chlorambucil + obinutuzumab (G)

M	T	W	T	F	S	S
X	X					
X						
X						

→

M	T	W	T	F	S	S
X						

for 4-6 total cycles

Diapositiva 44. Aspectos básicos del tratamiento: quimioterapia vs. agentes dirigidos

Como descripción general (para los pacientes que están considerando las opciones de tratamiento o no saben qué esperar del tratamiento), las diferencias entre la quimioterapia y lo que llamamos agentes dirigidos no solo tienen que ver con la naturaleza del objetivo, sino también con la administración del tratamiento y con lo que se puede esperar de él. Esta diapositiva quizá es una simplificación, porque es cierto que los tratamientos no necesariamente comienzan el primer lunes del mes. Pero FCR es una combinación de medicamentos quimioterapéuticos con la adición de rituximab, que es un anticuerpo, y en general se administra durante 3 días cada 4 semanas. En este caso, cuando hablamos de un ciclo nos referimos a un patrón de tratamiento que se repite de 4 a 6 ciclos. No obstante, repito, la situación de cada persona es diferente. Hago énfasis en esto porque a veces, dependiendo de los riesgos del tratamiento, hacemos algunos cambios —particularmente en el primer mes— en la forma en que administramos el rituximab para intentar reducir en la mayor medida posible las reacciones al medicamento. En contraste, la combinación bendamustina-rituximab se administra cada 2 días, pero también se repite de 4 a 6 ciclos. La combinación de clorambucilo y obinutuzumab es un poco diferente, pues durante el primer mes el anticuerpo (obinutuzumab) se administra con mayor frecuencia, y después el anticuerpo se administra una vez al mes y el clorambucilo dos veces al mes.

Treatment Basics: Chemotherapy vs Targeted Agents

PO – by mouth

- **ibrutinib**
 - targets BTK
- **idelalisib + rituximab**
 - targets PI3Kdelta
 - specific rituximab schedule (limited)
- **venetoclax**
 - targets BCL2
 - dose ramp up (5 weeks)
 - sometimes given with anti-CD20 antibody

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

M	T	W	T	F	S	S
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X
X	X	X	X	X	X	X

Targeted drug given continuously unless not tolerated or resistance develops

Diapositiva 45. Aspectos básicos del tratamiento: quimioterapia vs. agentes dirigidos

Estos tratamientos son distintos, por lo menos en la manera en que se administran, de algunos de los medicamentos novedosos o dirigidos. Con el término medicamentos dirigidos en realidad nos referimos a que estos medicamentos actúan sobre objetivos específicos ubicados en el interior de la célula. Sin embargo, como veremos más adelante, a veces pueden tener otros efectos en el cuerpo.

La mayoría de estos agentes, hasta la fecha, se administran de manera continua, excepto en el contexto de un ensayo clínico. El ibrutinib, el idelalisib y el venetoclax se toman por vía oral todos los días, a menos que haya algún problema para tolerar el medicamento o que se observe progresión de la leucemia linfocítica crónica durante el tratamiento.

Treatment Basics: Other Terminology

iwCLL Responses

- Complete Response (CR)
- Partial Response (PR)
- Partial Response + lymphocytosis (PR-L)*
- Stable Disease (SD)
- Progressive Disease (PD)

Duration of Response & Survival

- Progression Free Survival (PFS)
- Overall Survival (OS)

x

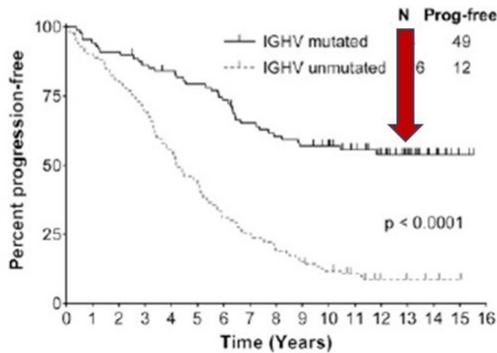
Diapositiva 46. Aspectos básicos del tratamiento: otros términos utilizados

Hay ciertos otros términos que debemos tener presentes, y parte de esto tiene un contexto histórico. Hablamos de respuesta completa, que se refiere a que la enfermedad ha desaparecido por completo. Respuesta parcial (o respuesta parcial de la linfocitosis) significa que la enfermedad ha desaparecido parcialmente, ya sea de la sangre o de los ganglios linfáticos. También usamos los términos enfermedad estable o enfermedad progresiva. Pero la enfermedad puede permanecer estable durante un tiempo, particularmente en el caso de estos medicamentos más recientes, y eso no significa necesariamente algo malo. Algunos otros términos de los que hablaremos se refieren a la cantidad de tiempo en la que el paciente no necesita recibir tratamiento adicional para la leucemia linfocítica crónica, así como a la supervivencia.

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

FCR

- **MDACC:** 300pts received treatment with FCR
 - Plateau in PFS: no relapses beyond 10.4 years in 42 patients with favorable risk (mutated IGHV, no del17p or del11q)



Blood. 2008;112: 975-980.
 Blood. 2015;126(16):1921.
 Blood. 2016;127(3):303.
 Blood. 2016;127(2):208.
 Blood. 2015;126(16):1921.

- Similar plateau in CLL8 and Rossi et al FCR studies

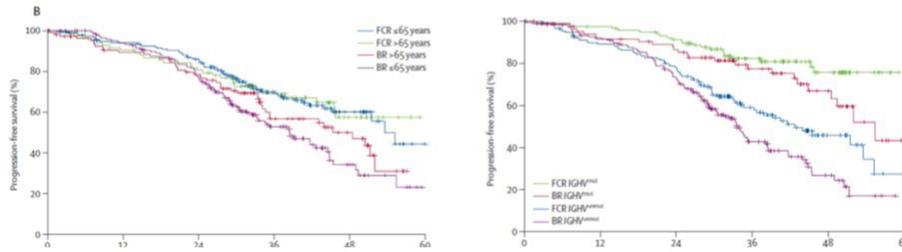
Diapositiva 47. Razonamiento para la inmunoterapia (CIT, en inglés) de primera línea: remisiones duraderas para algunos pacientes

Como ya mencioné, la quimioterapia aún es una opción adecuada de tratamiento y se usa para muchos pacientes, en particular como primer tratamiento. Otra vez, parte de la decisión se basa en evaluar los riesgos y los beneficios. Según lo que sabemos de la leucemia linfocítica crónica, si los pacientes pueden beneficiarse a largo plazo, entonces es probable que los beneficios de la combinación de medicamentos superen los riesgos, en particular en el caso de los que tiene la mutación de IGHV. En tres estudios diferentes se observó que algunos de esos pacientes no presentaron recaídas a los 8 y 10 años tras el tratamiento. Así pues, nuevamente, esto destaca la importancia de la manera en que usaremos algunos de estos medicamentos en el futuro.

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

Bendamustine and Rituximab

- CLL10 (FCR vs BR frontline): 561 randomized
 - Severe infections all pts: 39.8% vs. 25.4% (NS)
 - Infections older pts: 48.4% vs. 26.8% (p=.001)
 - PFS: NS difference in age > 65yo
 - M-IGHV improved PFS, no interaction with treatment type
 - No difference in OS to date



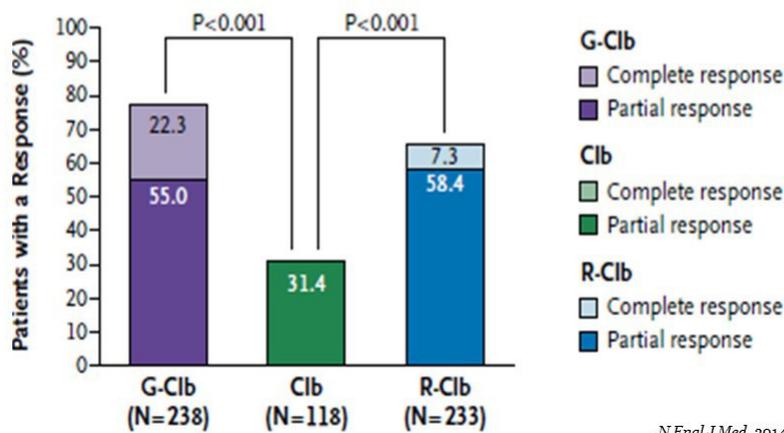
Lancet Oncol 2016; 17: 928.

Diapositiva 48. Razonamiento para la inmunoterapia (CIT) de primera línea: remisiones duraderas para algunos pacientes

También quiero hablar sobre la combinación bendamustina-rituximab, que es un régimen terapéutico común que se comparó directamente con la combinación FCR. Básicamente, en el caso de los pacientes de más de 65 años de edad —incluso si la combinación FCR elimina más células leucémicas en más pacientes— se incrementa la frecuencia de infecciones y también aumentan los riesgos, lo cual de nuevo resalta que la relación de riesgos frente a beneficios parece cambiar en los pacientes de edad avanzada.

Anti-CD20 antibodies: obinutuzumab (G)

- 781 CLL, treatment naive
- Randomized 1:1:1
- Median PFS advantage (R-Clb vs G-Clb 15.2 vs 26.7 mo)



Diapositiva 49. Anticuerpos anti-CD20: obinutuzumab (Gazyva®)

Por último, hablaré de un régimen terapéutico basado en quimioterapia. Aunque el clorambucilo se administra en forma de comprimido, aún lo consideramos como una quimioterapia tradicional. Pero el obinutuzumab puede considerarse como una versión de rituximab de última generación, de modo que se dirige al mismo objetivo que un anticuerpo. En un estudio en el que se comparó con el clorambucilo (solo) y también con el rituximab, pareció producir respuestas más profundas.

Chemoimmunotherapy (CIT): Considering the Toxicities

Addressing risks

- Support cytopenias: can recover without complications
 - In long term follow of CLL8, prolonged cytopenias did not translate to increased MDS/AML
- Assessing DAT positivity
 - AIHA in 8% DAT-neg patients; 28% DAT-positive patients
- Prophylaxis for infections

Annals of Internal Medicine.1992;117:466-469. Annals of Oncology. 2010; 21: 331-334.
 British Journal of Hematology. 1999;105:445-447. Clin Oncol. 1995; 13:2431-2448.
 JCO. 1998;16:1885-1889. Blood. 2008; 112: 975-980.
 Hematol Cell Therapy. 1996;38:359-360. American Journal of Hematol. 1995; 49:
 Clin Lab Haem. 2006;22:175-178. 135-142.
 Blood. 2008;111:1820-1826. J Clin Oncol.1995;13:2431-2448.

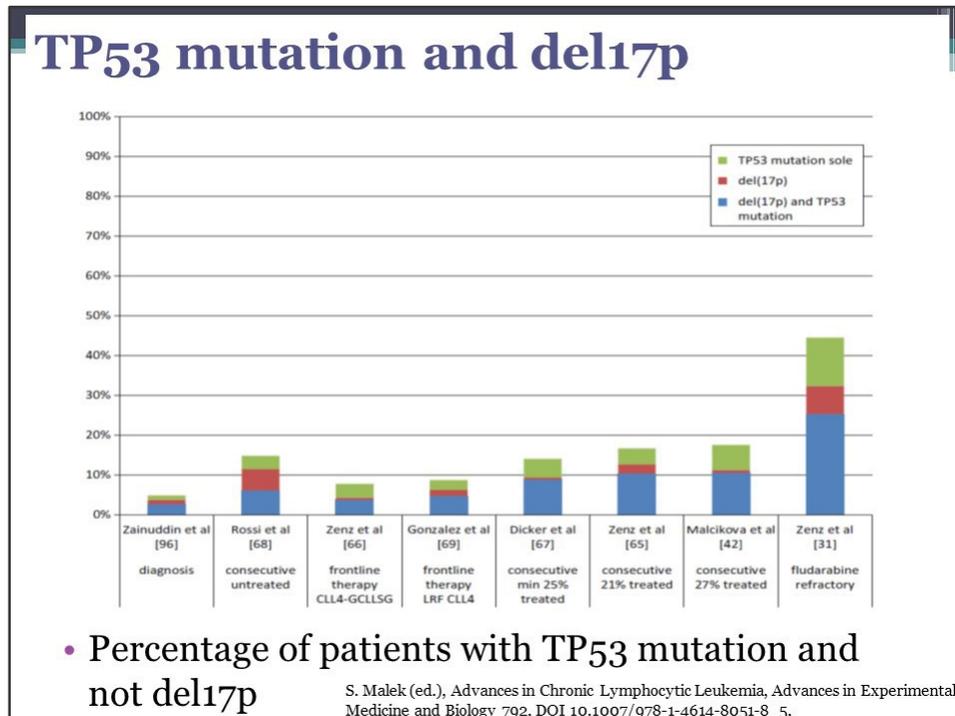
Diapositiva 50. Inmunoquimioterapia (CIT): consideraciones sobre la toxicidad

Antes de que pasemos a la última parte de la presentación (que se enfoca en los inhibidores novedosos), quiero mencionar que incluso si averigüemos cuáles son los pacientes que responden mejor a opciones específicas de tratamiento, creo que aún necesitaremos entender cómo reducir la toxicidad de los tratamientos en la mayor medida posible. Y algo de esto ha cambiado, porque la atención de apoyo se ha convertido en una parte importante de los enfoques de tratamiento con el paso de los años.

