

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

Diapositiva 1: Bienvenida y presentaciones

Moderador

Buenas tardes y bienvenidos a la presentación "La leucemia linfoblástica aguda: El diagnóstico y tratamiento para adultos" un programa educativo gratis ofrecido por teléfono e Internet. A nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, les damos una calurosa bienvenida. Agradecemos especialmente al Dr. Dan Douer por el tiempo y la experiencia que nos brindará hoy.

Tenemos más de 500 participantes en todo Estados Unidos y en varios países de todo el mundo, entre ellos, Barbados, Canadá, China, Guatemala, Noruega y Perú.

Queremos reconocer y agradecer a Amgen Oncology por su patrocinio de este programa educativo para pacientes. La educación continuada está auspiciada por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma.

Estamos grabando en audio y transcribiendo este programa para publicarlo luego en el sitio web en www.LLS.org/programas. Eso da la oportunidad de leer o escuchar de nuevo el programa de hoy.

Diapositiva 2: Dan Douer, MD

Moderador

Ahora, me complace presentar al Dr. Dan Douer, médico especialista en el Servicio de Leucemia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York. A nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, le damos las gracias por ofrecer voluntariamente su tiempo y experiencia. Dr. Douer, tengo el privilegio de darle la palabra en el programa de hoy.

Diapositiva 3: Temas sobre la leucemia linfoblástica aguda

Dr. Dan Douer

Gracias, saludos a todos.

Estaré hablando de varios temas relacionados con la leucemia linfoblástica aguda, cómo la diagnosticamos y evaluamos sus riesgos, y con base en la evaluación de riesgo, cómo ideamos los planes de tratamiento y recomendamos las opciones. Vamos a ver el papel que desempeñan los ensayos clínicos y los avances logrados en el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

**Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014**

Un punto muy importante que trato al final de la presentación es la comunicación entre pacientes y profesionales médicos, que es particularmente importante para manejar esta enfermedad.

A grandes rasgos, existen dos formas distintas de leucemia aguda. La leucemia mieloide aguda, que pueden ver a la derecha, es mayormente una enfermedad que padecen los adultos. La otra forma es la leucemia linfoblástica aguda, al lado izquierdo, que se presenta principalmente en niños, aunque más del 40 por ciento de los pacientes son adultos de más de 20 años de edad. Esta presentación se trata exclusivamente de la leucemia linfoblástica aguda.

Diapositiva 4: Epidemiología: Incidencia por edad, por población de 100,000 personas

Dr. Dan Douer

La leucemia linfoblástica aguda no es una enfermedad muy común. Solo se diagnostica en 6,300 pacientes al año en este país. Es un poquito más común en pacientes de raza hispana. Es el cáncer más común en los niños, aunque es un cáncer poco común en los adultos. La leucemia linfoblástica aguda pediátrica es el cáncer más curable que hay.

Diapositiva 5: La leucemia linfoblástica aguda no es solo una enfermedad pediátrica: Grupos etarios de tratamiento

Dr. Dan Douer

La leucemia linfoblástica aguda no es solo una enfermedad pediátrica. Históricamente, los pacientes se clasifican por edad. Hay niños, que constituyen alrededor del 60 por ciento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, y el límite superior de la edad varía de un país a otro o de una institución a otra, pero generalmente llega a la edad de la pubertad o a la edad de 21 años. Y luego está la edad de los adultos, y además hay pacientes que son adultos mayores de más de 60 años.

Hace poco se identificó un grupo nuevo llamado ñadolescentes y adultos jóvenesò cuyo límite superior de edad es de 39 años, e incluye adolescentes y adultos jóvenes de entre 15 y 39 años de edad.

Algunos pacientes son tratados por pediatras; hay un grupo al que tratan tanto pediatras como médicos que tratan a adultos, y a medida que avanzamos hacia la edad adulta, los pacientes son tratados por médicos que tratan a adultos.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

Diapositiva 6: Supervivencia por edad en el momento del diagnóstico: Intervalos de 2 años de edad, 2000-2007, SEER17

Dr. Dan Douer

Uno de los hallazgos más importantes en la leucemia linfoblástica aguda es la alta tasa de curación en los niños. Sin embargo, en la adolescencia, alrededor de los 15 años, hay una reducción en la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda a una tasa del 40 por ciento o menos. De manera que esta diapositiva es importante, porque la pregunta es: ¿Por qué esa reducción? Hablaremos más de ello.

Diapositiva 7: Características clínicas de la leucemia aguda (I)

Dr. Dan Douer

Pero antes, unas palabras sobre la leucemia aguda, en general, que también se aplican a la leucemia linfoblástica aguda. La mayoría de los pacientes presentan una enfermedad aguda. Puesto que la leucemia es una enfermedad que afecta la médula ósea, y se origina en la médula ósea, los síntomas se relacionan con la incapacidad de producir glóbulos sanguíneos.

La falta de glóbulos rojos causa anemia, debilidad y cansancio; el bajo conteo de plaquetas puede causar sangrado; y el bajo conteo de neutrófilos causa infecciones. Con el tiempo, las células de la leucemia salen de la médula ósea a la sangre, aumentando así la cantidad de glóbulos blancos en la sangre.

El diagnóstico se puede hacer en la sangre, pero siempre hacemos las pruebas de la médula ósea, donde vemos esas células leucémicas a las que llamamos blastocitos. La médula ósea normal está deprimida o no es detectable.

Diapositiva 8: Características clínicas de la leucemia aguda (II)

Dr. Dan Douer

Algunos pacientes pueden tener la enfermedad fuera de la médula ósea, más comúnmente en el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos, así como en otros tejidos no hemáticos, particularmente en el sistema nervioso central, pero también en otros órganos.

Diapositiva 9: Evaluación diagnóstica de la leucemia aguda

Dr. Dan Douer

Cuando tenemos un paciente con leucemia aguda, primero tenemos que diferenciar entre la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica aguda. Hacemos un

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

hemograma y miramos las células leucémicas y la bioquímica sanguínea, pero las pruebas diagnósticas más importantes son comprobar los blastocitos mediante la inmunofenotipificación, la citogenética y la genética molecular.

Diapositiva 10: Pruebas diagnósticas

Dr. Dan Douer

La primera prueba es la inmunofenotipificación. Hay varios marcadores celulares en las células leucémicas que pueden distinguir la leucemia mieloide aguda, como pueden ver por los marcadores monocíclicos mieloides. Y luego, a la mitad de la diapositiva, en amarillo, están los marcadores que caracterizan la leucemia linfoblástica aguda. A veces no es tan fácil, y hay casos muy poco comunes que son una combinación de mieloide y linfoide, pero de esos no vamos a hablar.

Dentro de la leucemia linfoblástica aguda, dividimos a los pacientes en leucemia linfoblástica aguda de células pre-B, que constituyen la mayoría, y leucemia linfoblástica aguda de células T, con características especiales, como pueden ver aquí.

Diapositiva 11: Leucemia linfoblástica aguda de células T: 25% de todos los casos de leucemia linfoblástica aguda en adultos

Dr. Dan Douer

La leucemia linfoblástica aguda de células T representa aproximadamente el 25 por ciento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. Sucede sobre todo en adultos jóvenes, por lo general entre las edades de 20 y 50 años. Muchos pacientes presentan una masa grande mediastínica (en el pecho), y la médula ósea puede estar afectada o no.

Es importante comprender esto, porque en mi experiencia, casi todos los pacientes tienen una masa mediastínica. Y si no se ve la enfermedad en la sangre ni en la médula ósea, el diagnóstico se hace mediante biopsia de la masa. En algunos pacientes, esa masa es muy grande, causa derrame pleural o pericárdico, o a veces, obstrucciones de las venas. La leucemia linfoblástica aguda de células T es más a menudo una emergencia. Pero en realidad, responde muy bien al tratamiento, y la masa y los síntomas asociados con ella desaparecen rápidamente. La leucemia linfoblástica aguda de células T tiene un pronóstico un poquito mejor que la pre-B. También tiene una tasa más alta de recaída en el sistema nervioso central, y más adelante hablaremos de cómo prevenirla.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Diapositiva 12: Leucemia linfoblástica aguda: cariotipo y resultado

Dr. Dan Douer

La siguiente herramienta para evaluar la leucemia linfoblástica aguda es la citogenética: el análisis de los cromosomas de las células leucémicas (no examinamos las células normales). Algunas anomalías cromosómicas implican un pronóstico favorable, y otras son desfavorables, como se puede ver en la lista.

