

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **Diapositiva 1: LNH y LLC - Actualización del diagnóstico y tratamiento**

#### **OPERADOR:**

Hola a todos. Bienvenidos a *LNH y LLC: actualización del diagnóstico y tratamiento*, un programa de educación por teléfono/computadora gratuito. Para mí es un placer presentarles a su moderadora Lauren Berger de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma.

### **Diapositiva 2: Bienvenida e introducción**

#### **LAUREN BERGER:**

Gracias y hola a todos. En nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, les doy una cálida bienvenida a todos. Y nuestro agradecimiento especial al Dr. Christopher Flowers por compartir su tiempo y experiencia con nosotros el día de hoy.

Nos enorgullece ofrecer este programa en colaboración con Abrale, nuestra organización asociada en Brasil, y Alianza Latina de Latinoamérica.

También deseamos reconocer y agradecer a Genentech y Biogen Idec por su subvención para ofrecer este programa a los pacientes.

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma se complace en apoyar este programa como una oportunidad de educación continua.

Antes de comenzar, quiero presentarles a Merula Steagall, Presidenta de Abrale e integrante del comité de dirección de Alianza Latina. Bienvenida, Merula.

#### **MERULA STEAGALL:**

Hola a todos. En nombre de Abrale, la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma de Brasil, deseo agradecer a la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma de los Estados Unidos por permitir una vez más a los pacientes brasileños, así como también a pacientes de otros países sudamericanos, tener acceso a este importante programa y recibir la información más actualizada acerca de la leucemia linfocítica crónica y linfoma no-Hodgkin.

Desde nuestra fundación en 2002, la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma ha sido una gran inspiración para nosotros y un enorme apoyo para la mejora de todos nuestros programas.

Asimismo, quiero agradecer al Dr. Flowers por compartir sus conocimientos con nosotros. Y estamos seguros de que al final de este programa, todos entenderemos mejor cómo diagnosticar y tratar el linfoma no-Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica.

Así que gracias por participar y por la oportunidad. Y nuestros buenos deseos a todos nuestros amigos de Brasil.

#### **LAUREN BERGER:**

Gracias, Merula.

También quiero presentarles al Presidente y Director Ejecutivo de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, John Walter, quien compartirá algunas palabras. ¿John?

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **JOHN WALTER:**

Gracias, Lauren. También deseo agregar mi bienvenida a todos los pacientes, cuidadores y profesionales de la salud que participan en el programa el día de hoy. Tenemos la suerte de tener como orador al Dr. Christopher Flowers. Agradecemos la dedicación del Dr. Flowers en su apoyo a la misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma a través de su investigación y cuidado de pacientes con leucemia. Deseo agradecerle por dedicar tiempo de su ocupado calendario para ofrecernos una actualización sobre el diagnóstico de la LNH y LLC.

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma tiene el compromiso de darles la información más actualizada acerca de la leucemia. Sabemos que es importante mantenernos actualizados para poder trabajar con los equipos de atención médica a fin de determinar las mejores opciones para obtener los mejores resultados.

Nuestra visión es que un día la gran mayoría de las personas que han sido diagnosticadas con leucemia se curen o controlen su enfermedad con una buena calidad de vida. Desde 1954, la LLS ha recibido más de \$875 millones destinados al financiamiento de investigaciones, específicamente enfocadas en las leucemias. Continuaremos invirtiendo en la cura y en programas y servicios, y mejoraremos la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Este programa es un paso en el camino para poder controlar su vida con LNH y LLC.

Gracias. Ahora dejaré con ustedes nuevamente a Lauren.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias, John.

En este momento, es un honor para mí presentar al Dr. Christopher Flowers, Profesor Adjunto de Hematología y Oncología Médica de Winship Cancer Institute, Emory University School of Medicine en Atlanta, Georgia.

Muchas gracias, Dr. Flowers.

### **Diapositiva 3: Christopher R. Flowers, MD, MS**

#### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Gracias, Lauren, y gracias a la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma y a Abrale y Alianza Latina por crear este programa. Y doy la bienvenida y agradezco a todos quienes nos acompañan el día de hoy.