Novel Targeted Inhibitors

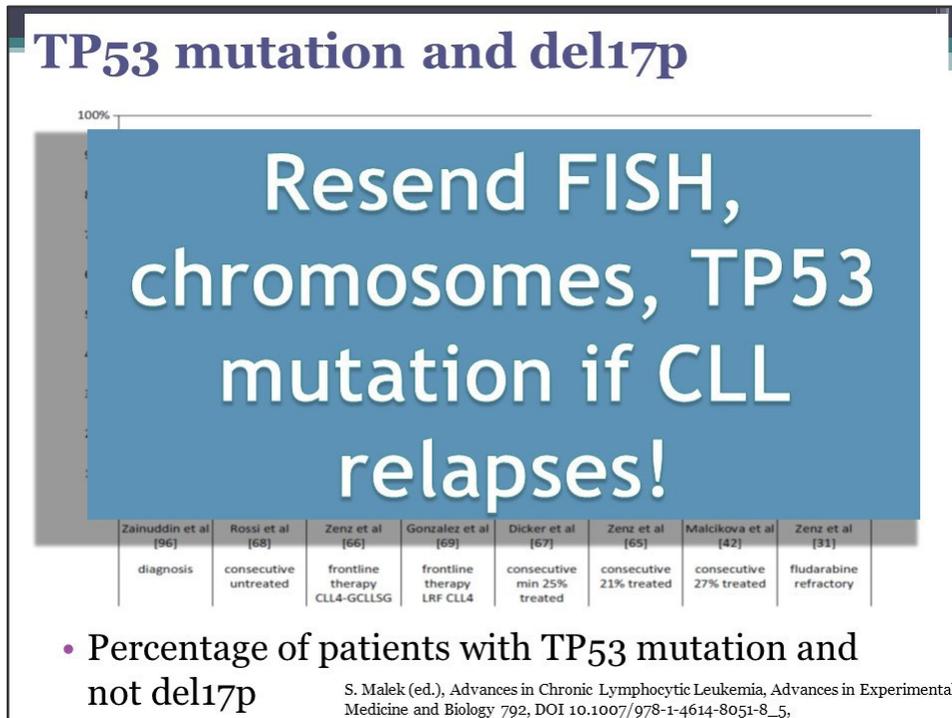
Diapositiva 51. Inhibidores dirigidos novedosos

Ahora pasaremos al tema de los medicamentos dirigidos.



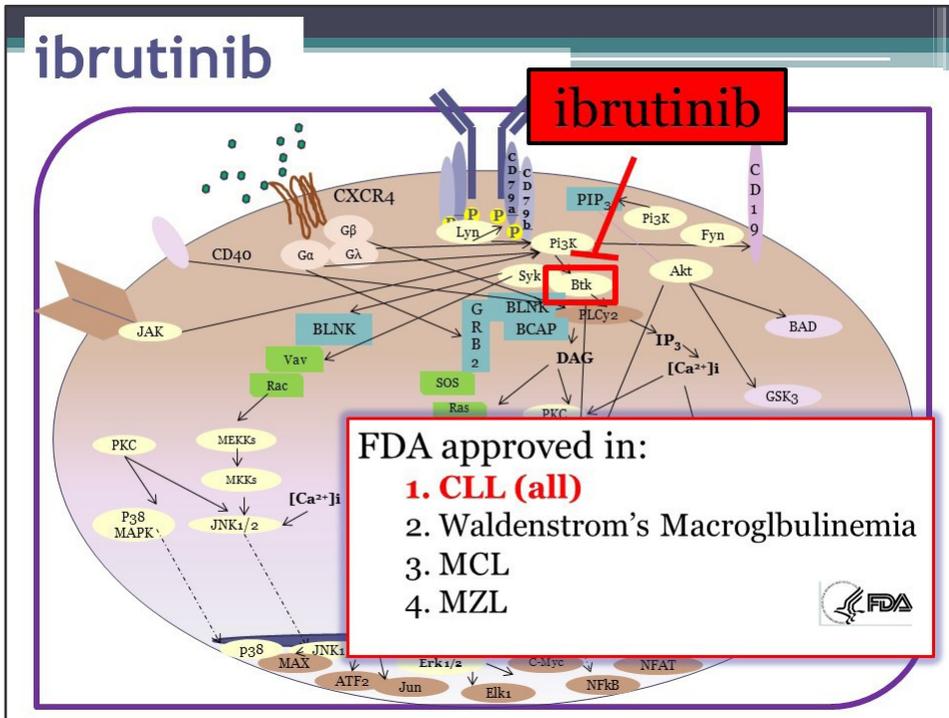
Diapositiva 52. Mutación de TP53 y del17p

Ahora bien, básicamente, lo que muestro en esta diapositiva es la presencia de la mutación de TP53 en los pacientes al momento del diagnóstico (a la izquierda) en comparación con los pacientes que tienen esta alteración de alto riesgo y manifiestan resistencia a la quimioterapia (a la derecha).



Diapositiva 53. Mutación de TP53 y del17p

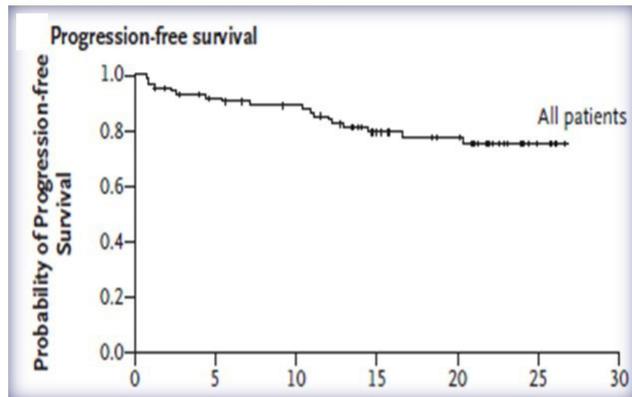
En resumidas cuentas —incluso sin mirar todos los estudios individuales—, si el paciente ya recibió tratamiento para la leucemia linfocítica crónica y sufre una recaída, cuando llega el momento de hablar sobre las opciones de tratamiento resulta útil enviar muestras para fines de la prueba de FISH y el análisis de TP53. Es necesario hacer esto para determinar si se ha presentado algún cambio desde el tratamiento inicial, y por lo tanto sirve como guía para elegir la opción de terapia o, en ciertos casos, para decidir si el paciente debería participar en un ensayo clínico.



Diapositiva 54. Ibrutinib

El primer medicamento del que hablaré (debido a su uso en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica) es el ibrutinib, cuyo objetivo es algo llamado BTK. Hace varios años, cuando el ibrutinib se introdujo en los ensayos clínicos, tenía otro nombre. Los primeros pacientes a los que se les administró fueron pacientes que ya habían recibido, en promedio, 4 o 5 tratamientos previos, y la mayoría de ellos tenían esas alteraciones de alto riesgo de las que ya hablamos. En general, cuando la leucemia linfocítica crónica se trata con quimioterapia, la enfermedad se vuelve menos sensible al tratamiento cada vez que se lo trata. Por lo tanto, el hecho de que estos pacientes fueran capaces de continuar el tratamiento durante ese tiempo era muy alentador, y actualmente el ibrutinib está aprobado para el tratamiento de todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

ibrutinib in CLL



- Phase Ib/II expansion in CLL/SLL (85 pts; high risk!)
 - Daily dosing of ibrutinib (420mg , 840mg in 34 patients)
 - ORR 71%, plus 15-21% achieved PR-L
 - At 26 months, OS was 83%
- Phase III ibrutinib vs ofatumumab led to approval

Byrd et al. *N Engl J Med.* 2013;369:32.

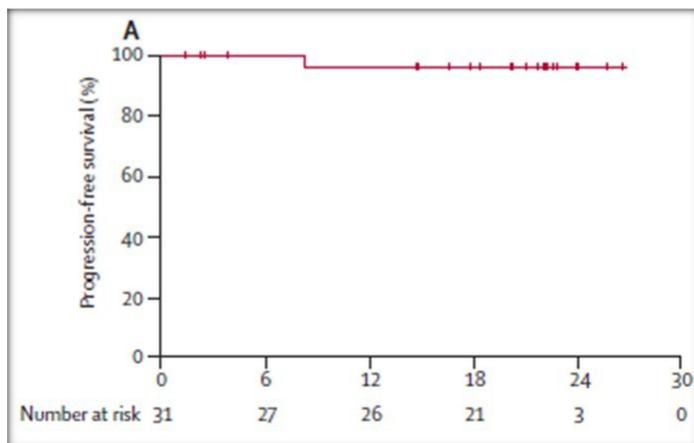
Diapositiva 55. Ibrutinib en la CLL

Este es el estudio del tratamiento de primera línea, lo cual significa que es el primer tratamiento que recibieron los pacientes contra la leucemia linfocítica crónica. El término supervivencia sin progresión se refiere a las personas que estuvieron bajo observación sin que necesitaran tratamiento adicional.

ibrutinib in frontline CLL

Frontline Ibrutinib Monotherapy

- 31 patients
- Age > 65 years
- Responses: 71% ORR, and 13% PR with lymphocytosis



O'Brien et al. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 48.

Diapositiva 56. Ibrutinib en el tratamiento de primera línea de la CLL

Esta diapositiva pone de relieve que este tratamiento resultó seguro para los pacientes de más de 65 años de edad, lo cual era una necesidad fundamental en el caso de la leucemia linfocítica crónica, dado que la mayoría de las quimioterapias se vuelven más tóxicas o más difíciles de tolerar a medida que aumenta la edad de los pacientes.

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response, median: 7.4 mo (1.7-42.5 mo)
 - Time to CR, median: 21.2 mo (4.6-42.5)
- ORRs very high, but...
 - TN: 84% (23% CR)
 - R/R: 90% (7% CR)

Blood. 2015;125:2497

Diapositiva 57. Ibrutinib en la CLL: seguimiento prolongado

De nuevo, no quiero restar importancia a la esperanza que estos medicamentos representan. Sin embargo, creo que esta diapositiva pone de relieve nuestro esfuerzo continuo por mejorarlos aún más.

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time (no)
 - Time
- ORRs very high, but...
 - TN: 8
 - R/R: **CR rates low**

Blood. 2015;125:2497

Diapositiva 58. Ibrutinib en la CLL: seguimiento prolongado

Aunque el ibrutinib, que se toma de manera continua, puede producir respuestas duraderas al tratamiento, tarda un poco en producir las mejores respuestas en los pacientes, y tarda más en producir respuestas completas (CR, en inglés).

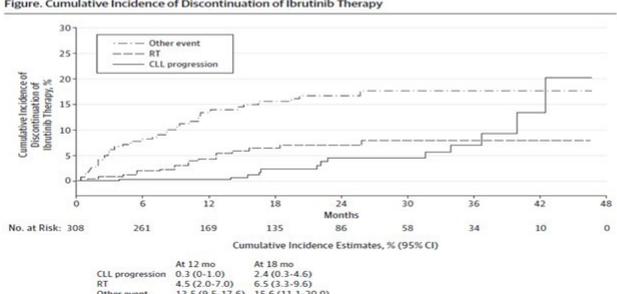
ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to complete response
- ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 80%
- Many do well, but...
 - discontinuations

Best responses take time

CR rates low

Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy



	At 12 mo	At 18 mo
CLL progression	0.3 (0-1.0)	2.4 (0.3-4.6)
RT	4.5 (2.0-7.0)	6.5 (3.3-9.6)
Other event	13.5 (9.5-17.6)	15.6 (11.1-20.0)

Blood. 2015;125:2497

Diapositiva 59. Ibrutinib en la CLL: seguimiento prolongado

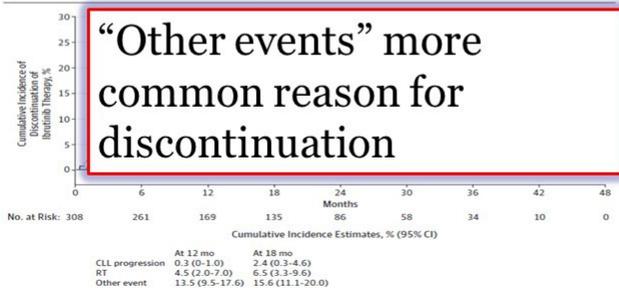
Aunque las tasas de respuesta son altas (lo cual significa que los pacientes presentan un cambio en cuanto a la afectación de los ganglios linfáticos), las respuestas completas se observan con menor frecuencia. Así que, las mejores respuestas tardan en manifestarse y la tasa de respuesta completa es baja. Para algunos pacientes eso no es importante, pero para los pacientes que presentan una progresión de la enfermedad, como veremos más adelante, sí puede ser importante.

Como se destaca en esta diapositiva, aunque muchos pacientes pueden lograr buenos resultados al tomar el medicamento, no está exento de efectos secundarios y algunos pacientes presentan resistencia a él. Esta gráfica representa a los pacientes que con el tiempo manifestaron progresión de la enfermedad durante el tratamiento o necesitaron suspenderlo por otros motivos.