La anomalía cromosómica más común en adultos es la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia; hablaremos de este subtipo de leucemia linfoblástica aguda más adelante en esta presentación. Ahora bien, la anomalía cromosómica más desfavorable es la traslocación entre los cromosomas 4 y 11.

Diapositiva 13: Otros indicadores de un pronóstico desfavorable

Dr. Dan Douer

Otros indicadores más generales que usamos: a mayor edad, menor supervivencia; un conteo más alto de glóbulos blancos en el momento del diagnóstico es un signo desfavorable: más de 30,000 para la leucemia linfoblástica aguda pre-B y 100,000 para la de células T (aunque estos son límites arbitrarios).

Los niños responden muy rápido, en unas dos semanas. En los adultos, los que responden hacia las cuatro semanas tienen un mejor resultado que los que responden solo después de ocho semanas.

También usamos técnicas muy sensibles para detectar lo que llamamos "enfermedad residual mínima" lo que implica una enfermedad que no podemos ver al microscopio. Si hay enfermedad residual mínima al final de las cuatro u ocho semanas, por lo general es un indicador de un resultado desfavorable. Se usan estas técnicas de manera rutinaria en niños, pero se están empezando a usar en adultos también.

Diapositiva 14: Específicas anomalías genéticas recurrentes

Dr. Dan Douer

Existe información más reciente sobre el hallazgo de información relacionada con las anomalías genéticas recurrentes. Hay muchas, algunas relacionadas con las células pre-B y otras, con las células T. La lista simplemente le da una idea, puesto que esto será un avance importante en el campo. La información procede principalmente de niños y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda, pero pronto habrá datos sobre adultos mayores.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

**Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014**

Probablemente comenzaremos a estratificar pacientes a diferentes tratamientos usando estas anomalías genéticas. Debo hacer hincapié en el hecho de que todavía no se usan clínicamente de manera rutinaria, sino que todavía están en investigación.

Diapositiva 15: Elementos del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda

Dr. Dan Douer

Hay cuatro elementos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Primero, la inducción, con la meta de lograr una remisión total en aproximadamente un mes. Luego, la consolidación, que implica varios ciclos de una quimioterapia bastante intensiva durante meses, y luego, dos o tres años de quimioterapia ligera, que se llama mantenimiento.

Además, la leucemia linfoblástica aguda conlleva un riesgo alto de recaída en el sistema nervioso central. Si no la prevenimos, la mitad de los pacientes sufre una recaída en esta área. Por lo tanto, es necesaria la profilaxis del sistema nervioso central, comenzando muy temprano, siguiendo durante la consolidación y ahora incluso en la etapa de mantenimiento. En un momento hablaré de la profilaxis del sistema nervioso central.

Diapositiva 16: Desafíos para establecer el tratamiento de vanguardia

Dr. Dan Douer

Uno de los desafíos que tiene el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda es establecer un estándar acordado de atención, o el tratamiento de vanguardia. Hay varias razones para ello. En primer lugar, existe una amplia variación según la edad, como les mostré antes, y es probable que los pacientes de diferentes edades sean tratados de manera distinta. En segundo lugar, tenemos múltiples regímenes quimioterapéuticos mediante pocos ensayos comparables, o sea que es difícil seleccionar. En tercer lugar, hay incertidumbre en lo que respecta al papel que desempeña el trasplante de médula ósea o el alotrasplante. Hablaremos de eso después.

Y también hablaremos de los nuevos regímenes terapéuticos. Y por lo tanto, las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer que usan los médicos solo enumeran una serie de regímenes y permiten al médico elegir su preferido, u optar por la inscripción en un ensayo clínico.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

Diapositiva 17: Aspectos fundamentales de los protocolos para la leucemia linfoblástica aguda en adultos

Dr. Dan Douer

¿Qué regímenes terapéuticos se usan en la leucemia linfoblástica aguda? Como ya he dicho, hay muchas formas de tratarla y todas incluyen mantenimiento y profilaxis del sistema nervioso central, y se pueden dividir en dos modelos generales.

Un modelo de tratamiento es el de Berlín-Frankfurt-Münster o sus variantes, que ha sido estudiado por grupos grandes en este país y en Europa. Se ha derivado de niños.

Dr. Dan Douer

El otro enfoque es un régimen terapéutico llamado hiper-CVAD. Fue desarrollado en el centro oncológico M.D. Anderson y mayormente en esta institución. Es el régimen terapéutico que se usa más comúnmente en adultos en este país, especialmente en la comunidad, probablemente porque es más simple; pero mucho menos en Europa.

El régimen terapéutico hiper-CVAD tiene algunas desventajas. El paciente tiene que estar hospitalizado por unos cuantos días para recibir cada ciclo de tratamiento. Es más mielodepresor. Y no se puede administrar la asparaginasa, un fármaco incluido en el modelo Berlín-Frankfurt-Münster, el cual creemos que es muy importante. No obstante, el resultado de estos dos modelos es similar.

Diapositiva 18: Leucemia linfoblástica aguda en adultos: recientes ensayos clínicos grandes de primera línea

Dr. Dan Douer

Para fines de ilustración, pueden ver una lista de varios regímenes terapéuticos. Los nombres de los regímenes terapéuticos aparecen en el lado izquierdo. A pesar de los diferentes enfoques, muchos se basan en el modelo Berlín-Frankfurt-Münster, pero también se puede ver el régimen terapéutico hiper-CVAD. La tasa de remisión total es alta, aproximadamente del 90 por ciento. Es incluso más alta que en la leucemia mieloide aguda. Pero con todos estos regímenes terapéuticos, el resultado global es de 40 a 45 por ciento, lo cual no es satisfactorio.

Diapositiva 19: Profilaxis del sistema nervioso central

Dr. Dan Douer

Haré un breve comentario sobre la profilaxis del sistema nervioso central, que es obligatoria. Usamos una pequeña dosis de metotrexato administrado por vía intratecal (dentro del líquido cefalorraquídeo) para unas 12 a 16 inyecciones a lo largo de los tratamientos. Además, usamos metotrexato sistémico en dosis alta que penetra en el

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

sistema nervioso central. Si usamos los primeros dos enfoques, casi hemos dejado de usar la radioterapia en el cerebro.

Diapositiva 20: Supervivencia a 5 años de pacientes con leucemia linfoblástica aguda por grupos etarios principales: 1980-1984 a 2000-2004

Dr. Dan Douer

Esta diapositiva epidemiológica muestra que aunque el resultado es mejor mientras menor sea la edad, destaca que en los adultos de todas las edades, el resultado no ha mejorado con los años; de hecho, es posible que haya empeorado ligeramente entre los años 2000 y 2004.

Diapositiva 21: Leucemia linfoblástica aguda en adultos: supervivencia en la primera recaída

Dr. Dan Douer

Cuando los pacientes sufren una recaída, el resultado es muy desfavorable, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico, a la izquierda de la diapositiva, o el tipo de tratamiento. La supervivencia en general a largo plazo en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída es menos del 10 por ciento. De manera que uno realmente desea lograr una tasa de curación más alta en el tratamiento de primera línea, porque si hay recaída, es muy difícil de tratar.

Diapositiva 22: Estrategias para mejorar el resultado de la leucemia linfoblástica aguda en adultos

Dr. Dan Douer

¿Cómo podemos mejorar el resultado que les he mostrado? ¿Cuáles estrategias podemos usar? Un enfoque puede ser el alotrasplante de médula ósea (de un donante). Otro enfoque es aprender de los pediatras y tratar con lo que llamamos regímenes terapéuticos inspirados por tratamientos pediátricos lo cual explicaré más tarde.

Un tercer enfoque es identificar subtipos especiales para diferentes tratamientos. Aquí es donde el análisis molecular resulta útil. El mejor ejemplo son los pacientes que tienen leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia positivo, o $\text{t}(9;22)(\text{p}23;\text{q}34)$, que ahora tratamos de una forma completamente distinta, de lo cual hablaré por separado, y por último, nuevos fármacos.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

Diapositiva 23: Trasplante de médula ósea: recomendaciones del Centro para la Investigación Internacional de Trasplantes de Sangre y Médula Ósea (CIBMTR, por sus siglas en inglés)

Dr. Dan Douer

En primer lugar tenemos el tema del trasplante de médula ósea. Las recomendaciones estándares son el alotrasplante para pacientes de alto riesgo en la primera remisión, aunque existen varias formas de definir a los pacientes de alto riesgo, o a todos los pacientes en segunda remisión y remisiones posteriores. Cuando los pacientes sufren una recaída y luego entran en una remisión completa, la única cura posible es el alotrasplante. El papel que desempeña en los pacientes adultos de riesgo estándar es menos claro, pero a menudo no se recomienda.