Como señaló Lauren, soy el Dr. Christopher Flowers, Profesor Adjunto en Winship Cancer Institute, y tengo el privilegio de dirigirme a ustedes hoy en nombre de Emory University en Atlanta para hablarles sobre las leucemias.

#### **Diapositiva 4: Cualquier persona puede tener leucemia**

Como muchos de ustedes saben muy bien, cualquier persona puede tener leucemia. En Norteamérica, más de un millón de personas son afectadas por la leucemia cada año.

Aquí mostramos datos de los Estados Unidos, con un número estimado de nuevos casos de cáncer que se producen. Y los dividimos por el tipo de cáncer. Como pueden ver en la sección amarilla para linfomas no-

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Hodgkin, y las leucemias, incluida leucemia linfocítica crónica, estos cánceres representan aproximadamente el quinto y séptimo cáncer que son más comunes en hombres y mujeres, aunque estas cifras varían cada año. Y en conjunto, esto representa a más de un millón de personas afectadas cada año, tanto en términos de nuevos diagnósticos de cáncer como de batallas continuas contra el cáncer.

### **Diapositiva 5: Linfomas/Leucemia linfocítica crónica**

Hoy, hablaré sobre algunas formas de linfomas no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Los linfomas y la LLC en general son cánceres de las células del sistema inmunológico. En el lado derecho de esta diapositiva hay una caricatura que muestra en verde los ganglios linfáticos y las cadenas de ganglios linfáticos en el sistema linfático, y otros órganos que interactúan con el sistema linfático, incluido el tracto digestivo, la médula ósea y el bazo.

Los linfomas y la leucemia linfocítica crónica se clasifican según la fuente de células cancerígenas. Les mostraré algunos ejemplos de ello en algunas dispositivas.

En la amplia mayoría de los linfomas y la LLC se desconocen las causas. Estos cánceres generalmente comienzan en los ganglios linfáticos, pero pueden afectar a algunos de los otros tejidos mencionados, incluido el bazo, la piel, el tracto digestivo, el hígado, la médula ósea y otros lugares. Y a veces, pueden comenzar en los ganglios linfáticos y luego propagarse con el tiempo a uno o más lugares.

### **Diapositiva 6: Síntomas comunes**

Este paciente, que es un paciente de nuestra clínica, o un ejemplo de un paciente de mi clínica, presenta algunos síntomas comunes que se pueden ver con los linfomas y la leucemia linfocítica crónica. Es un hombre de 63 años que se sentía razonablemente bien hasta que en los últimos tres meses comenzó a sentirse mucho más desgastado y cansado, y con el tiempo estaba tan cansado que no podía ir a trabajar. En el mismo periodo, comenzó a notar que empezó a sudar en la noche hasta el punto de empapar su ropa y tener que cambiar de pijama. Al mismo tiempo, perdía peso y llegó a bajar más de 17 libras en el periodo de tres meses.

Durante dicho periodo, notó que tenía un bulto en su ingle y observó que el bulto crecía cada vez más. Y cuando fue a verme, también notó que tenía un bulto debajo de su axila izquierda y en la parte izquierda de su cuello. Asimismo, observó que en los últimos días comenzó a sentir picazón en todo el cuerpo.

### **Diapositiva 7: Síntomas comunes (continuación)**

Muchos de los síntomas que describió son síntomas comunes asociados con los linfomas. Y en efecto, el grupo de síntomas de fiebre inexplicable, los sudores nocturnos y la pérdida de peso representan un grupo de síntomas denominados los síntomas B. Los otros síntomas que describió, una inflamación indolora de los ganglios linfáticos, son muy comunes en los linfomas. Por lo general, el crecimiento de los ganglios linfáticos no duele. Estos ganglios linfáticos generalmente son móviles y no son dolorosos al tacto, y se han presentado quejas comunes de tener una fatiga constante.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Una queja relativamente poco frecuente e inusual que puede ocurrir es que cuando las personas, especialmente aquellas con linfoma de Hodgkin, beben alcohol, sienten un dolor inmediato en los sitios de los ganglios linfáticos. Si bien esto no es habitual, es un síntoma común que se puede presentar.