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time **Best responses take time** (no)
 - Time
- ORRs very high, but...
 - TN: 8
 - R/R: **CR rates low**
- Many do well, but...
 - discontinuations

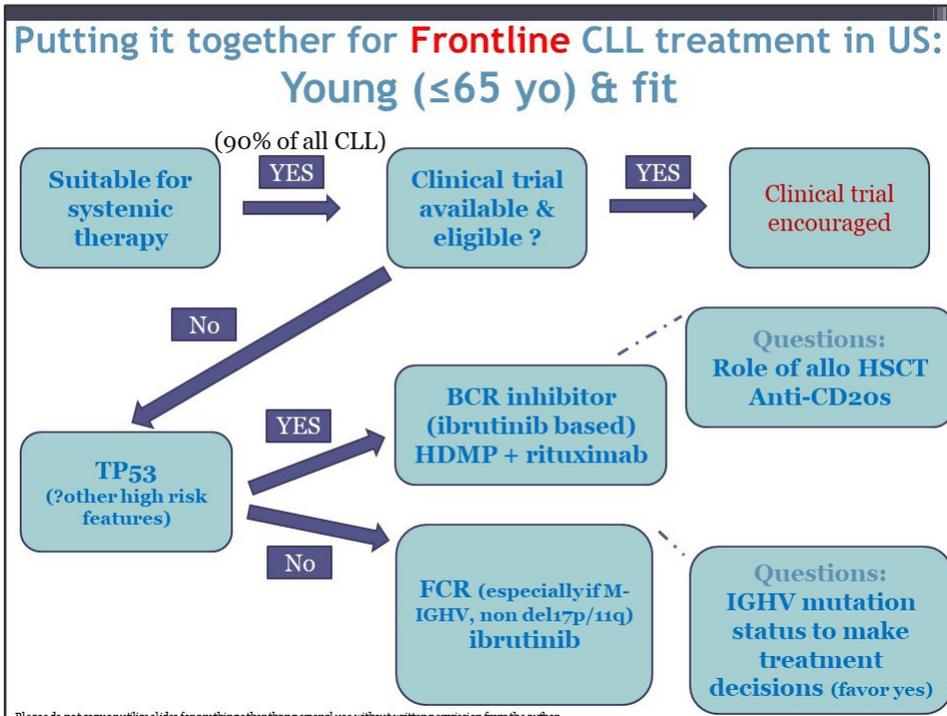
Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy



Blood. 2015;125:2497

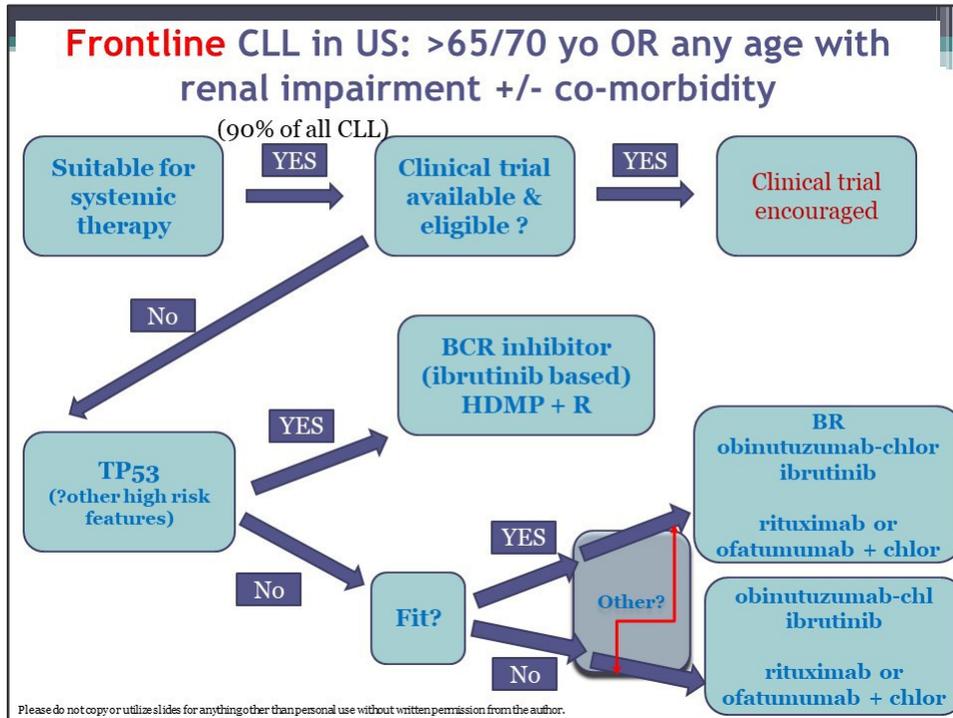
Diapositiva 60. Ibrutinib en la CLL: seguimiento prolongado

En realidad, parece ser más común suspenderlo debido a otros eventos, o sea causas de suspensión que no se deben a la progresión, sino a otros efectos secundarios. De nuevo, esto simplemente nos impulsa a tratar de entender mejor esta situación.



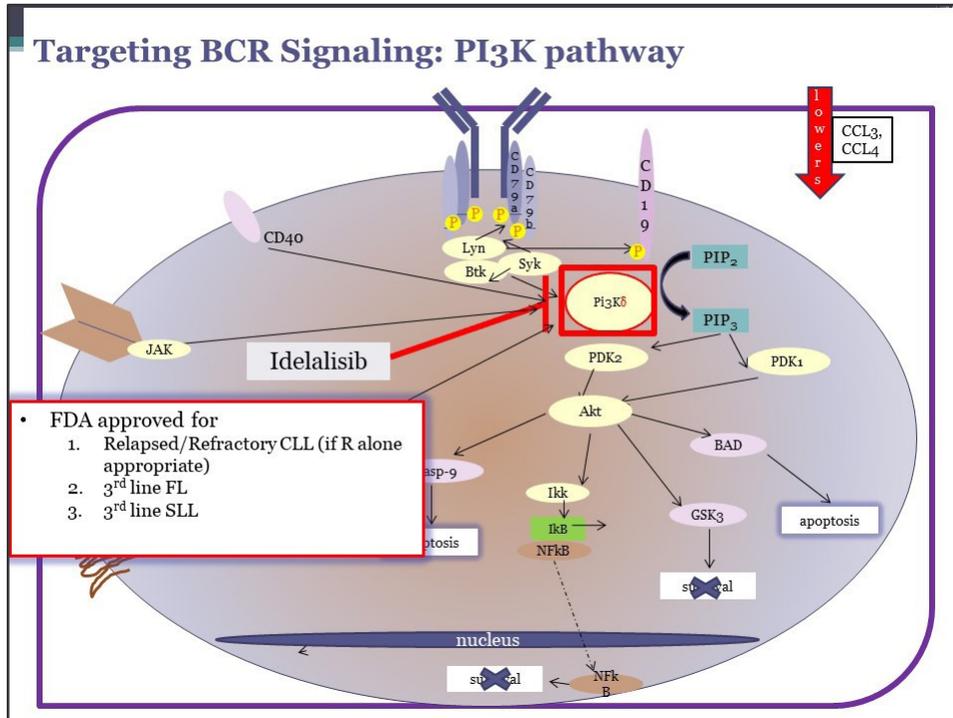
Diapositiva 61. Resumen de los tratamientos de primera línea de la CLL en EE. UU.: pacientes jóvenes (≤ 65 años de edad) y en buen estado físico

Así que, cuando uno considera las opciones de tratamiento para los pacientes, la mayoría de los pacientes que necesitan tratamiento, que son jóvenes y tienen buen estado físico suelen cumplir los criterios para recibir tratamiento. Y entonces los marcadores influyen en la decisión, incluso al momento de elegir el primer tratamiento, pues si hay una delección o mutación de TP53, entonces los pacientes no deberían recibir la quimioterapia estándar. En vez de ello, consideraremos la posibilidad de ibrutinib, la participación en un ensayo clínico u otras opciones tales como los esteroides y el rituximab. Aún nos enfrentamos a la cuestión de la función de los trasplantes para los pacientes, y considero que el estado mutacional de IGHV nos llevará aún más a pensar en las terapias novedosas, incluso en el caso de los pacientes que no tienen esta anomalía. Así pues, dependiendo de la situación, es buena idea que los pacientes hablen al respecto con sus médicos.



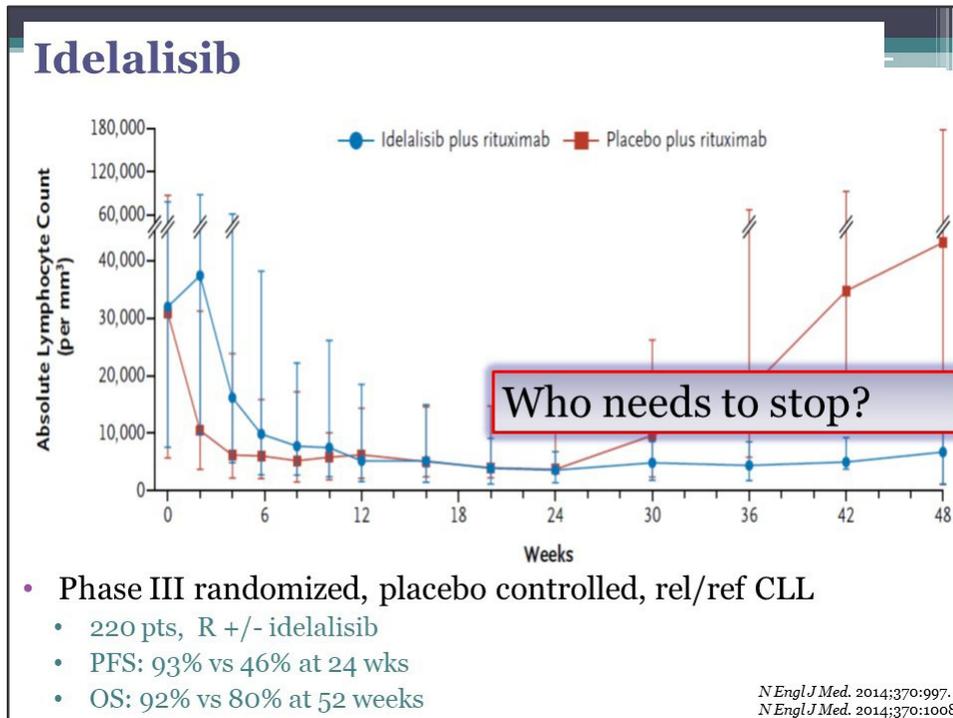
Diapositiva 62. Tratamientos de primera línea de la CLL en los EE. UU.: pacientes > 65/70 años de edad O BIEN de cualquier edad con insuficiencia renal ± enfermedades concomitantes

Cuando evaluamos a pacientes mayores o que tienen enfermedades concomitantes, básicamente, si no hay indicios de la mutación de TP53, entonces consideramos algunos de los otros marcadores. La diferencia principal reside en que, si bien tengo pacientes asombrosos de 71 años que corren varias millas a diario, algo cambia en el cuerpo que hace que las quimioterapias tales como la combinación FCR sean particularmente tóxicas para los pacientes mayores. Entonces, el cambio principal en este diagrama de flujo de consideraciones de tratamiento es que, incluso en el caso de aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la inmunoterapia estándar, por lo general yo no ofrezco la combinación FCR como opción de tratamiento a los pacientes mayores de 65 años, incluso si se encuentran en buen estado físico.



Diapositiva 63. Terapias dirigidas contra la señalización de BCR: la vía del PI3K

Esta diapositiva pone de relieve algunos otros agentes dirigidos, uno de los cuales se dirige a una vía de señalización diferente. Ciertamente no es la intención que estas diapositivas los atosiguen a ustedes con demasiados detalles científicos, pero lo que quiero mostrar con ellas es que los agentes están dirigidos contra diferentes elementos del interior de la célula. Esto resulta fundamental, pues significa que, si un paciente no puede tolerar cierto medicamento, es posible que pueda tolerar uno distinto. Debido al problema de resistencia farmacológica, también es posible que un medicamento distinto aún pueda dar resultado, siempre y cuando el paciente cambie a un medicamento que se dirige a un objetivo diferente en la célula. Así pues, reitero, no es necesario que uno comprenda las vías específicas, solo basta con saber que estos medicamentos están dirigidos hacia elementos diferentes y que estos medicamentos de última generación son diferentes.