Diapositiva 24: Alotrasplante de células madre: ensayo de MRC/ECOG UKALLXII/E2993 sobre la leucemia linfoblástica aguda sin cromosoma Philadelphia

Dr. Dan Douer

Sin embargo, un estudio muy amplio llevado a cabo a través de la colaboración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este en los Estados Unidos y el Consejo de Investigación Médica en el Reino Unido mostró, en los pacientes de alto riesgo, que no había diferencia si recibían o no un trasplante, mientras que en los pacientes de riesgo estándar hubo un pequeño beneficio para los pacientes que sí recibían un trasplante; como pueden ver, 52 por ciento frente a 62 por ciento, que se destaca en rojo.

La razón principal del fracaso del trasplante se trata de las complicaciones del procedimiento, aunque menos hoy en día, pero todavía hay mortalidad asociada con el trasplante. Sería preferible encontrar maneras de obtener los mismos resultados sin trasplante en los pacientes de riesgo estándar. Recuerden este número, 62 por ciento con trasplante, porque volveremos a verlo más tarde. El autotrasplante no desempeña ningún papel.

Diapositiva 25: Comparación del resultado de la leucemia linfoblástica aguda en adultos y niños

Dr. Dan Douer

El segundo enfoque es el régimen terapéutico inspirado por tratamientos pediátricos. En los adultos, la supervivencia sin leucemia es de aproximadamente un 40 por ciento, comparado con un resultado mucho mejor de curación de un 80 por ciento de los niños con leucemia linfoblástica aguda.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

Diapositiva 26: Supervivencia de 18,772 pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda tratados en ensayos clínicos secuenciales del Grupo de Cáncer Infantil en un período de tres décadas

Dr. Dan Douer

¿Cuál es la razón de esta brecha? En primer lugar, los pediatras han mejorado, con el paso de los años, el resultado de los pacientes, de un 10 por ciento en 1966 a un 80 por ciento desde principios del 2000. Esto se logró mediante una serie de ensayos clínicos, cada uno de los cuales fue diseñado con base en los resultados de ensayos clínicos previos. Con el correr de los años, los tratamientos se han modificado y han mejorado. Algunos de los cambios clave fueron el descubrimiento de la necesidad de hacer profilaxis en el sistema nervioso central y añadir una intensidad retrasada de algunos fármacos, o el aumento de algunos, como la dexametasona. Sin embargo, notarán que toda esta mejoría significativa ha ocurrido sin añadir nuevos fármacos. Esto nunca se ha estudiado de manera sistemática en los adultos.

Diapositiva 27: Adolescentes y adultos jóvenes: comparación retrospectiva de protocolos pediátricos y protocolos para adultos

Dr. Dan Douer

En segundo lugar, como pueden ver en esta diapositivaé Que compara el resultado de los pacientes adolescentes con leucemia linfoblástica aguda (entre las edades de 16 a 20 años), que fueron tratados por pediatras con protocolos pediátricosé Con aquéllos que fueron tratados por médicos que tratan a adultos con protocolos para adultos. Los pacientes tenían la misma edad y similares características de la enfermedad. La única diferencia era que un grupo fue tratado por pediatras y el otro, por médicos que tratan a adultos.

En los Estados Unidos, la tasa de curación de los protocolos pediátricos por parte de pediatras es del 63 por ciento, en comparación con el 34 por ciento para los tratados con protocolos para adultos; casi el doble, en el mismo tipo de pacientes. Esto se ha visto en casi todos los países del mundo. De manera que esto ha hecho que la edad, como diferencia entre el tratamiento de los adultos y el de los niños, sea el centro de la conversación.

Diapositiva 28: La edad: un factor complejo del pronóstico

Dr. Dan Douer

La edad es un factor pronóstico más complejo. Debido a su menor edad, los niños tienen mejor citogenética y son más propensos a responder mejor porque tienen una leucemia ñmejorò Además, toleran la quimioterapia mejor que los adultos. No obstante, los adultos jóvenes toleran la quimioterapia igual que los adolescentes.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

También hay diferencias en los tratamientos administrados a los adultos. Son menos intensos en comparación con los protocolos pediátricos. En los adultos, también tenemos un problema de cumplimiento.

En los niños se le puede llamar el factor mamá, por lo general es la madre la que lleva al niño o al adolescente. Los adultos van por cuenta propia y generalmente tienden a cumplir menos con el tratamiento. También, los pediatras siguen más de cerca el plan de tratamiento que los oncólogos que tratan a adultos. O sea que no es únicamente la edad en sí misma, sino que es el tratamiento y la manera como se administra.

Diapositiva 29: Aspectos fundamentales de los enfoques de tratamiento pediátrico

Dr. Dan Douer

El siguiente enfoque para mejorar el resultado en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda es usar principios adaptados de los protocolos pediátricos. Por lo general implican fármacos más intensos y no mielodepresores, lo que significa fármacos que no deprimen la médula ósea, en especial si se usa la asparaginasa, y de eso hablaremos un poquito más. El alotrasplante es solamente para los pacientes de muy, muy alto riesgo.

Quiero decir unas cuantas palabras sobre la asparaginasa, que es el fármaco de quimioterapia activo como monofármaco que se usa únicamente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y casi nunca en otras enfermedades.

Diapositiva 30: Resumen de la actividad de la asparaginasa en la leucemia linfoblástica aguda

Dr. Dan Douer

En los niños, varios ensayos clínicos aleatorizados mostraron que la asparaginasa sola mejoraba el resultado. Cuando los pacientes recibían la misma combinación de quimioterapia, con o sin asparaginasa, los que recibían asparaginasa tenían un mejor resultado.

Está claro que la asparaginasa es un elemento esencial o clave en el tratamiento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda; se incluye en todos los regímenes terapéuticos y se administra por cinco o seis ciclos. Eso significa varios meses de tratamiento. Históricamente, en los adultos, debido a preocupaciones de toxicidad, o bien no se usaba o se administraba por un período corto. Esta es una de las principales diferencias entre los tratamientos en niños y adultos.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Diapositiva 31: Efectos particulares de toxicidad de la asparaginasa

Dr. Dan Douer

La razón por la que había renuencia a usarla en los adultos es que el fármaco tiene efectos secundarios particulares. Los efectos secundarios del fármaco incluyen reacciones alérgicas, pancreatitis, coágulos de sangre, disfunción del hígado, diabetes y algunos problemas neurológicos.

Sin embargo, hemos estado usando la asparaginasa recientemente en adultos con más frecuencia y podemos detectar estos efectos secundarios más temprano y tratarlos. La renuencia que ha existido históricamente para usarla en adultos, especialmente en adultos jóvenes, está disminuyendo.

Diapositiva 32: Intensificación de la asparaginasa: Regímenes terapéuticos pediátricos e “inspirados” por los tratamientos pediátricos

Dr. Dan Douer

Esta próxima diapositiva muestra varios ejemplos de regímenes terapéuticos verdaderamente pediátricos o inspirados por regímenes terapéuticos pediátricos administrados a pacientes adultos. Todos tienen asparaginasa intensificada.

Algunos que son verdaderamente pediátricos, una copia exacta del régimen terapéutico pediátrico, por ejemplo, es el CALGB 10403. CALGB hace referencia al Cancer and Leukemia Group B en español, el Grupo B de Cáncer y Leucemia. Es un estudio nacional que se acaba de cerrar. No sabemos los resultados.

Otros regímenes terapéuticos están inspirados por los tratamientos pediátricos; son similares a los protocolos pediátricos, pero con algunos ajustes para los adultos. Otros estudios se relacionan principalmente con la intensificación de la asparaginasa.

Si miran al lado derecho verán que la supervivencia es mucho más alta, entre el 60 y el 70 por ciento. Este es más o menos el resultado que veríamos con un trasplante. Es más alto que el 40 por ciento con nuestro régimen terapéutico histórico para adultos.

Una pregunta sobre estos tratamientos más intensos es: ¿Cuál es el límite superior de edad? El estudio nacional, CALGB 10403, está limitado a pacientes entre 15 y 39 años de edad. Otros trataron a pacientes hasta los 60 años.