La picazón en la piel es relativamente común, al igual que parches enrojecidos en la piel.

### **Diapositiva 8: Evaluación de diagnóstico**

Al evaluar a un paciente con linfoma o leucemia linfocítica crónica con cualquiera de los síntomas anteriores u otros síntomas que se pueden presentar, es importante llevar un historial clínico muy exacto para evaluar en qué periodo se presentaron estos síntomas, ingresar otros síntomas que puedan presentarse y evaluar otros problemas médicos que pueden coexistir.

Es importante realizar un examen físico de los ganglios linfáticos y otros sistemas de órganos, y llevar a cabo evaluaciones con exámenes de laboratorio, como un hemograma para saber el conteo de leucocitos, conteo de eritrocitos y plaquetas; evaluar otros eritrocitos del panel metabólico; evaluar la lactato deshidrogenasa, que se utiliza en algunos sistemas de puntaje pronóstico para linfomas a fin de predecir cuáles son los resultados esperados del tratamiento; evaluar otro examen de laboratorio, una medición beta-2 microglobulina que puede representar una función similar en otros linfomas. Es de fundamental importancia realizar una biopsia de los ganglios linfáticos. Luego analizaremos en mayor detalle por qué esto es importante.

Algunos tipos de exámenes de imagenología se requieren para confirmar dónde se encuentra el linfoma para ver qué otros ganglios linfáticos están afectados, además de los que se pueden palpar o ver en el examen. Y eso se puede lograr mediante tomografías computarizadas, o CT, o tomografía por emisión de positrones, también conocida como PET. A veces, estas imágenes se combinan en una tomografía PET-CT. La biopsia de la médula ósea es otra parte importante de la evaluación de estadificación para saber si la enfermedad compromete o no a la médula ósea.

### **Diapositiva 9: Clasificación de la OMS**

Aquí mostramos el Esquema de Clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2011 para los linfomas no Hodgkin. Esta no es una diapositiva que se debe memorizar ni tampoco es necesario saber cuál es este esquema de clasificación, ya que cambia con el tiempo debido a que los patólogos están descubriendo siempre nuevos linfomas y cambian los diagnósticos de linfomas más antiguos que se pueden dividir en nuevas categorías. Esta información está actualizada al año 2008 y ahora tiene aún más clasificaciones que no caben dentro de una diapositiva. Ahora existen al menos 61 variedades diferentes de linfomas no-Hodgkin y otras variedades de linfomas de Hodgkin que también se deben subdividir.

Esto tiene por objeto mostrar la diversidad de estos subtipos de linfomas. Hoy me concentraré en tres de ellos, pero cada uno de los linfomas se debe clasificar específicamente y pueden requerir tratamientos específicos que son individuales para el esquema de clasificación específico.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

#### **Diapositiva 10: La biopsia excisional mejora el diagnóstico preciso**

Mencioné anteriormente que es importante realizar una biopsia para determinar el tipo de linfoma que se observa. Lo que se muestra aquí es un ejemplo o una caricatura de un ganglio linfático a la izquierda, con las diferentes áreas que se encuentran en un ganglio linfático normal. Para cada una de las áreas que se encuentran en un ganglio linfático normal pueden surgir diferentes tipos de linfomas.

Se pueden imaginar si un médico toma una aguja, la inserta en ese ganglio linfático para extraer líquido y parte del tejido y algunas células y observa dichas células bajo un microscopio y luego, realiza otras pruebas a esas células, esas que podrían indicarle que un paciente tiene linfoma. Pero la extracción de líquido y tejido no le indica exactamente de qué parte del ganglio linfático provino y qué otra arquitectura del ganglio linfático es. Por esa razón, es necesario hacer una biopsia excisional donde se extrae el ganglio linfático, o al menos una gran parte del mismo, de modo que no solo pueda ver las células que son anormales, sino también la arquitectura del resto del ganglio linfático para saber qué partes del ganglio linfático son normales y anormales.