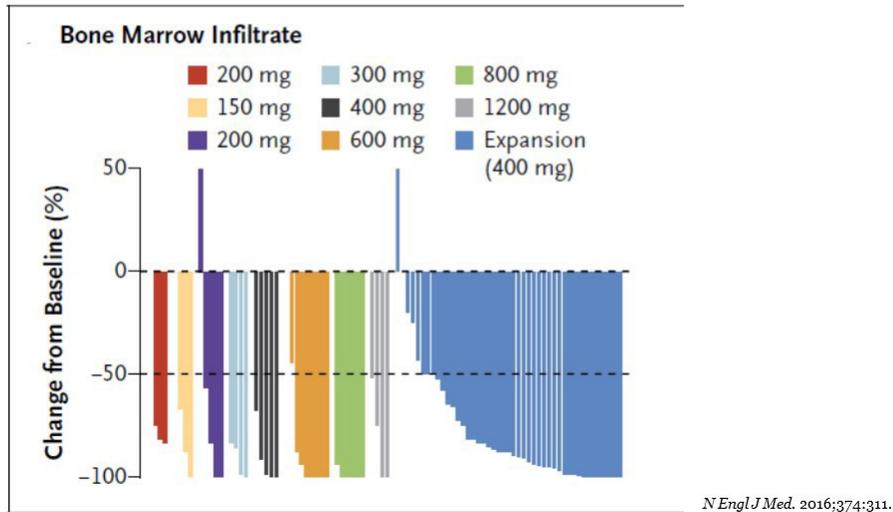


Diapositiva 64. Idelalisib

El uso de idelalisib está aprobado para los pacientes con tratamiento previo, y no como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica. Aunque las tasas de respuesta que se observaron en un ensayo amplio fueron muy prometedoras en comparación con el rituximab solo, aún es necesario vigilar estrechamente los efectos secundarios tales como colitis (es decir, inflamación intestinal y posiblemente diarrea intensa), neumonitis o incluso otras alteraciones como, por ejemplo, las que afectan la función hepática. Entonces, de nuevo, ¿cómo sabemos cuáles son las mejores opciones de tratamiento? Parte de esto puede ser considerar el uso de inhibidores de última generación, porque incluso aunque hablemos de un mismo objetivo, cada medicamento es único. Además, parte de lo que los ensayos clínicos están evaluando es —incluso si es un objetivo eficaz— cómo hacer que el medicamento sea más seguro para los pacientes.

venetoclax

- High single agent responses in high risk patients
 - Includes bone marrow CRs



Diapositiva 66. Venetoclax

El venetoclax es distinto de esos dos medicamentos. Aunque es un medicamento dirigido, en realidad no se dirige a ese componente de señalización: su objetivo es lo que se denomina apoptosis. Se supone que la mayoría de las células de nuestro cuerpo (no todas, pero sí muchas de ellas) deben morir después de cierto tiempo. En vez de que esas células simplemente mueran, nuestro cuerpo trata de controlarlas mediante un proceso denominado muerte celular programada, y entonces son reemplazadas por nuevas células. En la leucemia linfocítica crónica hay un exceso de señalización que indica a las células que se mantengan vivas, y esa es parte de la razón por la cual las células de la enfermedad se acumulan con el tiempo en algunos pacientes. Lo que el venetoclax hace es alterar ese equilibrio para que las células de la enfermedad pasen a un período de muerte, o apoptosis.

Cuando se evaluó venetoclax por primera vez en ensayos clínicos, una de las otras diferencias con respecto a los demás agentes era la profundidad de las remisiones, en relación con la eliminación de células B. Esta diapositiva muestra muchas dosis diferentes, porque la meta de los ensayos de fase I es identificar una dosis segura que sea efectiva, y la meta de los ensayos subsecuentes es evaluar la eficacia y efectividad del medicamento en comparación con otros medicamentos. Es por eso que en este primer ensayo lo que resultó prometedor es que, en cuanto a la afectación de la médula ósea, en algunos pacientes se eliminó la mayoría de las células.

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> ibrutinib </div> <p>bleeding risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ phase I/II Studies: ICH: 2% ▫ followup (3yr): 7% gr 3 <p>cardiovascular risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ a fib: range up to 16% ▫ HTN <p>other</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GI/diarrhea ▫ rash ▫ arthralgia/arthritis ▫ infections 	<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> idelalisib </div> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenias • LFT abnormalities • colitis (diarrhea) • pneumonitis • drug-drug (CYP3A) • infections 	<div style="text-align: center; border: 1px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px;"> venetoclax </div> <p>tumor lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Can be rapid ▫ dose ramp up & hospitalization needs <p>cytopenias (gr 3/4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ neutropenia (41%) ▫ anemia (12%) ▫ thrombocytopenia (12%) <p>other (all grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ diarrhea (52%) ▫ nausea (47%) ▫ fatigue (40%)
---	---	---

NEJM. 2014;371:213
 Blood. 2014;124:3829.
 Blood. 2015;125:2497
 Leukemia&Lymphoma. 2015;56:277. NEJM. 2016;374:311. Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

Diapositiva 67. Tratamientos de primera línea o para casos de recaída/resistencia farmacológica de la CLL: consideraciones sobre la toxicidad

En resumen, creo que la clave para los pacientes al comenzar el tratamiento es tratar de determinar y entender cuáles son los efectos secundarios previstos, cuál es su probabilidad y en qué momento podrían presentarse. ¿Cuáles son los efectos secundarios previstos inicialmente en el período de tratamiento, por ejemplo con ibrutinib, en comparación con los de aparición más tardía? Y aunque está fuera del alcance de esta presentación revisar todos los efectos secundarios, en esta diapositiva presento un resumen de ellos. Quiero mencionar que esta es una parte de lo que intento revisar con cada paciente, porque hay efectos secundarios que esperamos que ocurran en las etapas iniciales del tratamiento y luego aminoren, pero hay otros (por ejemplo, sangrado o fibrilación auricular con el ibrutinib) que siempre hay que vigilar. Con el idelalisib, como mencioné antes, tenemos que vigilar ante la posibilidad de colitis o inflamación pulmonar. Con el venetoclax debemos tener mucho cuidado, en particular durante el período inicial de tratamiento, si hay agrandamiento de los ganglios linfáticos. Necesitamos asegurarnos de que podamos administrar este medicamento de manera segura, debido a lo que se conoce como síndrome de lisis tumoral, que ocurre cuando las células tumorales son eliminadas con mucha rapidez. Ciertamente no es una lista exhaustiva. Como recordatorio, los pacientes deben hablar con el equipo de profesionales médicos o con el farmacéutico para tratar de entender lo que a veces puede ser una lista abrumadora (si uno consulta la información del medicamento y ve la lista de efectos secundarios), pues es difícil poner esa lista en el contexto de la probabilidad de presentarlos o del momento previsto de su aparición.

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> ibrutinib </div> <p>bleeding risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ phase I/II Studies: ICH: 2% ▫ followup (3yr): 7% gr 3 <p>cardiovascular risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ a fib: range up to 16% ▫ HTN <p>other</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GI/diarrhea ▫ rash ▫ arthralgia/arthritis ▫ infections 	<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 15px; padding: 10px; background-color: #e0f0ff; margin-bottom: 5px;"> What is comprehensive physical, emotional, and financial toxicity of each of these regimens? </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> idelalisib </div> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenias • LFT abnormalities • colitis (diarrhea) • pneumonitis • drug-drug (CYP3A) • infections 	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> venetoclax </div> <p>tumor lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Can be rapid ▫ dose ramp up & hospitalization needs <p>cytopenias (gr 3/4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ neutropenia (41%) ▫ anemia (12%) ▫ thrombocytopenia (12%) <p>other (all grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ diarrhea (52%) ▫ nausea (47%) ▫ fatigue (40%)
---	--	---

NEJM. 2014;371:213
 Blood. 2014;124:3829.
 Blood. 2015;125:2497
 Leukemia&Lymphoma. 2015;56:277. NEJM. 2016;374:311. Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

Diapositiva 68. Tratamientos de primera línea o para casos de recaída/resistencia farmacológica de la CLL: consideraciones sobre la toxicidad

Finalmente, creo que es importante que aprendamos de estos efectos secundarios, al principio mediante lo que se registra en los ensayos clínicos. Sin embargo, a medida que hablemos con los pacientes y reconozcamos la variación que se presenta, mayor será la cantidad de efectos secundarios que podamos descubrir. Algunos no causan molestias a los pacientes, pero algunos son muy importantes. Además, en particular para los pacientes que reciben tratamiento de forma continua, creo que es importante entender la manera en que podemos ayudarlos con respecto a algunos de los efectos secundarios que no se manifiestan físicamente o no son visibles, pero que son muy reales y nos motivan a ayudar a los pacientes: las toxicidades emocionales y económicas del tratamiento.

ibrutinib and idelalisib: understanding toxicity

Table 3. Most common reasons for kinase inhibitor (KI) discontinuation in patients who have discontinued ibrutinib or idelalisib.

	Ibrutinib	Idelalisib
Toxicity	51% (n=73)	52% (n=18)
CLL Progression	28% (n=40)	31% (n=11)
Richter's transformation	8% (n=11)	6% (n=2)
Cellular therapies (CAR T cells or allogeneic SCT)	2% (n=3)	0% (n=0)
Unrelated death / Other	11% (n=16)	11% (n=4)

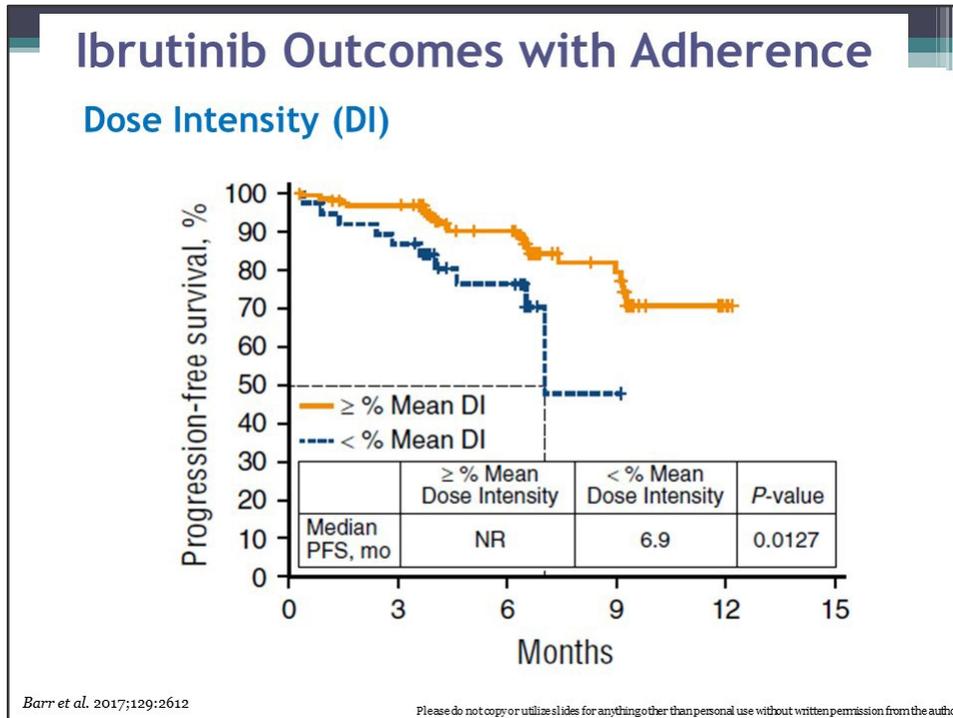
*note this are reasons for discontinuation, not discontinuation rates

*KI=kinase inhibitor (ibrutinib and idelalisib)

Mato et al. *Blood*. 2016;128:2199

Diapositiva 69. Ibrutinib e idelalisib: entendimiento de la toxicidad

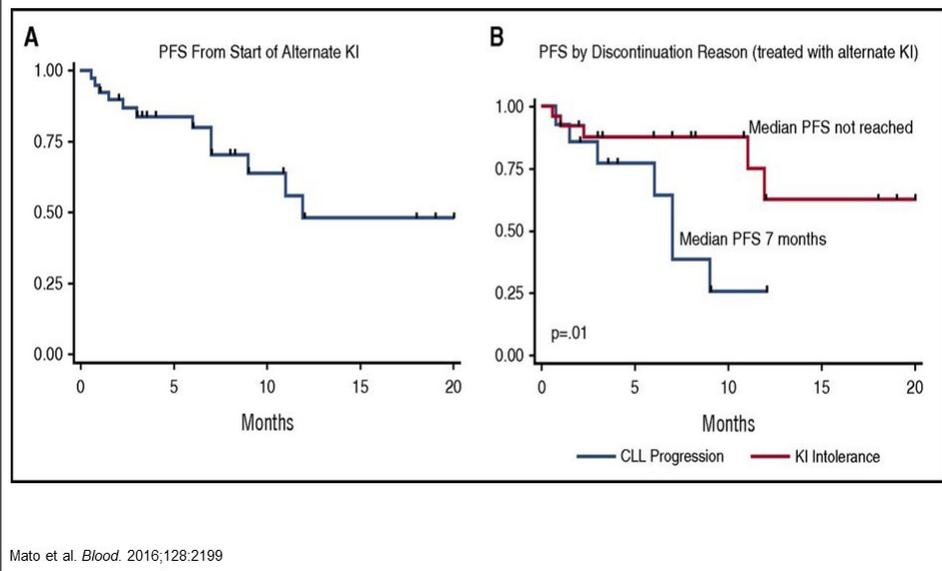
Los datos de esta diapositiva provienen de al menos un estudio que destaca el impacto de los efectos secundarios. No muestra la proporción de pacientes que suspendieron el medicamento, sino el porcentaje de pacientes que lo suspendieron debido a los efectos secundarios, y estos datos demuestran que los efectos secundarios son la causa en aproximadamente la mitad de los casos. Así pues, nuevamente, este es un aspecto en el que debemos enfocar nuestra atención y que debemos tratar de mejorar para los pacientes.