No estamos seguros de cuál es el límite superior de edad en el cual uno puede usar estos tratamientos pediátricos o similares a los pediátricos, pero creemos que está entre los 50 y los 60 años de edad. Para los pacientes mayores de 60 años de edad, no hay tratamiento estándar y la asparaginasa es demasiado tóxica en este grupo etario.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

**Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014**

Este es el enfoque y la dirección que estamos tomando: tratar, especialmente a los adultos jóvenes, con estos protocolos pediátricos. Como ven, los datos preliminares son muy prometedores.

Diapositiva 33: Rama pediátrica aumentada de CCG modificada USC II (BFM)

Dr. Dan Douer

Este es un ejemplo de estos son muy complejos de uno de esos regímenes terapéuticos publicados recientemente. Es muy complicado, tiene múltiples ciclos de tratamiento con muchos fármacos, entre ellos, varias dosis de asparaginasa de acción prolongada llamada asparaginasa pegilada. Un problema que tienen estos regímenes terapéuticos es que son sumamente complicados y a los médicos les resulta difícil recordarlos. Damos calendarios a los pacientes para que sigan estos complejos tratamientos. Sin embargo, ya pueden ver los resultados. El resultado parece ser mejor.

Diapositiva 34: Ensayo actual CALGB C10403: Adolescentes y adultos jóvenes de 15 – 39 años de edad

Diapositiva 35: Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia (Ph+) en RC1: era anterior al imatinib - MRC UKALLXII/ECOG 2993

Dr. Dan Douer

Quiero avanzar y hablar de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia. Esto se denomina Ph+ que significa cromosoma Philadelphia positivo. Antes de la era del imatinib, tratábamos esto con quimioterapia, y como pueden ver históricamente, solo el 19 por ciento se curaba. Recuerdo los días en los que menos del 10 por ciento se curaba con quimioterapia. En aquella época, la única forma de curar a estos pacientes era el trasplante de médula ósea, ya fuera de un hermano o de un donante compatible no emparentado, lo cual resultaba en una tasa de curación del 40 por ciento aproximadamente. La única forma de curar a los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia era mediante un alotrasplante. Y aun así, solo la minoría se curaba.

Diapositiva 36: Leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia (Ph+)

Dr. Dan Douer

¿Qué es la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia? Esta leucemia linfoblástica aguda tiene una anomalía cromosómica específica en la cual dos genes, uno del cromosoma 9 y otro del cromosoma 22, cambian de lugar y forman un nuevo gen fusionado. Casi siempre es de células B precursoras. Es interesante notar que es poco común en los niños y que la incidencia aumenta con la edad. Después de los 55 o

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

**Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014**

los 60 años de edad, aproximadamente la mitad de los pacientes tienen leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia.

El cambio en el resultado de esta enfermedad se produjo por añadir los nuevos inhibidores de la tirosina quinasa, que constituyen el tratamiento estándar en la leucemia mieloide crónica, pero también son activos en la leucemia linfoblástica aguda. El inhibidor de la tirosina quinasa de primera generación es un fármaco llamado imatinib, y los fármacos dasatinib y nilotinib pertenecen a la segunda generación. Entre paréntesis aparecen los nombres comerciales. Un nuevo inhibidor de la tirosina quinasa es ponatinib, el cual se reserva para los pacientes que no responden a otros inhibidores de la tirosina quinasa.

Diapositiva 37: Protocolo del Grupo de Leucemia del Norte de Italia (leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia)

Dr. Dan Douer

En esta diapositiva se pueden ver estudios en los cuales los pacientes recibieron imatinib junto con quimioterapia, con o sin trasplante de médula ósea. Como muestra el color amarillo, agregar imatinib aumentó la supervivencia y redujo la tasa de recaída. En la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia, podemos decir que los inhibidores de la tirosina quinasa, por ejemplo el imatinib, tienen actividad de monofármaco. Uno puede obtener remisiones completas con estos monofármacos, o fármacos que se administran solos, pero no son duraderas. También deben recibir quimioterapia, y cuando se usan juntos, la supervivencia aumenta entre 30 y 50 por ciento aproximadamente (incluso sin trasplante de médula ósea).

Dr. Dan Douer

Uno de los problemas que tenemos es que no estamos seguros de cuál es la quimioterapia ideal. Hay estudios que han mostrado que los esteroides y un inhibidor de la tirosina quinasa pueden producir una remisión completa en todos los pacientes.

Diapositiva 38: Resumen del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia (Ph+)

Dr. Dan Douer

Entonces, es posible que no necesitemos los tratamientos pediátricos o intensivos que hemos estado usando para otros pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Pero no sabemos cuál quimioterapia exactamente. No obstante, sí está claro que añadir un inhibidor de la tirosina quinasa ha mejorado el resultado.

La leucemia linfoblástica aguda: El diagnóstico y tratamiento para adultos

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

De hecho, aunque la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia es poco común en los niños, el tratamiento ha mejorado hasta el punto en que no se necesita el trasplante de médula ósea.

En los adultos recomendamos todavía el alotrasplante en la remisión porque mejora el resultado aún más. Si los pacientes se vuelven resistentes al imatinib, podemos cambiar a inhibidores de la tirosina quinasa de segunda y tercera generación. Estos fármacos han cambiado drásticamente el resultado de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia, de una enfermedad que era la peor leucemia linfoblástica aguda a una enfermedad que no es tan mala. De hecho, si tenemos un paciente de 60 años de edad, esperamos que tenga el tipo de la enfermedad con cromosoma Philadelphia, porque ahora tenemos un tratamiento mejor y más eficaz.

Diapositiva 39: Nuevos fármacos dirigidos (inmunoterapia) en la leucemia linfoblástica aguda de células B

Dr. Dan Douer

Voy a pasar ahora a hablar de nuevos fármacos. Dividí esta parte en dos secciones. Primero, la inmunoterapia, y luego hablaremos de los nuevos fármacos.

La inmunoterapia es un método de usar anticuerpos que se dirigen a las células leucémicas. Existen algunos objetivos conocidos en las células de la leucemia linfoblástica aguda, como los marcadores CD20, CD19 y CD22.

El rituximab, que es un fármaco estándar en el tratamiento del linfoma, puede dirigirse al CD20 y, por sí solo, tiene poca actividad. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que añadir rituximab a la quimioterapia mejora ligeramente el resultado. No todo el mundo lo acepta todavía. Hay otros anticuerpos que son dirigidos a otro antígeno: al CD22. Todos están en fase de ensayos clínicos.

Uno es epratuzumab, que es el anti-CD22 no marcado. El segundo es inotuzumab, que es un anticuerpo anti-CD22 que lleva una toxina, y al igual que un misil dirigido, se dirige a las células leucémicas. Está mostrando resultados prometedores. Otro anticuerpo tiene una toxina diferente.

Destacadas en rojo están las terapias que se dirigen al CD19 en las células de leucemia. Uno de los fármacos se llama blinatumomab, y el segundo enfoque (tal vez hayan leído acerca de él en los periódicos) se llama receptores de antígenos quiméricos (CAR por sus siglas en inglés), que se dirigen a las células T autólogas.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Diapositiva 40: Modo de acción del anticuerpo BiTE® - Blinatumomab

Dr. Dan Douer

El blinatumomab, también llamado BiTE, es un anticuerpo de fusión inteligente. Por un lado, contiene la parte que se dirige al CD19 en las células de la leucemia. El otro lado tiene blinatumomab, que se une a las células T normales. De esta forma, el fármaco involucra a las células T y las dirige a las células tumorales y puede matarlas. Dirige a las células T normales para que afecten y maten a las células tumorales.

Diapositiva 41: Blinatumomab como monofármaco en la leucemia linfoblástica aguda de células B resistente al tratamiento o en recaída

Dr. Dan Douer

En los pacientes con enfermedad molecular (muy poca enfermedad), los resultados preliminares muestran que la tasa de respuesta es alta y que la respuesta tiene una duración relativamente larga. En pacientes con recaída evidente, también se pueden lograr remisiones completas.

Un estudio internacional grande hecho con blinatumomab con unos 200 pacientes ha concluido hace poco, y los datos se están analizando. Este tratamiento es difícil de administrar desde el punto de vista logístico porque el fármaco se administra como infusión continua, en un ciclo de 28 días, y las bolsas de tratamiento tienen que cambiarse cada 48 horas.