Por esas razones, una biopsia excisional realmente ofrece la mejor información para realizar un diagnóstico de linfoma específico y poder formar una clasificación de acuerdo con el Sistema de Clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

#### **Diapositiva 11: Gráfico**

Esta diapositiva muestra un ejemplo de una CT del tórax de un paciente con linfoma. En la parte superior de la diapositiva está el frente del cuerpo, de modo que la parte donde está el ombligo podría ser más abajo del tórax. La parte blanca superior que se muestra en el frente de la parte superior de la diapositiva es el esternón. La porción blanca en la parte posterior muestra la columna vertebral. Y las partes negras del centro de la diapositiva son los dos pulmones.

Lo que es anormal aquí es justo detrás del esternón o la porción blanca, que se muestra al frente de la diapositiva, un área que no debe estar ahí y que está comprometida con el linfoma.

Cuando un médico realiza una CT o PET-CT, estos tipos de imágenes se usan para intentar e identificar regiones anormales en la tomografía que ayudarán a identificar dónde está comprometido el linfoma en el cuerpo. Y estos son los tipos de imágenes que ustedes, como pacientes y cuidadores, deben pedir que sus proveedores les muestren para ayudar a entender exactamente dónde está comprometido el linfoma.

#### **Diapositiva 12: Sistema de estadificación de Ann Arbor**

Además, estas tomografías ayudan a identificar en qué estadio está el linfoma cuando se diagnostica. Aquí se muestra el sistema de estadificación de Ann Arbor, donde los linfomas se dividen en cuatro etapas. Estadio I, compromiso de un solo ganglio linfático o una sola zona ganglionar. Estadio II, compromiso de más de una zona ganglionar, pero en el mismo lado del diafragma o en la misma mitad del cuerpo, en la mitad superior, con mayor frecuencia, o a veces, en la mitad inferior del cuerpo. Estadio III, mostraría evidencia de compromiso en ambas mitades del cuerpo, sobre y debajo del diafragma. Y el Estado IV indica compromiso

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS  
13 de septiembre de 2012***

fuera de las zonas gangliares en otros órganos, como la médula ósea o el bazo. Perdón, la médula ósea u otro órgano.

El diagnóstico o determinación de Estadio IV significa que es realmente necesario realizar una biopsia de la médula ósea para tener una evaluación de estadificación completa.

### **Diapositiva 13: Clasificación de la OMS**

Dedicaré gran parte del resto del tiempo para hablarles sobre tres diagnósticos de linfoma en particular en la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud: linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular y leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica pequeña. Existen dos diagnósticos diferentes que sabemos forman parte de la misma enfermedad. La llamamos enfermedad LLC o leucemia linfocítica crónica cuando la detectamos inicialmente en la sangre o en la médula ósea y la llamamos leucemia linfocítica pequeña o LLP cuando la detectamos inicialmente en los ganglios linfáticos.

### **Diapositiva 14: Linfoma difuso de células B grandes**

En primer lugar, hablaremos del linfoma difuso de células B grandes. Este tipo de linfoma o LCBG es el tipo más común de linfoma no-Hodgkin y aproximadamente 30% o un tercio de las personas que tienen linfoma no-Hodgkin tienen linfoma difuso de células B grandes. Este puede ser un linfoma de comportamiento muy agresivo cuya supervivencia promedio si no se trata es de semanas a meses.

La otra cara de la moneda es que este es un linfoma que es muy curable con los tratamientos estándar que utilizamos comúnmente. Es una enfermedad que avanza rápidamente y dado que la quimioterapia mata las células que crecen rápido, los usos comunes de rituximab más quimioterapia CHOP cura a aproximadamente 50% o más de las personas con este diagnóstico.

Sin embargo, otra cosa que esto también indica, es que los resultados para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes puede ser bastante variable. Hablaremos en un poco más de detalle algunas cosas que sabemos sobre la razón por lo que esto podría ser así.