Diapositiva 70. Desenlaces clínicos del ibrutinib con adherencia al tratamiento

Sin embargo, para los pacientes que toman estos medicamentos —por lo menos en el caso del ibrutinib e idelalisib— es muy importante lo que se denomina intensidad de la dosis o, en otras palabras, que los pacientes tomen el medicamento todos los días. En este estudio se evaluó a los pacientes que interrumpían mucho la dosificación debido a los efectos secundarios o por otros motivos. Lo que quedó demostrado es que hay mayor probabilidad de progresión de la enfermedad si el paciente deja de tomar el medicamento durante una parte del período del tratamiento.

Treatment with alternate KIs



Diapositiva 71. Tratamiento con inhibidores de las quinasas (KI, en inglés) alternativos

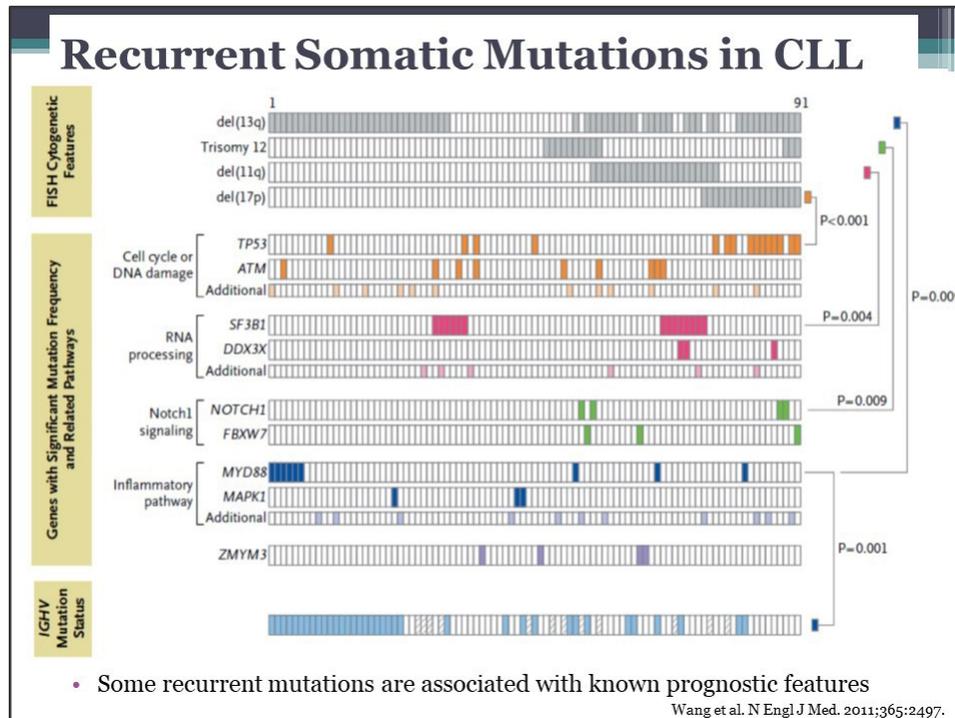
No obstante, esperamos que los pacientes que presentan estos efectos secundarios y cambien de medicamento (debido a que diferentes medicamentos se dirigen a diferentes objetivos en las células, por lo menos en el caso de los agentes aprobados) aún puedan lograr una buena respuesta al tratamiento. Esta diapositiva muestra, con la línea roja que vemos, que los pacientes que cambiaron de medicamento —debido a los efectos secundarios del medicamento anterior— tuvieron la misma probabilidad de responder al medicamento alternativo.

Moving Forward: Novel genomic/molecular risks and Minimal Residual Disease (MRD) in CLL

Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

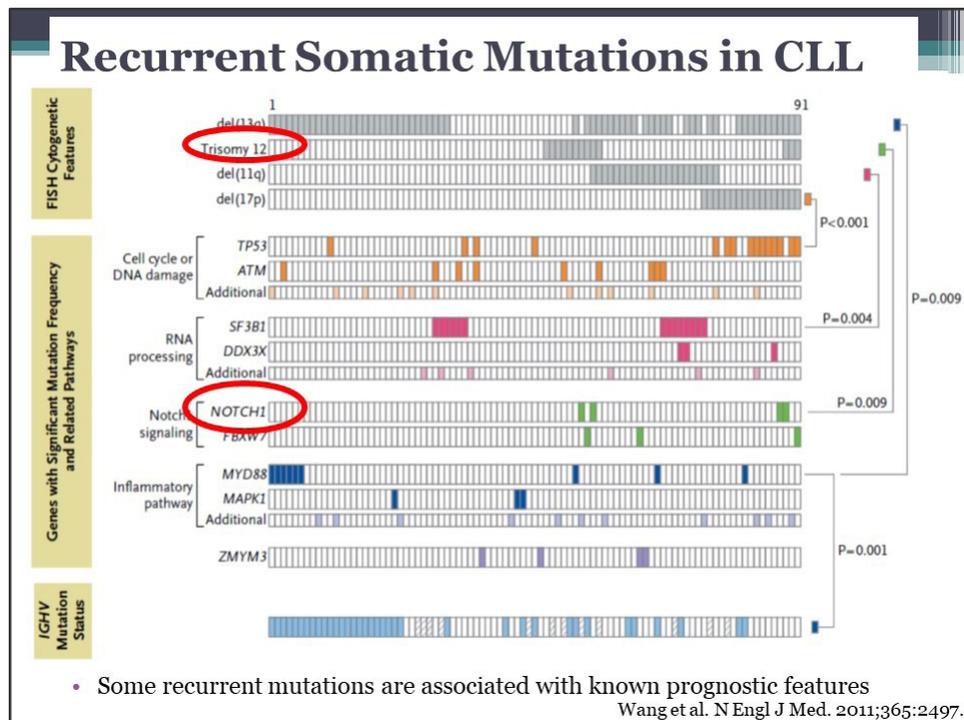
Diapositiva 72. Avances de los tratamientos: riesgos genómicos/moleculares novedosos y enfermedad residual mínima (MRD, en inglés) en la CLL

Para concluir quiero mencionar algunas cuantas cosas sobre los avances de estos tratamientos y también quiero presentar algunos términos más. También quiero hacer énfasis en que aún se están evaluando en ensayos clínicos; no forman parte de las pruebas médicas ni de los procedimientos de rutina. Pero estas cosas son prometedoras y es de esperar que podamos ofrecer más opciones a los pacientes, y asimismo darles más información y mejorar los tratamientos.



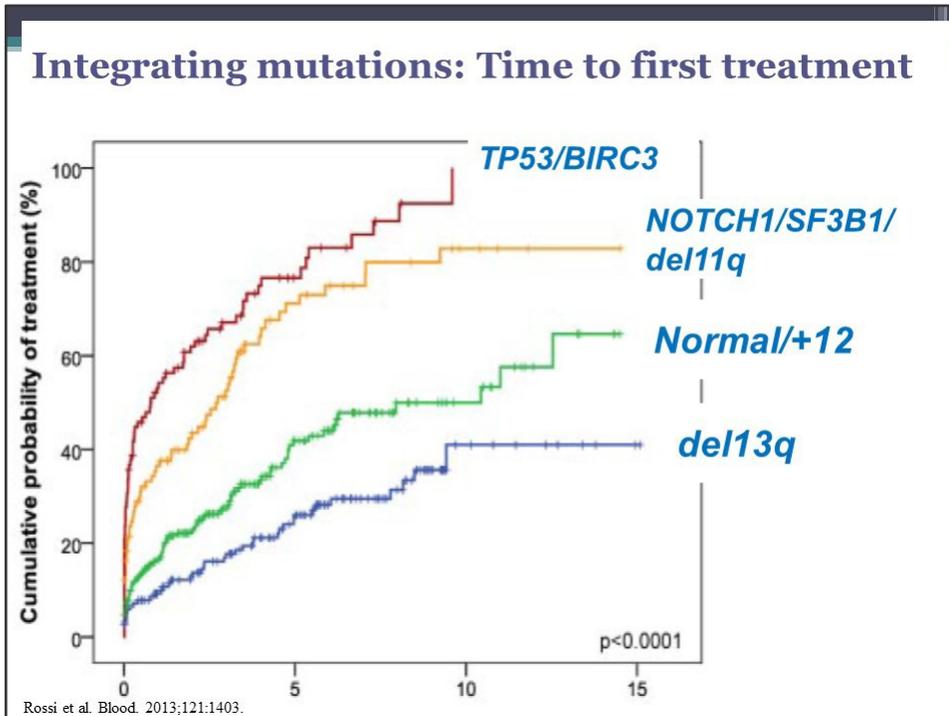
Diapositiva 73. Mutaciones somáticas recurrentes en la CLL

Esta diapositiva parece abrumadora, pero con ella quiero mostrar que —para los pacientes que han participado en algún ensayo, pues la tecnología y la investigación han cambiado— en vez de las herramientas más básicas disponibles para evaluar las deleciones o inserciones en los cromosomas, los investigadores fueron capaces de comenzar a examinar las mutaciones en la leucemia linfocítica crónica y la manera en que se diferenciaban de otras. Con base en esto se descubrieron otras mutaciones clave, tales como NOTCH y SF3B1, además de TP53.



Diapositiva 74. Mutaciones somáticas recurrentes en la CLL

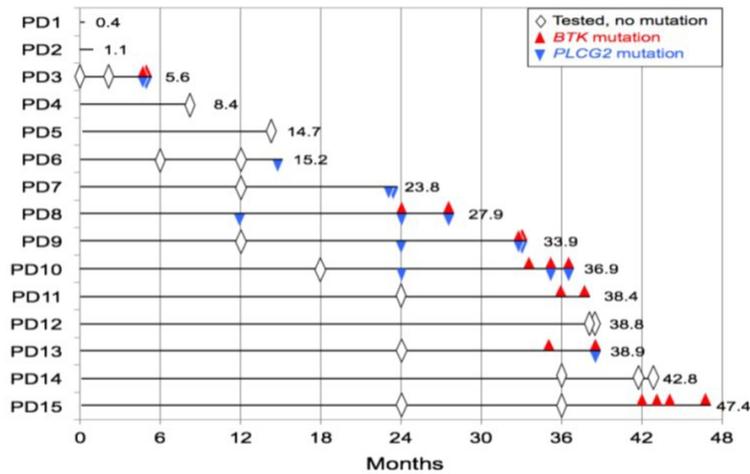
Algunas de ellas están asociadas con anomalías que ya se conocían. Por ejemplo, NOTCH tiende a ocurrir en pacientes con trisomía 12, que es lo que tratan de mostrar las líneas con barras de la derecha de la diapositiva.



Diapositiva 75. Integración de las mutaciones: tiempo hasta el primer tratamiento

Pero además de estas asociaciones, también cambian algunas cosas en cuanto al tratamiento. Por ejemplo, esta diapositiva muestra datos de pacientes en cuanto a la probabilidad de necesitar tratamiento y cuándo se indica la necesidad de empezarlo. Si añadimos algunas de estas mutaciones a lo que ya conocemos mediante las pruebas de FISH, de nuevo, esto nos puede servir para saber qué esperar con respecto a los desenlaces clínicos del tratamiento, y posiblemente también nos puede servir para hacer recomendaciones sobre las opciones de tratamiento. Sin embargo, la mayoría de estas pruebas no están disponibles de manera rutinaria, y no contamos con datos correspondientes al seguimiento a largo plazo. Aquí quiero comentar que, en mi experiencia con pacientes que se han sometido al análisis de mutación de NOTCH, creo que muchas veces la prueba que se realiza viene con información contextual. Pero, de nuevo, necesitamos reconocer que cualquier información acerca de la esperanza de vida de los pacientes o de lo bien que podrían responder al tratamiento sería información histórica. Es decir, la mayoría de los pacientes no habrían recibido tratamiento con los agentes novedosos que tenemos disponibles en la actualidad, y esperamos que los agentes novedosos cambien esos desenlaces clínicos.