Diapositiva 42: Protocolo del MSKCC, terapia de células T con RAQ: Requisitos y esquema de tratamiento

Dr. Dan Douer

Otro enfoque de inmunoterapia es lo que llamamos la tecnología de receptores de antígenos quiméricos, y Memorial Sloan-Kettering es uno de los centros que está estudiando este novedoso tratamiento. La Universidad de Pensilvania también estudia esto. Primero tomamos las células T de la sangre del paciente. Las células T se llevan al laboratorio y luego se manipulan genéticamente con un gen inteligente que dirige esas células T al objetivo del CD19 en las células de la leucemia linfoblástica aguda y al mismo tiempo activa las células T para que maten a las células de la leucemia. Se trata de una tecnología muy sofisticada porque implica manipular genéticamente las células T.

A diferencia del blinatumomab, el enfoque de receptores de antígenos quiméricos usa las propias células del paciente, que pueden sobrevivir por meses, y por ende, pueden ofrecer una actividad a largo plazo, mientras que el blinatumomab es un anticuerpo y solo funciona cuando se administra el anticuerpo.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

En la práctica, se toman las células T, y se necesita más o menos un mes o dos en el laboratorio para introducir el gen de receptores de antígenos quiméricos. El paciente recibe quimioterapia para reducir el volumen de la enfermedad, seguida de la reintroducción de sus propias células T que ahora están manipuladas genéticamente para matar a las células de la leucemia linfoblástica aguda.

Diapositiva 43: Eventos adversos

Dr. Dan Douer

Este procedimiento puede ser tóxico; creo que la prensa no ha hecho hincapié en eso. Los efectos secundarios son fiebre, descenso de la presión arterial, hipoxia, falta de aliento y cambios neurológicos. Muchos pacientes son tratados en la unidad de cuidados intensivos para recibir apoyo respiratorio.

La causa de estos efectos secundarios es lo que llamamos la tormenta citocínica. Las células T y las células leucémicas liberan una variedad de moléculas que causa estos efectos secundarios. Los pacientes se pueden llegar a sentir muy mal. Los efectos secundarios pueden mejorar con esteroides. El problema es que al administrar esteroides, la actividad de las células T se bloquea.

Después de tres o cuatro semanas, a menudo vemos la respuesta. Los pacientes muchas veces entran en una respuesta completa. Esto todavía es experimental, pero los resultados son prometedores.

Diapositiva 44: Resumen de la terapia de células T con RAQ

Dr. Dan Douer

Los investigadores de Sloan-Kettering informaron resultados en 16 pacientes, ocho de ellos con una evidente recaída. La tasa de remisión completa fue del 88 por ciento y se necesitaron 24 días para llegar ahí. Un 44 por ciento de los pacientes continuó al alotrasplante. No estamos seguros de si esta tecnología de las células T con receptores de antígenos quiméricos cura a los pacientes. Lo único que sabemos que cura al paciente con leucemia linfoblástica aguda en recaída, es el alotrasplante.

En los pocos pacientes que han recibido trasplante, hasta ahora no hemos visto recaídas. De manera que este enfoque es muy prometedor, aunque hay que seguir investigando.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Diapositiva 45: Fármacos dirigidos novedosos

Dr. Dan Douer

Un segundo grupo de nuevos tratamientos son los nuevos fármacos dirigidos, que ahora están en diferentes etapas experimentales. He destacado el inhibidor Notch 1 y el inhibidor DOT1L. Estos dos están en fase de ensayos clínicos como monofármacos. Sabemos que tienen actividad, pero su desarrollo está en una etapa muy temprana. Otros fármacos enumerados están en ensayos clínicos.

Esto vuelve a plantear la importancia del análisis molecular del que hablé antes, porque puede identificar nuevos objetivos futuros para el desarrollo de fármacos.

Diapositiva 46: Evolución de la terapia de vanguardia para pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda

Dr. Dan Douer

En resumen, en los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, el panorama del tratamiento está cambiando, por ejemplo: para los pacientes jóvenes, estamos cambiando a enfoques pediátricos o inspirados por enfoques pediátricos, aunque el límite superior de edad no está claro; y para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia, ya estamos añadiendo fármacos dirigidos, los inhibidores de la tirosina quinasa. Desafortunadamente, no tenemos un tratamiento de vanguardia para la recaída ni para adultos mayores.

Diapositiva 47: Evolución de la terapia de vanguardia para pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (continuación)

Dr. Dan Douer

Los futuros cambios en el tratamiento probablemente incluyan nuevos fármacos, la inmunoterapia, tales como anticuerpos, incluido blinatumumab, o la terapia celular. Y tal vez, en la primera remisión completa, el trasplante se limitaría solamente a los que tienen una enfermedad muy avanzada.

Diapositiva 48: Comunicación entre pacientes y profesionales médicos

Dr. Dan Douer

Esta es la última diapositiva, y creo es sumamente importante que tanto los pacientes como los cuidadores la comprendan. Los nuevos enfoques pediátricos son complicados. Aprendimos de los pediatras que el cumplimiento del régimen terapéutico es importante para lograr un mejor resultado.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

Tratamos de lograr el mejor cumplimiento posible por parte de los pacientes, teniendo en cuenta los efectos secundarios. Es posible que los adultos tengan más efectos secundarios que los niños. Se logra un mejor cumplimiento en los niños que vienen con sus padres. Es muy difícil con los adultos, debido a factores prácticos como la falta de tiempo, el trabajo, los compromisos familiares, los acontecimientos de la vida o simplemente que se quieren ir de vacaciones cuando tienen planificado el tratamiento. Este tratamiento intensivo exige un compromiso de tiempo y esfuerzo, lo cual presenta un reto si queremos poner en práctica estos nuevos tratamientos.

Hay efectos secundarios esperados y hacemos un gran esfuerzo para enseñar a los pacientes acerca de los efectos secundarios, en particular los relacionados con la asparaginasa, para que nos los informen lo más pronto posible y podamos tratarlos más temprano, lo cual mitiga muchas veces la intensidad. Además, tiene que haber buena comunicación entre los profesionales médicos en un tratamiento tan complejo; por ejemplo, entre los principales centros oncológicos y las prácticas de oncología en comunidades grandes.

Estos factores, que son principalmente psicosociales y prácticos, son sumamente importantes para poner en práctica estos nuevos enfoques.

Diapositiva 49: Gracias

Dr. Dan Douer

Muchas gracias por su atención.

Diapositiva 50: Preguntas y respuestas

Moderador

Gracias, Dr. Douer, por una presentación tan clara e informativa. Ha llegado el momento en nuestro programa de las preguntas y respuestas.

Vamos a contestar la primera pregunta de las personas que nos escuchan por Internet. Esta persona pregunta: ¿Dr. Douer, en varias de sus diapositivas se refirió a la supervivencia sin eventos. ¿Qué se considera un evento? ¿Y a quién se incluye en la supervivencia sin eventos a cinco años?

Dr. Douer

Tenemos diferentes formas de medir el resultado (o mediciones). La supervivencia sin eventos es la más estricta. Un evento es cualquier cosa: recaída, muerte, incluso muerte sin recaída. Es la manera más estricta de ver los resultados a largo plazo, ya que no solo miden la tasa de recaída, sino que también incluyen la muerte durante el tratamiento como resultado de los efectos secundarios del mismo, la mortalidad por

**La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos**

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

causa del trasplante, e incluso las muertes por problemas de salud no relacionados. Una supervivencia sin eventos de un 60 por ciento tiene más significado que la supervivencia sin enfermedad porque esta última solo nos dice que no hubo recaída, pero no incluye muertes por otras razones. La supervivencia en general es otro parámetro que medimos y esta puede excluir las muertes por causa del trasplante o los eventos relacionados con el tratamiento.

Moderador

Gracias, y gracias por esa pregunta. La siguiente pregunta también viene por Internet. ¿Se puede curar completamente la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia? ¿Y tengo que tomar un fármaco inhibidor de la tirosina quinasa, como Gleevec®, por el resto de mi vida?

Dr. Douer

Esta es una de las preguntas más importantes que nos hace la gente: en la leucemia mieloide crónica, sí. En la leucemia linfoblástica aguda, no es tan claro. Cuando existe el cromosoma Philadelphia todavía recomendamos un trasplante, pero debatimos si después del trasplante todavía se necesitan los inhibidores de la tirosina quinasa.

Algunos estudios sugieren que podría ser beneficioso continuar tomando un inhibidor de la tirosina quinasa. Sin embargo, la pregunta también se relaciona con pacientes que no han recibido un trasplante. Pero la mayoría de los estudios sigue con un inhibidor durante los dos a tres años de mantenimiento, y si el paciente está en remisión molecular, se detiene. Por otro lado, en la leucemia mieloide crónica, se administra de por vida.

Nuestro enfoque ahora, y esto se basa en datos limitados, es comenzar un inhibidor de la tirosina quinasa como Gleevec® en el momento en que se diagnostica la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia, y se continúa durante toda la quimioterapia intensiva, todo el mantenimiento, y luego se detiene. Y hasta ahora, parece ser lo adecuado.

Moderador

Gracias. La siguiente pregunta es de Carolyn. Ella quiere saber: ¿Cuáles son los efectos secundarios de administrar metotrexato intratecal?

Dr. Dan Douer

En primer lugar, es la molestia de colocar una aguja entre dos vértebras de la parte baja de la columna vertebral y dentro del líquido cefalorraquídeo. Ahora se hace muchas veces mediante radiología intervencionista y la aguja se dirige por rayos X. En segundo lugar, se administra una pequeña cantidad de quimioterapia, un químico que puede irritar el cerebro, causa dolor de cabeza, y es el efecto secundario más común.

**La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos**

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Por lo general desaparece en uno o dos días, pero en algunos pacientes, el dolor de cabeza dura más. Un efecto secundario muy poco común son las convulsiones. Tratamos de prevenir el dolor de cabeza pidiéndoles a los pacientes que se acuesten derechos sobre la espalda después del procedimiento y que tomen más líquidos.

Moderador

Gracias por esa pregunta, Carolyn. La siguiente pregunta viene por Internet y es de Adriana. ¿Por favor, hable de los protocolos de fármacos de mantenimiento para la leucemia linfoblástica aguda en adultos?

Dr. Dan Douer

Esa pregunta es importante, ya que el mantenimiento es obligatorio, y sabemos que sin él, los pacientes sufren recaídas. La mayoría de los regímenes terapéuticos de mantenimiento incluye cuatro fármacos. En el mantenimiento, el tratamiento es largo, pero no intenso, lo cual evita los descensos en los conteos sanguíneos.

Cada mantenimiento siempre incluye los dos fármacos, 6-mercaptopurina todos los días y metotrexato una vez a la semana. Hoy en día hemos aprendido de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y hemos agregado vincristina y prednisona, ambos fármacos muy eficaces. La vincristina se administra una vez al mes, seguida de cinco días de prednisona. En resumen, es 6-mercaptopurina diaria, metotrexato una vez a la semana. Muchas veces tenemos que ajustar e individualizar la dosis para evitar un descenso en el conteo sanguíneo. La mayoría de los pacientes lo tolera bien sin efectos secundarios.

Moderador

Gracias por esa pregunta. La siguiente pregunta es de Sarah. ¿He oído decir que los trasplantes con donantes semicompatibles en niños con leucemia linfoblástica aguda es prometedor. ¿Sería apropiado también en los adultos?

Dr. Dan Douer

Pues, no es solamente en la leucemia linfoblástica aguda. Los trasplantes de donantes semicompatibles se llaman trasplantes haploidénticos. Estamos hablando de pacientes que han sufrido una recaída. Esto no se haría como tratamiento de primera línea, ni siquiera en adultos. En general, el trasplante semicompatible es muy complicado, tiene mucha toxicidad y una alta tasa de mortalidad porque el donante y el receptor (el paciente) no están bien emparejados. Todavía es muy experimental. Actualmente hay una tendencia a usarlo junto con el trasplante de sangre de cordón umbilical. La ventaja del trasplante semicompatible es que aumenta la cantidad de posibles donantes, ya que los padres o los hijos pueden ser donantes. La compatibilidad total se halla entre hermanos, o en un registro de donantes de médula ósea. Sí, se hace, pero solo en el contexto de un ensayo clínico.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Moderador

Gracias. Tomaremos la próxima pregunta por Internet. Y esta es de Chris. Chris pregunta: ¿Es la necrosis avascular un efecto secundario común del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda?

Dr. Dan Douer

Esa pregunta es excelente y no hablamos de eso hoy. ¿Qué es la necrosis avascular? Para aquellos que no sepan lo que es, es un hueso que pierde el suministro de sangre y, como resultado de ello, se pierde tejido y estructura ósea. El síntoma es el dolor crónico. Eso por lo general sucede en las caderas, pero a veces en otros huesos. El único tratamiento eficaz es el reemplazo quirúrgico de la cadera. Esta toxicidad tardía se ve mayormente en los adolescentes, y es menos común en los adultos. Ocurre en los pacientes adolescentes cuando los huesos todavía están creciendo, pero en los adultos, los huesos no crecen más. La necrosis avascular probablemente se relacione con el largo tratamiento con esteroides. La dexametasona se usa más comúnmente, y en un ensayo, se dejó de administrar el fármaco porque los que recibieron dexametasona en vez de prednisona tuvieron una tasa más alta de necrosis avascular.

Moderador

Gracias por esa pregunta. Tomaremos la siguiente pregunta de los que nos escuchan por teléfono. Julie desde Nueva York pregunta: ¿Cuándo es apropiado usar radioterapia con este diagnóstico?

Dr. Dan Douer

¿Con la leucemia linfoblástica aguda?

Moderador

Sí.

Dr. Dan Douer

Esa es una buena pregunta. Históricamente, para la profilaxis del sistema nervioso central se administraba radioterapia en la cabeza. Esto ya no se hace porque administramos más metotrexato intratecal, así como dosis muy altas de metotrexato sistémico, el cual penetra en el cerebro para prevenir la recaída en el sistema nervioso central. En los niños causaba disfunción cognitiva tardía, ligera, como efecto secundario de la radiación.

Sin embargo, la radiación en el cerebro se usa en pacientes con recaída en el sistema nervioso central. De manera que cuando la persona tiene real y efectivamente la enfermedad en el cerebro, usamos radiación. Otra área que se podría considerar es la de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T que tienen un

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

mediastino grande. Ese tumor local en el mediastino desaparece con quimioterapia; no le administramos radioterapia y no hemos notado una tasa más alta de recaída.

Otra situación en la que usamos radiación suele ser como parte del régimen terapéutico que prepara a los pacientes para el trasplante, lo cual se llama radiación sistémica o de cuerpo completo.

Moderador

Gracias por su pregunta, Julie. Tomaremos la siguiente pregunta por Internet, por favor, y viene de Zog. Zog pregunta: ¿Cuándo en la fase de mantenimiento, si uno recae o si el mantenimiento no da el resultado que se espera, cómo sabría uno esto, ya que los conteos sanguíneos suben y bajan de una semana a otra por causa de la medicación?ð

Dr. Dan Douer

Sí, tiene razón, es difícil. En la mayoría de los casos, esas fluctuaciones no son por la recaída, sino debido al tratamiento de mantenimiento con metotrexato y 6-MP. En estos pacientes tenemos que ajustar la dosis de esos fármacos y encontrar una dosis que mantenga la sangre estable. Tratamos de mantener los glóbulos blancos aproximadamente en 3,000. En la mayoría de los pacientes logramos individualizar la dosis con éxito. En la recaída, los conteos sanguíneos bajan y no suben. La única forma de estar seguros de que no se trata de una recaída es haciendo una prueba de médula ósea cuando se sospecha algo. En la mayoría de los pacientes, el ajuste de la dosis ayuda. En general, una recaída sería un descenso persistente y continuo, no un sube y baja. Pero cuando hay dudas hacemos la prueba de médula ósea. Una recaída por lo general se manifiesta rápidamente. Si no es una recaída, después de dejar el tratamiento por unos días y reanudarlo con dosis más bajas, los conteos vuelven a la normalidad.

En los niños, están empezando a medir los niveles del fármaco. Eso podría ser útil. Además, hay una enzima que descompone la 6-mercaptopurina, y los pacientes que no tienen esa enzima son más susceptibles a la 6-mercaptopurina, lo cual causa un descenso en el conteo sanguíneo. Muchas veces comprobamos si esta enzima está ausente, ya que eso nos dice que usemos menos 6-mercaptopurina.

Si es un descenso continuo de los blastocitos y el paciente se siente mal, eso sugiere una recaída, pero muchas veces no es el caso.