Risks for ibrutinib acquired resistance

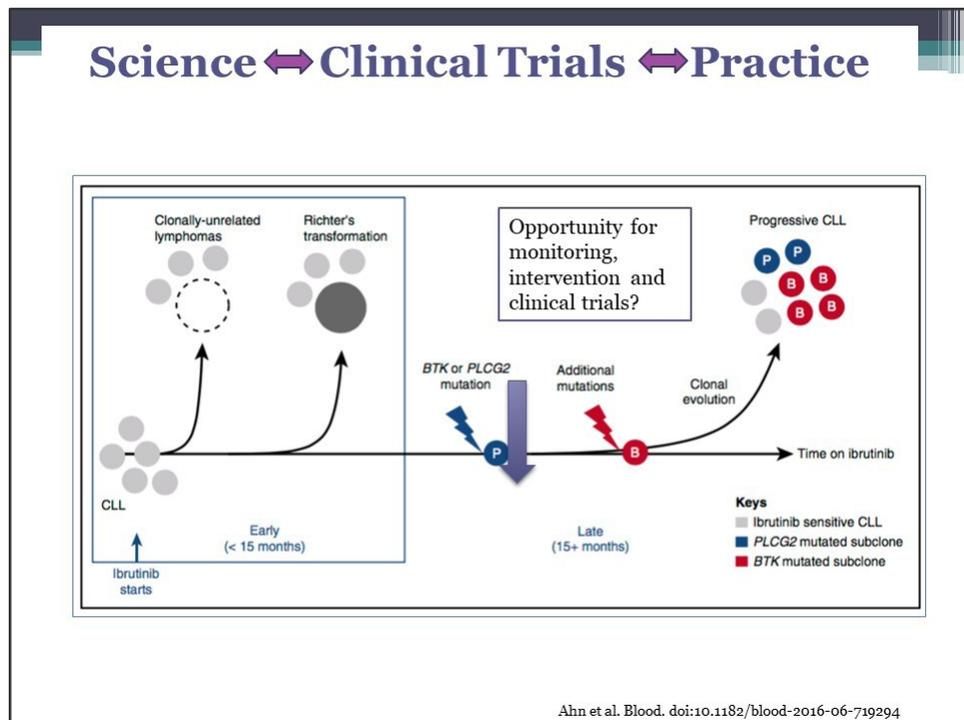


- Mutations detected up to 15 mos b/f progression

Ahn et al. Blood. doi:10.1182/blood-2016-06-719294

Diapositiva 76. Riesgos de la resistencia adquirida al ibrutinib

Creo que una de las otras formas en las que la investigación resulta muy beneficiosa es que, a medida que los pacientes participan en ensayos clínicos, aprendemos a reconocer la resistencia al tratamiento y posiblemente podamos hacer algo al respecto. Así pues, aunque algunos pacientes en los estudios tuvieron que suspender los tratamientos debido a las toxicidades, en otros casos se debió a la resistencia farmacológica —es decir, cuando la leucemia linfocítica crónica se volvió resistente, en este caso, al ibrutinib. Lo que esta diapositiva destaca es la duración del tratamiento para diferentes pacientes y el momento en que se detectaron esas mutaciones resistentes.

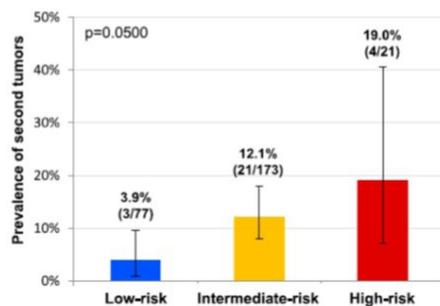


Diapositiva 77. Ciencia ↔ ensayos clínicos ↔ práctica clínica

Lo que los autores de este estudio resaltaron es que esta puede ser la oportunidad adecuada para realizar el seguimiento, es decir, uno podría detectar la enfermedad solo en unas cuantas células y podría intervenir con otro tratamiento para intentar eliminar ese clon.

Recognizing power of disease biology (biomarkers) vs therapy in adverse events

- In very favorable risk FCR-treated CLL, life expectancy matched normal general population
- Richter's syndrome still diagnosed in ibrutinib treated patients (including frontline)



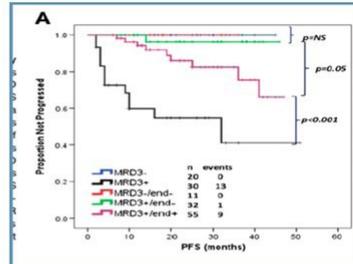
Blood. 2015;126(16):1921

Diapositiva 78. Cómo reconocer el poder de la biología de la enfermedad (biomarcadores) frente a la terapia en los eventos adversos

Nuevamente se trata de la misma historia, pero lo que quiero destacar aquí es que —incluso en los casos de riesgo favorable de la enfermedad tratada con la combinación FCR— el riesgo de presentar un segundo cáncer fue similar al riesgo al que está expuesta la población general, mientras que el síndrome de Richter (en el cual la leucemia linfocítica crónica se convierte en una forma más agresiva de linfoma) aún se detectó en las personas que recibieron tratamiento con ibrutinib. Así pues, creo que la clave está en que no solo es el tratamiento el que causa estas complicaciones: creo que también necesitamos entender las diferencias en la enfermedad misma.

MRD neg & durable responses

- **MDACC FCR: MRD marrow**
 - Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
 - PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)



JCO. 2012;30:980-988.
 Blood. 2014;123:3727-3732.
 Blood. 2015;126(16):1921-1924
 Blood. 2016;127(3):303

Diapositiva 79. Ausencia de MRD y respuestas duraderas

Lo último que voy a presentar es lo que se conoce como enfermedad residual mínima (MRD, en inglés). Depende del método de prueba que se use, pero básicamente es una forma de evaluar cuánta enfermedad hay en el cuerpo del paciente. La mayoría de las veces se realiza (o al menos así se realizaba antes) mediante la citometría de flujo, con muestras grandes de células, pero existen otros métodos de prueba para determinarla. Ahora mismo aún hacen falta investigaciones, pero esperamos que pueda convertirse en un marcador que sirva para evaluar qué tan bien responderá el paciente al tratamiento y qué tanto podrá mantener la respuesta. Esperamos tener finalmente una forma de saber cuándo pueden suspender el tratamiento los pacientes, una vez que hayan alcanzado una meta en función de los resultados de las pruebas de MRD.

MRD neg & durable responses

- **MDACC FCR:** MRD marrow
 - Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
 - PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)

- **CLL8:** MRD on blood & marrow
 - Post treatment “low” MRD associated with longer PFS and OS
 - FCR vs. FC (didn't matter what to get there)
 - *But* more “low” MRD pts in FCR

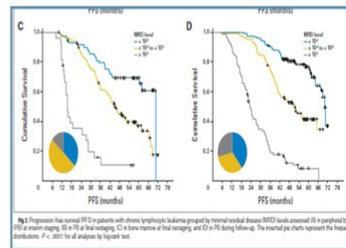
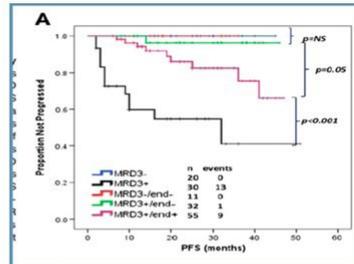


Fig 1 Progression-free survival (PFS) in patients with chronic lymphocytic leukemia grouped by minimal residual disease (MRD) levels assessed in a peripheral blood PFS at interim analysis, OS at final analysis, OS in bone marrow at final analysis, and OS in PB during follow-up. The unpaired p-values represent the bivariate comparisons. P < .001 for all analyses by log-rank test.

JCO. 2012;30:980-988.
 Blood. 2014;123:3727-3732.
 Blood. 2015;126(16):1921-1924
 Blood. 2016;127(3):303

Diapositiva 80. Ausencia de MRD y respuestas duraderas

Sin leer todos los detalles, solo quiero poner de relieve la razón por la que la enfermedad residual mínima se ha vuelto un marcador importante. En algunos estudios clásicos —por ejemplo, con pacientes que recibieron tratamiento con el régimen FCR—, si alcanzaban un punto en el que ya no tenían enfermedad detectable mediante las pruebas de MRD, no importaba si habían recibido 3 o 6 ciclos de tratamiento: lo único que importaba es que alcanzaran ese punto. Así que, no importa cuánto tratamiento reciba el paciente para alcanzar esa meta. En otro estudio en el que los pacientes recibieron tratamiento con FCR o con FC (fludarabina y ciclofosfamida, pero sin rituximab), si alcanzaban un nivel de enfermedad residual mínima que se consideraba aceptable, lograban resultados buenos sin importar qué régimen terapéutico habían recibido. Por eso, no importaba qué tratamiento recibían para alcanzar ese punto, lo cual de nuevo destaca la importancia del estado de MRD como criterio de valoración en los ensayos.

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

- **Ibrutinib:**

- Rel/Ref CRs: 0, 2%, 7%, 12%
- Frontline CRs: 14%
(23%-longer follow up)
- MRD: ? As monotherapy

- **Idelalisib + rituximab:**

- Rel/Ref CR: 0%
- Frontline CRs: 19%
- MRD: ? As monotherapy

Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

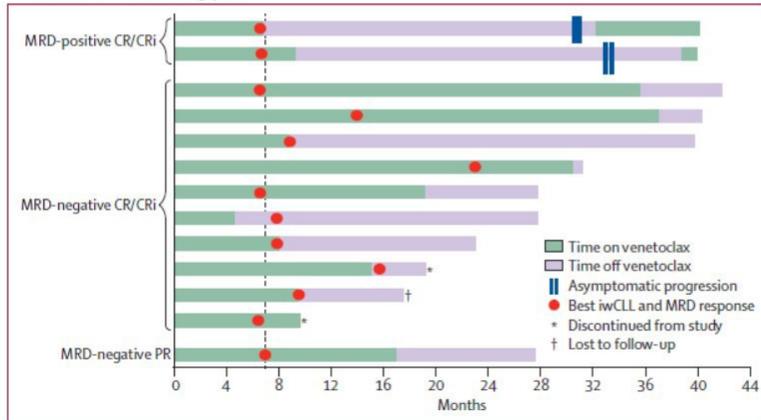
Diapositiva 81. Inhibidores de BCR/BCL2: tasas de respuesta completa (CRR, en inglés) y MRD

Si bien estos son agentes prometedores, que hasta ahora se han administrado como monoterapias (tratamientos con un solo medicamento), esta diapositiva muestra que con ellos las tasas de respuesta completa son bajas y los resultados en relación con MRD no son muy buenos, lo que nos impulsa a evaluar el uso de otros agentes en terapias de combinación. En uno de los ensayos clínicos se está evaluando la combinación de venetoclax con rituximab. De nuevo, esto tiene lugar en el contexto de un ensayo clínico, en donde los pacientes podrían suspender el tratamiento si alcanzaran un estatus negativo respecto de la enfermedad residual mínima.

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

• Venetoclax + rituximab (n=49):

- Ability to stop therapy in CR or MRD-negative status and maintain
- MRD- rate: 59%



Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

Diapositiva 82. Inhibidores de BCR/BCL2: CRR y MRD

En esta diapositiva las líneas azules representan a pacientes que estuvieron bajo observación tras su participación en el estudio y que se encontraban bien. Como ya dije, esto es parte de un ensayo clínico, pero lo que creo que esto destaca es que, pues pudimos alcanzar ese punto con los medicamentos quimioterapéuticos y las toxicidades asociadas (quizá no solos, sino en terapias de combinación o con los inhibidores de última generación que los pacientes toleran mejor), sí podemos llegar a ese punto.

Thank you for your
attention, and thank
you to our patients
and care team
members



www.pbs.com; national library of medicine

Danielle M. Brander, MD

Assistant Professor

Duke University

Division of Hematologic Malignancies & Cellular Therapy



Diapositiva 83. Gracias

Quiero agradecer de nuevo a LLS, y también a todos ustedes por su atención. En particular quiero agradecer a los pacientes que confían en mí para formar parte de su equipo de profesionales médicos, y ciertamente también a los pacientes que participan en ensayos clínicos. Terminaré aquí la presentación para tener la oportunidad de contestar sus preguntas.

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)



Q&A Session

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 take only one (1) question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

Wednesday, July 12, 2017

Diapositiva 84. Sesión de preguntas y respuestas

Lizette Figueroa-Rivera:

Muchas gracias, Dra. Brander, por ofrecernos una presentación tan informativa. Ha llegado el momento en nuestro programa de las preguntas y respuestas.

Tomaremos la primera pregunta de la audiencia por Internet. Dra. Brander, Mark pregunta sobre el estado y la información correspondientes a la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T, en inglés) y su disponibilidad para los pacientes que se encuentran en el periodo de espera vigilante (observación activa).

Dra. Danielle Brander:

Me da gusto que haya una pregunta sobre la terapia CAR T, porque al preparar esta presentación traté de enfocarme en los ensayos clínicos y en los tratamientos aprobados por la FDA, pero es cierto que también es sumamente interesante considerar la inmunoterapia y evaluar los enfoques de tratamiento totalmente nuevos. Uno probablemente podría dedicar toda una presentación a este tema.

Hay diferentes tipos de terapia de células CAR T, incluso dentro del tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, pero la idea básica es esta: usar las propias células del paciente como tratamiento, porque las células del sistema inmunitario no solo combaten infecciones, sino que también hacen un buen trabajo en combatir a las células que no le parecen normales al sistema. El proceso para desarrollar la terapia de células CAR T consiste en extraer células T del cuerpo del paciente y modificarlas de modo que combatan a las células leucémicas. Por supuesto, aún pueden atacar también a las células normales. Se ha demostrado que esta terapia es prometedora, en particular para los pacientes en los que otros tratamientos no dan resultado.

Como ya mencioné, el aspecto clave a resaltar es que las terapias de células CAR T de la generación actual son incluso diferentes de las originales. Hay un par de tipos de terapia diferentes que están en desarrollo. Pero como es el caso con cualquier terapia nueva e incipiente, hasta que estén bien entendidos los riesgos de ese tratamiento (su uso, por ejemplo, en pacientes que aún no han necesitado tratamiento o que quizá no necesiten recibir tratamiento), en este momento los riesgos del tratamiento pueden superar por mucho los beneficios. Lo que esperamos con esta y otras terapias es que, si se vuelven más seguras, entonces en vez de usarlas para tratar a los pacientes de mayor riesgo (los pacientes en quienes se han fracasado otros tratamientos), serán lo suficientemente seguros —en función de la evaluación de los riesgos frente a los beneficios— para usarlos como una línea de tratamiento inicial. Sin embargo, mencioné que aún

estamos muy lejos de considerar usar estas terapias para curar a los pacientes, en particular si no sabemos si necesitarán tratamiento. Pero ciertamente es una opción de tratamiento muy prometedor que está surgiendo.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operadora:

Gracias. La siguiente pregunta es de Alfredo, desde Florida. Puede hacer su pregunta.

Alfredo:

Buenas tardes. Seré breve. Comencé a tomar ibrutinib hace unos 5 meses y me está yendo bien. Entonces, mi duda es si debería esperar hasta que este tratamiento ya no sea eficaz, porque podrían pasar uno o dos años, nadie sabe. ¿O debería considerar las opciones de tratamiento con la terapia CAR T? ¿Cómo tomo una decisión como esa, por supuesto con mi médico?

Dra. Danielle Brander:

Con respecto a la respuesta al tratamiento con ibrutinib, como ya lo mencioné antes, uno puede observar una respuesta inicial muy buena en los ganglios linfáticos, y a menudo el conteo de glóbulos blancos se eleva en ese período. Pero las mejores respuestas pueden tardar en manifestarse. En otras palabras, si hablamos de respuesta completa, para algunos pacientes este nivel de respuesta puede ocurrir en promedio 22 meses después de iniciar el tratamiento, o incluso puede tardar más. Yo diría, al igual que con la primera pregunta acerca de la terapia CAR T, que para contestar su pregunta sería necesario conocer los demás factores de riesgo que quizá tenga. En el caso de los pacientes que reciben ibrutinib como su primer tratamiento y que tienen un perfil de riesgo más favorable, la mayoría de estos pacientes, años después, siguen respondiendo y les va bien con el tratamiento. Sin embargo, quizá alguien que recibió 4, 5 o 6 tratamientos diferentes, que tiene una mutación de TP53 conocida y muchas alteraciones cromosómicas, esa persona —con el mismo medicamento— pueda correr un riesgo mayor de recaída. Hay disponibles algunos ensayos clínicos para pacientes que toman ibrutinib, y después de cierto tiempo su respuesta al tratamiento logra su mayor nivel y se estabiliza, pero tienen un riesgo alto de progresión de la enfermedad. No obstante, en el caso de los pacientes que están recibiendo una línea anterior de tratamiento, algunos de estos pacientes ya han estado tomando ibrutinib durante años. Yo diría que, si usted se encuentra en esa categoría, es probable que aún no sea el momento adecuado. La mayoría de los ensayos clínicos se diseñan con eso en mente, es decir, que si un paciente se encuentra en la categoría de riesgo favorable y está recibiendo una línea de tratamiento inicial, el ensayo clínico probablemente no va a estar disponible para ese paciente. Así que, podría ser útil conocer su perfil de riesgo y las expectativas de tratamiento correspondientes y hablar al respecto con su médico, para saber si usted es un paciente con mayor riesgo de progresión y si su respuesta al tratamiento ha logrado su mayor nivel.

Lizette Figueroa-Rivera:

Agradecemos esa pregunta, y ahora tenemos otras con respecto al ibrutinib. Carl pregunta: Dejé de tomar Imbruvica® hace 4 meses debido a los efectos secundarios, pero mis conteos de células sanguíneas siguen mejorando. No entiendo por qué siguen mejorando. Y Alissa pregunta: ¿Cuánto tiempo, realmente, se puede tomar Imbruvica?

Dra. Danielle Brander:

Comenzaré con la pregunta sobre cuánto tiempo uno puede tomar el medicamento. Los primeros ensayos clínicos con el medicamento que hoy en día se llama ibrutinib se llevaron a cabo en 2009, 2010 y en fechas posteriores. Así pues, hay pacientes que lo han estado tomando durante ya varios años, pero cada persona es diferente. Sabemos que algunos efectos secundarios al parecer ocurren en el primer año. La gran mayoría de los pacientes que presentan intolerancia al medicamento en realidad la manifiestan al principio del tratamiento, aunque siempre tenemos que seguir vigilando la aparición de efectos secundarios tales como el sangrado y el aumento de la presión arterial. Muchas veces, después de ese primer año o de dos años, en el caso de los pacientes que toleran el medicamento en ese momento, podemos ayudarlos a continuar a tolerarlo. Y, hasta la fecha, no hemos encontrado razón alguna para que esos pacientes no deban seguir tomando ibrutinib, siempre y cuando puedan tolerarlo y continúen a responder a él.

Una pregunta que podemos anticipar, creo yo, podría plantearse de la siguiente manera. Si un paciente ha respondido sumamente bien al medicamento, incluso si tarda un par de años para llegar a ese punto (y repito otra vez que esto ocurra en un ensayo clínico, de modo que podemos obtener más datos), ¿llegará el tiempo en que las personas podrán tomar ibrutinib en alguna terapia de combinación, o incluso solo, y llegar a un punto en el que puedan suspender la terapia? Aún no tenemos la respuesta y no sabemos cuándo es seguro suspender el tratamiento de esa forma.

Cuando uso la frase “los pacientes no pueden tolerar”, no quiero dar a entender de ninguna manera que se trate de algo que los pacientes puedan elegir tolerar. Si bien el ibrutinib ha permitido que los pacientes que no podían someterse a quimioterapia tuvieran acceso a un tratamiento que toleran mucho mejor, los efectos secundarios del ibrutinib son muy reales. Parte de lo que todos nosotros estamos tratando de entender es que, como todo lo demás que observamos en la leucemia linfocítica crónica, esto es algo que puede variar de persona a persona. ¿Por qué una persona puede no presentar casi ningún efecto secundario y sentir que está mejorando, mientras que otro paciente con buen estado físico, saludable y joven presenta muchos de los efectos secundarios que en verdad son intolerables? Ese es un caso en el que la medicina les falla, y no implica que se hayan negado a sobrellevar los efectos secundarios para poder tolerar el medicamento.

En cuanto a la mejoría en sus conteos de células sanguíneas, depende en cierta medida de cuáles son los conteos a los que usted se refiere y de cuánto tiempo pasó desde que empezó a tomar ibrutinib, porque en los primeros 3 meses el ibrutinib causa un aumento del conteo de glóbulos blancos. Así que, si esta pregunta se refiere al conteo de glóbulos blancos, a veces, cuando un paciente deja de tomar el ibrutinib (si esto ocurre en la fase inicial, cuando el medicamento trata de expulsar a las células hacia la sangre y hay un aumento del conteo de glóbulos blancos), con frecuencia observo en los pacientes (durante ese período inicial) que el conteo de glóbulos blancos de nuevo disminuye, porque básicamente las células de la enfermedad vuelven a los ganglios linfáticos desde la sangre. Entonces, cuando digo que el ibrutinib aumenta el conteo de glóbulos blancos, no me refiero a que se produzcan más células leucémicas, sino simplemente a que las células se desplazan de un lugar a otro.

También hemos tenido pacientes que lo toman durante períodos más prolongados y, por ejemplo (si tenían muchas células de la enfermedad en la sangre, en la médula ósea o en otros lugares y quizá no habían tenido tratamiento previo), esas células son eliminadas y quizá la leucemia linfocítica crónica no prolifera de nuevo tan rápido. Así pues, podría haber una razón (aunque yo ciertamente no presiono a los pacientes a menos que sean sintomáticos) para iniciar el tratamiento de inmediato. Algunos pacientes pueden tener un período de descanso entre los tratamientos.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operadora:

La siguiente pregunta es de Rebecca, desde Florida. Puede hacer su pregunta.

Rebecca:

Hola, muchas gracias por aceptar mi pregunta. Hago esta pregunta a nombre de mi madre, que tiene la delección 11q, así que tiene linfadenopatía. Pero se siente muy bien, gracias a Dios, y le va muy bien y está bajo observación. El médico dijo que ella tiene agrandamiento del bazo. Entonces nuestra pregunta es esta: Sin que tenga sudores nocturnos o nada de eso, sino con agrandamiento de los ganglios linfáticos y del bazo, ¿podría continuar con seguimiento médico solo, o usted sugeriría que comenzara el tratamiento?

Dra. Danielle Brander:

Gracias por su pregunta. Quiero responder con dos comentarios, uno de los cuales es una respuesta directa a su pregunta y el otro que surge a partir de su pregunta, y simplemente de tener esperanza para el futuro.

En primer lugar, quiero aclarar lo que queremos decir al mencionar que hay agrandamiento del bazo, porque el tamaño normal del bazo determinado mediante estudios de tomografía computarizada (CAT scans, en inglés), el cual se mide de la parte superior a la inferior, puede variar de un centro médico a otro, según sea lo que cada centro considere como normal. En el centro en el que trabajo, por ejemplo, una medida de 13 centímetros (todo lo medimos en centímetros) desde la parte superior hasta la inferior se considera como la longitud máxima antes de que lo clasifiquemos como un agrandamiento. Pero, como pueden imaginar, cada persona es diferente, así que el tamaño del bazo varía según se trate de un hombre o de una mujer, y en realidad varía también según la raza y otros factores. Así que, si se realiza un examen, palpar un agrandamiento del bazo es distinto de tener una clasificación de agrandamiento del bazo conforme a una tomografía computarizada. Yo diría que a la gran mayoría de mis pacientes (o por lo menos a muchos de ellos) se les practican dichos estudios por una u otra razón, ya sea por tener un bazo prominente o uno agrandado.

De modo similar, el médico puede palpar los ganglios linfáticos durante un examen físico, o bien puede examinarlos mediante tomografía computarizada. El ganglio linfático se clasifica como prominente si es mayor de 0.8 cm, y agrandado

si es mayor de 1.5 cm. Sin embargo, si no es sintomático, el tamaño en sí mismo por lo general no determina la necesidad de tratamiento, a menos que se trate de tamaños sumamente grandes.

Así pues, lo que yo aclararía en el caso de su madre es si la determinación de agrandamiento se basó en pruebas de imagenología o en un examen físico. Mi regla general (tal como lo estipulan las pautas del iwCLL relativas al bazo) es una medida de más de 6 cm por debajo de las costillas.

La segunda parte de mi respuesta trata sobre la deleción 11q, que históricamente se consideraba de mayor riesgo, junto con la deleción 17p, porque no respondía muy bien a la quimioterapia, y las respuestas al tratamiento tendían a ser más breves. Pero tan solo hace unos cuantos meses, y hace unas cuantas semanas, algunos oncólogos que dirigen ensayos clínicos para la evaluación de pacientes bajo tratamiento con ibrutinib informaron que la deleción 11q ya no era un marcador del fracaso de la respuesta ni de la duración de la respuesta al tratamiento. De nuevo, esto destaca que esta deleción no cambiaría la decisión con respecto a si hay que empezar de inmediato el tratamiento o no, sino que más bien tenemos la esperanza de que, en el caso de algunos de estos marcadores que antes eran adversos, eso se debe a que fue la era de medicamentos dirigidos que actuaban de manera diferente, y pues ahora con los nuevos medicamentos observaremos diferentes respuestas a los tratamientos.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por Internet. La pregunta de Michael es esta: Usted dijo que la edad puede afectar qué tan bien responde un paciente al tratamiento. ¿También afecta la manera en que la propia enfermedad progresa en el cuerpo?

Dra. Danielle Brander:

Esa es una pregunta excelente. Se han llevado a cabo estudios que en realidad evaluaron la situación opuesta, es decir, la percepción de que quizá la leucemia linfocítica crónica diagnosticada en personas más jóvenes progresara con mayor rapidez. Pero hasta ahora no se ha encontrado ninguna evidencia concreta que muestre que las tasas de progresión difieran. En el pasado, quizá parte de la razón por la que los pacientes de edad avanzada no tenían resultados tan buenos era que teníamos que reducir la dosis del tratamiento o bien omitir parte del tratamiento completamente, debido a que con la edad nuestros riñones ya no funcionan igual de bien, y por lo tanto el tratamiento tenía que manejarse de manera diferente.

Considero que, a medida que haya avances, la diferencia consistirá en que —si es que determinamos cómo mejorar las formas de administrar estos medicamentos, o tal vez cuando podamos utilizar los medicamentos de última generación (de los cuales no tuve oportunidad de hablar, por ejemplo, el acalabrutinib frente al ibrutinib) — la edad se volverá menos problemática en cuanto a la capacidad de tolerar y recibir el mejor tratamiento.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operadora:

Gracias. La siguiente pregunta es de Barry, desde California. Puede hacer su pregunta.