Moderador

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de los que nos escuchan por Internet. Y esta pregunta viene de Michelle. ¿Si el 30 por ciento de la médula ósea tenía leucemia en el momento de la biopsia, ¿se puede determinar cuánto tiempo tuvo uno la leucemia antes del diagnóstico?ð

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Dr. Dan Douer

No. En realidad no hay manera de saberlo. La población de células de leucemia es un clon, lo cual significa que todas se desarrollaron de una sola célula. Esas células pudieron haberse desarrollado varios años antes, y se necesitan varios años para que las células se multipliquen. O sea que si los blastocitos son hoy un 30 por ciento, no se puede saber cuándo comenzó la leucemia realmente.

Moderador

Gracias por esa pregunta, Michelle. La próxima pregunta viene de Paul. Paul pregunta: ¿Se han hecho avances para evitar el uso de una dosis muy alta de esteroides para controlar la enfermedad injerto contra huésped en los pacientes trasplantados?

Dr. Dan Douer

Yo no me especializo en trasplantes y tal vez no le dé la mejor respuesta. Para la profilaxis de la enfermedad injerto contra huésped, no usamos esteroides. Usamos otros fármacos que son depresores de las células T. Cuando la enfermedad injerto contra huésped está activa, los esteroides son un fármaco importante del tratamiento. Hay mucha investigación centrada en una mejor prevención y tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped.

Moderador

Gracias. La próxima pregunta viene de Arden. ¿Qué se está haciendo para reducir al mínimo los efectos a largo plazo y tardíos, como la función cardíaca y la neuropatía para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda?

Dr. Dan Douer

Esa es una pregunta excelente. Eso es importante, sobre todo en los niños, ya que la mayoría se cura y vive muchos años, y más recientemente, también en los adultos. Estos son sobrevivientes de cáncer, cuando los efectos secundarios tardíos se pueden manifestar muchos años después de haberse curado. Los sobrevivientes de cáncer se enfrentan a una variedad de problemas, entre ellos los ajustes psicosociales y los relacionados con la fertilidad. La toxicidad cardíaca es uno de los efectos secundarios tardíos, y se relaciona con los fármacos de quimioterapia de antraciclina. La mayoría de los regímenes terapéuticos de la leucemia linfoblástica aguda no usa mucha antraciclina, y las complicaciones cardíacas no son comunes. Esto se estudió principalmente en sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda que eran niños, pero tenemos información similar para los adultos.

La neuropatía es causada por la vincristina, que es un fármaco de quimioterapia que siempre se usa en la leucemia linfoblástica aguda. La neuropatía se ve más en los adultos mayores. Por lo general se presenta como adormecimiento en los dedos de las

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

manos y los pies, y de vez en cuando, espasmos musculares. En la mayoría de los pacientes desaparece con el tiempo, pero algunos experimentan este efecto secundario por más tiempo.

Es posible que reduzcamos la dosis a la mitad si vemos que la neuropatía es persistente. Por lo general, la neuropatía causada por la vincristina desaparece con los años. También tenemos mejores fármacos ahora para la neuropatía, como Lyrica® o Neurontin®. Las clínicas para el control del dolor por lo general tienen toda una lista de fármacos que pueden ayudar a los pacientes que padecen neuropatía.

Moderador

Gracias. Tenemos dos preguntas sobre ensayos clínicos, ambas de Steven y de Mark. Así que se las voy a hacer las dos juntas. ¿Cuáles son las ventajas y desventajas para un paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda de participar en un ensayo clínico? Y también ¿qué hacemos para que nuestros oncólogos los consideren?

Dr. Dan Douer

Históricamente, en este país, muy pocos pacientes se inscriben en ensayos clínicos, mientras que en Europa, casi todo el mundo participa.

¿Por qué debe un paciente participar en un ensayo clínico? Creo que si uno se fija en los datos sobre los resultados de los pacientes que participan en ensayos clínicosé Bueno, veámoslo al revés. En los pacientes que sufren una recaída, los ensayos clínicos por lo general son para nuevos fármacos.

Por eso, ésa es la ventaja. Cuando ya no tenemos una buena quimioterapia, la ventaja es probar un fármaco nuevo, que tal vez surta efecto. O sea que hay casos en los que no hay nada más. Entonces, ése es, por ejemplo, el caso de la tecnología de receptores de antígenos quiméricosé la gran ventaja para los pacientes que la reciben porque no obtuvieron resultados con otras cosas.

La pregunta es en los ensayos clínicos de primera línea. Y ahí, estamos tratando de mejorar la información, y luego el problema es la fase 3, donde hay una aleatorización entre un régimen quimioterapéutico con o sin algo. Y usted, por casualidad, caerá en una de las ramas. Esos ensayos son muy vigilados. Hacemos un ensayo aleatorizado de fase 3 cuando realmente no sabemos si ese nuevo fármaco que se está añadiendo es mejor. Podría ser peor. Podría haber efectos secundarios. En general, los pacientes en ensayos clínicos respondieron mejor estadísticamente. Todos los fármacos nuevos vinieron de ensayos clínicos.

La segunda pregunta es qué hacer para que su oncólogo lo considere. Esa es difícil. Hay un sitio web que se llama ClinicalTrials.gov, donde uno puede ver todos los

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

ensayos clínicos. Pero cada uno de ellos tiene que tener un investigador principal que realmente sea responsable ante la FDA con respecto a la realización de un ensayo clínico de acuerdo con las regulaciones. Y luego tiene que ser aprobado, lo cual es lo más importante, a través de lo que llamamos la junta de revisión institucional, o IRB en inglés.

De manera que es necesario tener todos esos mecanismos para cumplir con la ley cuando uno hace un ensayo clínico. Yo no puedo simplemente hacer un ensayo clínico sin seguir esas regulaciones. Se necesitan de dos a tres meses para abrir un ensayo clínico con el fin de cumplir con todos los requisitos reguladores.

O sea que, si un médico tiene un ensayo clínico, es algo aprobado por la junta de revisión institucional, eso es un ensayo clínico. Tiene que ser aprobado por la junta de revisión institucional. Si usted está administrando un fármaco nuevo solo porque cree que es mejor, está bien, pero eso no es un ensayo clínico. Si ese médico tiene un ensayo clínico y muchos de los grupos del Instituto Nacional del Cáncer tienen médicos comunitarios que participan en los ensayos clínicos y muchos de ellos lo proporcionan. Todos los centros oncológicos grandes siempre tienen ensayos clínicos, y siempre los animamos a que vengan y exploren. Tenemos criterios y requisitos estrictos porque es un ensayo clínico, no queremos hacer daño.

Entonces, repito, el beneficio para el paciente es que en algunos casos, no hay otras opciones. En otros casos, generalmente podría haber algún beneficio. Ahora bien, si uno descubre que, después de una cierta cantidad de pacientes, el resultado con el fármaco nuevo que se agregó es mejor que sin él, paramos el ensayo clínico y ese fármaco se convierte en lo estándar.

De manera que hay mucha vigilancia y mucho seguimiento. O sea que ¡ustedes no saben cuántas regulaciones hay para llevarlos a cabo de una manera segura! Es decir, la seguridad es muy importante para nosotros. Y con eso, a los pacientes se les hace un seguimiento mucho más de cerca que a cualquier otro paciente, porque estamos muy pendientes. Hay un enfermero, hay administradores de datos, hay muchas consultas y visitas al centro.

De modo que es mucho más, es decir, hay que prestar atención a cada paciente. Les hacemos un seguimiento muy, muy de cerca porque nos interesan los datos. O sea que los ensayos clínicos tienen varias ventajas.

Animamos a nuestros pacientes a que participen, si reúnen los requisitos, en los ensayos clínicos. Como dije, en Europa, la mayoría de los pacientes participa en ensayos clínicos. En este país, desafortunadamente, solo una minoría ingresa.

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014

Moderador

Gracias, Mark y Steven, por sus preguntas. Y si alguien desea más información sobre cómo buscar un ensayo clínico, llame al Centro de Recursos Informativos al 1-800-955-4572.

La siguiente pregunta viene por Internet y es de Jay. Jay pregunta: ¿Es posible ser considerado alguna vez libre de cáncer en la leucemia linfoblástica aguda, o es que los pacientes deberán ser examinados por el resto de su vida para ver si han recaído?

Dr. Dan Douer

Muy bien, ésta es una pregunta muy buena. No hay necesidad de someterse a exámenes por el resto de su vida para ver si hay recaída. Cuando uno dice libre de cáncer quiere decir curado. Una remisión no es estar libre de cáncer. Algunas personas confunden la remisión, cuando no se ve la enfermedad, con no tener cáncer. Una remisión no es una cura. En la remisión, uno no ve el cáncer, pero puede volver. Cuando uno dice libre de cáncer significa curado; nunca va a volver.