Barry:

Sí, gracias. He estado tomando ibrutinib durante más o menos 9 meses y me está funcionando bien, pero mi conteo de plaquetas es bastante bajo. Quiero saber si hay algún tratamiento eficaz para aumentar la cantidad de plaquetas. Mis médicos han tratado algunas cosas, pero quise preguntar de manera general.

Dra. Danielle Brander:

Gracias por su pregunta. A fin de responder en términos generales, hablaré de un par de categorías de conteos bajos de plaquetas.

Un conteo normal de plaquetas es de alrededor de 150,000. Los que consideramos bajos, con respecto al tratamiento, son inferiores a 100,000. Sin embargo, en los pacientes que ya han recibido tratamientos previos para la leucemia linfocítica crónica es posible que el conteo de plaquetas nunca se normalice, porque ciertas quimioterapias pueden disminuir la cantidad de plaquetas por tiempo indefinido.

Cuando hablamos de una cantidad de plaquetas que constituye un factor de riesgo (en general el riesgo de sangrado, que a veces requiere tratamiento con transfusiones), nos referimos a niveles extremadamente bajos, por ejemplo, inferiores a 10,000. Con el ibrutinib espero que el conteo de plaquetas se mantenga un poco más alto, dado que el ibrutinib es en cierto modo similar a la aspirina y puede interferir con la forma en la que las plaquetas se agregan.

Pero el ibrutinib, aunque no es parecido a los medicamentos quimioterapéuticos, puede disminuir mucho los conteos de plaquetas. Todo paciente que se haya sometido a quimioterapia sabe que con cada ciclo, a veces el conteo de plaquetas puede disminuir mucho. El ibrutinib por lo general no lo reduce mucho, pero un efecto del medicamento es que lo disminuye un poco y hace que queda, por ejemplo, en el rango de 70 u 80 o 90 mil.

A diferencia de lo que ocurre con la cantidad insuficiente de glóbulos rojos o de la baja concentración de hemoglobina, cuando se puede buscar deficiencias —es decir, deficiencias alimenticias o de otro tipo—, en realidad no existen ningún tipo de suplemento oral que ayude a aumentar la cantidad de plaquetas. Hay medicamentos que pueden estimular la producción de plaquetas, pero en general se reservan para casos extremos en los que los niveles de plaquetas son realmente bajos, como los que acaba de mencionar.

Así que, para dar una respuesta directa a la pregunta, yo diría que en realidad no hay nada que un paciente pueda hacer para tratar de aumentar el nivel de plaquetas. Pero trataría de ponerlo en perspectiva, dependiendo del conteo de plaquetas que tenga cuando le digan que es bajo, pues un nivel que sea un poco bajo sí puede tolerarse.

Lo último que quiero mencionar es que, en la mayoría de los casos extremos, a veces el sistema inmunitario de los pacientes con leucemia linfocítica crónica puede reducir su propia cantidad de plaquetas hasta alcanzar niveles verdaderamente bajos. Para tratar ese tema necesitaría dar otra plática completa, porque en esos casos lo que intentamos es tratar selectivamente al sistema inmunitario con agentes tales como esteroides o rituximab, y eso constituiría algo fuera de lo normal.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. La siguiente pregunta viene de nuestra audiencia por Internet. Nancy pregunta: ¿Qué opina de los dos ensayos clínicos que arrojaron resultados prometedores? En el primero se usó extracto de té verde, en la Mayo Clinic, y en el segundo se usó un régimen terapéutico de curcumina, cúrcuma y Bioperine (piperina), seguido por un régimen de colesteciferol.

Dra. Danielle Brander:

En general, creo que estamos dispuestos a considerar los posibles beneficios de los suplementos, ya sean té verde o cúrcuma u otras cosas. Hasta ahora se han estudiado y evaluado principalmente en el contexto de tratar de retrasar la progresión de la enfermedad.

En el estudio con té verde, que fue dirigido por el Dr. Shanafelt en la Mayo Clinic, se evaluó una formulación particular de té verde administrada dos veces al día. El estudio se limitó principalmente a pacientes que se encontraban en esas etapas iniciales según el sistema de Rai, cuya enfermedad no estaba progresando con claridad y por lo demás aún no requería tratamiento. La mayoría de los pacientes, en general, toleraron bastante bien el tratamiento. Sin embargo, cualquier suplemento puede interactuar con otros medicamentos. En casos raros pueden causar anomalías en las pruebas funcionales hepáticas o incluso insuficiencia hepática. También he observado sarpullidos. Entonces, como ya mencioné, he observado que presentan interacciones con otros medicamentos.

En el caso de los pacientes que se encuentran en la fase más temprana de la enfermedad y quieren conocer los riesgos, yo diría que, con base en el estudio, deben asegurarse de que la etiqueta del suplemento diga que está descafeinado. El ensayo clínico evaluó la administración de un par de comprimidos del suplemento dos veces al día. Si hubiese tan solo un poco de cafeína en ellos, los efectos secundarios podrían ser los correspondientes a los de las concentraciones altas de cafeína. Además, como ya mencioné, el paciente debe asegurarse de hablar al respecto con su médico o farmacéutico, porque estos productos pueden interactuar con otros medicamentos. Así pues, en conclusión, esperamos que estos suplementos se estudien en más ensayos clínicos para que podamos tener más información. Pero si decide tomarlos (y esto lo menciono cuando hablo con mis pacientes al respecto), queremos que los pacientes los tomen de la manera más segura posible, con vigilancia de sus resultados de las pruebas de laboratorio, para estar seguros de que no estén tomando algún medicamento que interactúa con los suplementos de forma adversa. En el caso de los pacientes que están comenzando el tratamiento, por lo general mi consejo es que no tomen estos suplementos, pues existen interacciones conocidas y existe la posibilidad de que causen daño.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operadora:

Gracias. La siguiente pregunta es de David, desde Washington. Puede hacer su pregunta.

David:

Gracias. Después de que me fallaron tres ciclos de bendamustina y Rituxan®, ¿el siguiente tratamiento más adecuado es el de ibrutinib? También tengo una pregunta sobre las tasas de bioabsorción. ¿Por qué dicen las publicaciones médicas, con respecto al ibrutinib, que debería de dejar de beber jugo de uva debido a que aumenta la tasa de bioabsorción? ¿Esto no sugiere que simplemente deberíamos reducir la dosis de ibrutinib y consumir jugo de uva para aumentar la eficacia?

Dra. Danielle Brander:

Son preguntas muy buenas y tengo respuestas para ambas. Primero, en cuanto a la ineficacia de las opciones de tratamiento con quimioterapia, yo diría en general que si no se evaluaron los marcadores antes de este ciclo de tratamiento... No estoy segura de que este sea su primer tratamiento o si ya haya recibido tratamiento antes. Pero ciertamente las pruebas de FISH y las de detección de TP53 deben realizarse para estar seguro de que no haya cambios en los marcadores acerca de los que ya conocía antes. Porque eso indicaría —dependiendo de la situación en la que se encuentre con respecto a los marcadores— los riesgos que usted corre y la probabilidad de que el ibrutinib sea eficaz a largo plazo. Esto serviría para determinar si debería considerar las opciones de ensayos clínicos. A veces también puede dar lugar a una discusión, en su caso particular, sobre el ibrutinib frente a la opción de venetoclax. Pero se trata de una decisión sumamente individualizada en este momento. El venetoclax acaba de ser aprobado en los EE. UU. para el tratamiento de pacientes con deleción 17p que han recibido tratamiento previo para la leucemia linfocítica crónica. Pero en el caso de los pacientes que atiendo que incluso tienen la deleción 17p, es una decisión que en realidad se basa en su perfil de riesgos, porque depende de si presentan mayor agrandamiento de los ganglios linfáticos en comparación con la afectación de la médula ósea, o viceversa, porque estos son factores que modifican los riesgos de ambos tratamientos, así como las posibilidades de la respuesta al tratamiento. Pero, en general, diría que si la combinación bendamustina-rituximab no resulta eficaz, habría que repetir los análisis de marcadores y considerar la aplicación de un tratamiento que no sea quimioterapia, cualquiera que sea la opción adecuada para su caso.

Con respecto a la absorción, la razón por la que no se recomienda el consumo de jugo de uva, de fruta estrella ni de naranja agria (que, por cierto, son las naranjas más comunes en muchas mermeladas de naranja) es que, debido a sus efectos sobre la bioabsorción, no hay manera de mantener la uniformidad de los niveles del medicamento. Aumentar los niveles del medicamento en la sangre no significa simplemente que este sea más eficaz contra la enfermedad; significa que también puede aumentar la toxicidad del medicamento. Cuando el ibrutinib bloquea por completo a su objetivo, que es BTK, aumentar ese nivel en realidad no presenta ningún beneficio potencial. Por lo tanto, esas recomendaciones sobre los alimentos que pueden aumentar la bioabsorción sirven para que el paciente no tenga niveles variables del medicamento, y en particular para que no tenga niveles altos.

También añadiría que ocurre la misma situación con ciertos otros medicamentos, y esto es algo crucial en el caso de los pacientes que toman ibrutinib. Si el médico le receta ciertos antibióticos, o en particular ciertos antimicóticos, es importante que hable al respecto con su médico. Los niveles más altos del medicamento quizá no le beneficien en nada. El medicamento podría ya estar bloqueando todo lo que puede bloquear en las células leucémicas y por lo tanto solo estaría aumentando el riesgo de manifestar una toxicidad no prevista.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. La última pregunta es de Buck y Karen. Ambos preguntan acerca de la neuropatía. Buck pregunta: ¿Es la leucemia linfocítica crónica o la quimioterapia que causa neuropatía? Y Karen pregunta: ¿Que puede hacerse con respecto a la neuropatía?

Dra. Danielle Brander:

Hay ciertas quimioterapias que pueden causar neuropatía en pacientes con leucemia linfocítica crónica. La neuropatía puede implicar muchas cosas diferentes. Lo que buscamos son los aspectos comunes, por ejemplo, una diabetes o un trastorno de la tiroides incipientes o sin diagnóstico, o bien practicamos todas las demás pruebas que podamos llevar a cabo. Así que, ciertamente no le diría a alguno de mis pacientes que la neuropatía se debe a la enfermedad o a la

quimioterapia, a menos que no tuviese la afección y entonces la presentara tras recibir un cierto medicamento quimioterapéutico o tratamiento contra el linfoma que se sepa que causa neuropatía. En vez de ello, trataría de colaborar en la mayor medida posible con un neurólogo (o algún otro especialista que pueda ayudar, tras someter las muestras a las pruebas básicas de laboratorio) para diagnosticar el tipo de neuropatía y a partir de ahí tratar de establecer un tratamiento selectivo. A veces el tratamiento para la neuropatía en realidad consiste en identificar los medicamentos adecuados que sirvan para aliviar el dolor neuropático. Sin embargo, si finalmente hay una causa subyacente que pueda detectarse en las pruebas de laboratorio, lo mejor es tratar esa causa subyacente.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Buck y Karen, por sus preguntas, que fueron las últimas de hoy. Por supuesto, quiero agradecer mucho a la Dra. Brander por su continua dedicación a los pacientes.

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)



SUPPORT RESOURCES

- **Online chats:** Online moderated chat forums: www.LLS.org/chat
- **What to ask:** Questions to ask your treatment team: www.LLS.org/whattoask
- **Free education materials:** www.LLS.org/booklets
- **Past CLL education programs:** www.LLS.org/programs
- **For information on leukemia:** www.LLS.org/leukemia
- **Information Resource Center:** Speak one-on-one with an Information Specialist who can assist you through cancer treatment, financial, and social challenges.
 - **E-MAIL:** infocenter@LLS.org
 - **TOLL-FREE PHONE:** (800) 955-4572

Wednesday, July 12, 2017

Diapositiva 85. Recursos de apoyo

Esperamos que la información de esta presentación los ayude, a ustedes y a sus familiares, en los próximos pasos.

Este programa recibió el apoyo de AbbVie, Genentech, Biogen, Gilead, Pharmacyclics y Janssen, y el de una beca educativa de Teva Pharmaceuticals.

Si tienen alguna pregunta, comuníquense con un Especialista en Información de LLS al 1-800-955-4572 (de 9 a.m. a 9 p.m., hora del este) o por correo electrónico a infocenter@LLS.org. Los Especialistas en Información están disponibles para responder a sus preguntas sobre las opciones de tratamiento, incluidos los ensayos clínicos, y a otras preguntas que pudieran tener sobre los servicios de apoyo, entre ellos la asistencia económica para el tratamiento. Se ofrecen servicios de interpretación a pedido. También pueden visitar nuestro sitio web en www.LLS.org (en español: www.LLS.org/espanol).

Dra. Brander, gracias nuevamente por brindarnos su tiempo el día de hoy. Y, en nombre de LLS, gracias a todos ustedes por acompañarnos. Les deseamos lo mejor. Adiós.