Sabemos que la mayoría de las recaídas suceden temprano, en los primeros 18 meses. A medida que pasa el tiempo, baja la tasa de recaída. Muy pocas recaídas suceden después de tres o cuatro años de remisión. Hay algunos casos muy poco comunes en los que los pacientes sufren una recaída después de muchos años, pero son casos muy poco comunes.

Pero, como ya dije, la mayoría de las recaídas suceden temprano. Cuando la persona llega a tres o cuatro años, la probabilidad de recaída disminuye. No es cero, pero se reduce de manera significativa. Y no es necesario que le hagan seguimiento ni nada; solo tiene que hacerse hemogramas, básicamente, eso es todo, de vez en cuando. O sea que les hacemos un seguimiento a los pacientes, pero en ese momento, no hacemos pruebas de médula ósea todos los años. Solo analizamos la sangre.

Moderador

Gracias por esa pregunta, Jay. La siguiente pregunta es de Lilly. ¿Qué tan importante es la enfermedad residual mínima, y podría explicar un poco más de qué se trata?

Dr. Dan Douer

No tuve tiempo de hablar de eso, por lo que le doy las gracias por esa pregunta tan importante. Me da un poco más de tiempo para hablar de ella.

Una remisión completa se determina cuando al analizar las muestras de médula ósea bajo un microscopio no se ven células de leucemia. Si la médula ósea tiene menos de un 1% de leucemia (una célula de leucemia entre 100 células normales), no se pueden

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

ver bajo el microscopio. Sin embargo, con métodos más sensibles, es posible identificar menos células que todavía queden en la médula ósea. La observación de la leucemia que está por debajo de lo que se puede ver bajo microscopio se llama enfermedad residual mínima. Por ejemplo, una enfermedad residual mínima de un 0.1% significa una célula de leucemia entre 1,000 células normales o menos. Mientras más bajo sea el porcentaje de enfermedad residual mínima, mejor será la respuesta, ya que las células de leucemia se quedan en la médula ósea. La enfermedad residual mínima nos dice el grado de la respuesta al tratamiento. Tenemos varias técnicas de laboratorio sensibles para medir la enfermedad residual mínima, que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa y la citometría de flujo.

En los niños, si al día 28 del tratamiento la enfermedad residual mínima es de un 0.01% o mayor (o sea, una célula de leucemia por cada 10,000 células normales), se considera que tienen enfermedad residual mínima positiva y el pronóstico de estos pacientes no es tan favorable como el de aquéllos que tienen menos; es decir, los pacientes que tienen menos de un 0.01% de enfermedad residual mínima tienen un pronóstico mucho mejor. Comprobar el nivel de enfermedad residual mínima es una herramienta excelente para el pronóstico y se basa en el grado de respuesta al tratamiento. La presencia de enfermedad residual mínima probablemente sea el factor más importante para predecir el fracaso del tratamiento.

En los adultos tenemos menos información sobre cuándo medir la enfermedad residual mínima y cuáles son sus parámetros, y todavía no es estándar en este país, porque la tecnología no se ha estandarizado. Dentro de uno o dos años será rutina comprobar la enfermedad residual mínima en los adultos.

Para contestar la pregunta directamente, la enfermedad residual mínima es importante, sobre todo temprano en el tratamiento. Por ejemplo, la presencia de enfermedad residual mínima sugeriría cambiar el curso del tratamiento, incluso considerar un trasplante de médula ósea en la primera remisión.

Moderador

Gracias por esa pregunta. La siguiente pregunta es de Rima. ¿Dijo usted antes que los inhibidores de la tirosina quinasa más prednisona mientras se está en RC1 es mejor con o sin quimioterapia de mantenimiento?

Dr. Dan Douer

No, creo que hay un poco de confusión. Lamento que no haya quedado claro. Tenemos que hablar de dos cosas.

En primer lugar, los inhibidores de la tirosina quinasa en el tratamiento de primera línea de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia son activos por sí

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

misimos, pero se necesita quimioterapia para lograr un mejor resultado. Sin embargo, no sabemos con certeza cuál es la mejor quimioterapia a agregar. Hay estudios que muestran que se puede lograr una muy buena remisión con inhibidores de la tirosina quinasa más esteroides sin ninguna otra quimioterapia. De hecho, el 100% logra la remisión, pero no es una remisión molecular. Por eso, recomendamos el trasplante. Usamos ese enfoque en pacientes de edad avanzada que padecen leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Philadelphia porque es menos tóxico.

Había otro aspecto, un aspecto totalmente distinto en su pregunta, que es el tema del mantenimiento con los inhibidores de la tirosina quinasa. Todos los pacientes tienen que recibir mantenimiento, pero en los pacientes con cromosoma Philadelphia, los inhibidores de la tirosina quinasa se agregan como parte del mantenimiento.

Moderador

Gracias por la aclaración. La próxima pregunta viene de Floris. Ella dice: ¿He entendido correctamente que para un paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda en recaída, la única opción sigue siendo el trasplante? Mi madre tiene 63 años y acaba de sufrir una recaída?

Dr. Dan Douer

La respuesta es sí, para lograr la cura. Si ocurre una recaída, debe lograrse una segunda remisión completa, la cual va seguida de un trasplante, que en este momento es el único enfoque curativo. En este momento, el trasplante todavía se considera la única forma de curar la leucemia linfoblástica aguda en recaída.

Moderador

Gracias por esa pregunta. La próxima pregunta viene de Silas. ¿Hay una cantidad específica de meses que sea típica para el protocolo de mantenimiento del que acaba de hablar?

Dr. Dan Douer

Lo administramos por 30 meses, 2 años y medio; otros lo administran de 2 a 3 años. Nosotros comenzamos a contar desde el final de la consolidación.

Moderador

Gracias por esa pregunta. La siguiente pregunta viene de Mary, quien pregunta: ¿Qué muestran los datos longitudinales para los sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda que tenían tres años de edad cuando fueron diagnosticados, solo recibieron quimioterapia y ahora tienen 20 y tantos años?

***La leucemia linfoblástica aguda:
El diagnóstico y tratamiento para adultos***

***Dr. Dan Douer
14 de enero de 2014***

Dr. Dan Douer

Los pediatras han trabajado mucho en la supervivencia a largo plazo en niños que tenían leucemia linfoblástica aguda y se curaron. Uno de los problemas a largo plazo es que los fármacos de quimioterapia, en sí mismos, pueden causar leucemia o leucemia mieloide aguda. Eso no es común, pero podría suceder en cualquier momento hasta 10 años después de haber tratado el cáncer.

Generalmente, la fertilidad no se afecta para cuando los niños curados se vuelven adultos. Aquí hay un punto interesante también. La pregunta es: ¿Qué sucede a los hijos de estos pacientes que tenían leucemia en su niñez temprana? ¿Los niños no corren un riesgo mayor de padecer cáncer porque los padres hayan recibido tratamiento para el cáncer. Hay problemas psicológicos porque estos niños tenían cáncer cuando su personalidad se estaba desarrollando. Este proceso normal de desarrollo se interrumpe totalmente cuando uno tiene una enfermedad potencialmente mortal. Los 2 o 3 años que se le restan a su vida durante esta importante etapa del desarrollo causa problemas psicológicos después.

Moderador

Gracias por esa pregunta, y gracias a todos ustedes por sus preguntas. Esperamos que esta información les ayude a ustedes y a su familia en los próximos pasos.

Diapositiva 51: Información de contacto de LLS

Moderador

Si su pregunta no obtuvo respuesta hoy, llame a los Especialistas en Información de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma al 800-955-4572, o comuníquese con nosotros escribiendo por correo electrónico a infocenter@LLS.org. Podemos darle información sobre la investigación de la leucemia linfoblástica aguda, los ensayos clínicos, preguntas que pueda tener sobre el tratamiento, y también preguntas sobre cómo obtener ayuda económica para el tratamiento. Visite la versión en español de nuestro sitio web en www.LLS.org/espanol.

Demos las gracias al Dr. Douer por ofrecernos su tiempo y experiencia voluntariamente hoy. Y gracias también a Amgen Oncology por su patrocinio. A nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, les damos las gracias por compartir su tiempo con nosotros hoy. ¡Qué les vaya bien!