Mencioné anteriormente que los síntomas B se presentan generalmente en pacientes con linfomas y aproximadamente un tercio de los linfomas difusos de células B grandes tienen esos síntomas B de fiebre, sudor nocturno y pérdida de peso. Esta es una enfermedad que a veces se puede presentar fuera de los ganglios linfáticos y comúnmente se presenta bajo el microscopio como se muestra en la mitad derecha de la diapositiva, con células grandes que crecen en un patrón difuso y que da al linfoma de células B grandes su nombre.

### **Diapositiva 15: Estrategia de control del LCBG**

Esta es una diapositiva muy compleja, pero muestra las estrategias de control general que los médicos utilizan para identificar las mejores formas para tratar a los pacientes con linfoma de células B grandes.

Como señalé anteriormente, estos linfomas se pueden dividir en aquellos que tienen una enfermedad en estadio limitado, estadio I o estadio II, donde la radiación por lo general desempeña una función importante en el control, que se indica en esta diapositiva con RT. O bien, se pueden dividir en aquellas con enfermedad

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

***Christopher R. Flowers, MD, MS  
13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

en estadio avanzado, estadio III o estadio IV, donde la radiación por lo general desempeña una función menos importante.

Como les indiqué antes, el método estándar para controlar a los pacientes con linfoma difuso de células B grandes ahora incluye la combinación de tres medicamentos quimioterapéuticos: ciclofosfamida, Adriamycin®, que tiene otro nombre elaborado que comienza con H, Oncovin® o vincristina, y una píldora esteroide, prednisona, que se utiliza en combinación con rituximab. Asimismo, R-CHOP o sigla con que se conoce este régimen, es un método de uso común.

Si bien este método se usa en un entorno de primera línea, los pacientes con linfoma de células B grandes pueden tener una recidiva del linfoma. Cuando esta enfermedad reaparece, se puede curar con quimioterapia adicional y mediante un trasplante de células madre autólogas de sangre periférica. Existen otras opciones para pacientes que no tienen éxito con ninguno de estos regímenes, que puede incluir algunos de los nuevos agentes que analizaremos en otras secciones de la presentación.

### **Diapositiva 16: Avances en el tratamiento**

Esta diapositiva muestra de manera gráfica lo que podemos esperar para algunos de los resultados para pacientes con linfoma difuso de células B grandes. Las diapositivas izquierdas muestran diferentes opciones de quimioterapia que se han usado en el pasado para el linfoma difuso de células B grandes. En el eje Y, de arriba abajo, está el porcentaje de pacientes que están vivos en un determinado momento. En el eje X, horizontalmente, están los años después del tratamiento que muestra la cantidad de pacientes que estaban vivos en ese momento. Lo que pueden ver a la izquierda de la diapositiva, la terapia CHOP, fue la terapia estándar que se usó desde la década de 1970. Desde la década de 1970 hasta la década de 1990, se desarrollaron varias opciones de quimioterapia, las cuales se enumeran con diferentes colores en la diapositiva. M-BACOD, MACOP-B son dos de esos regímenes, y mi nombre favorito para cualquier régimen de quimioterapia de todos los tiempos, ProMace/cytaBOM, también aparece aquí.

Lo que también pueden ver en esa parte de la diapositiva es que a pesar de todos estos cambios en los regímenes de quimioterapia, incluso con estos más agresivos, no hubo diferencias en la supervivencia en comparación con CHOP.

A la derecha de la diapositiva pueden observar que al agregar rituximab a la quimioterapia CHOP, que se muestra en la curva amarilla, hubo mejoras en la supervivencia. Y este es un seguimiento adicional sobre el estudio que se publicó primero en 2002 que muestra que los beneficios en la supervivencia continuaron mejorando en comparación con la terapia CHOP.

Lo otro que pueden ver en esta curva es que se produce un aplanamiento de la curva después de aproximadamente cinco años, con pacientes que ya no mueren a causa del linfoma en ese momento, lo que sugiere que existe una cura para la enfermedad, para pacientes que han vivido cinco años y no han experimentado recidiva de la enfermedad.

Como dije anteriormente, el linfoma difuso de células B grandes puede tener resultados bastantes heterogéneos. Y si bien el linfoma difuso de células B grandes se puede curar en aproximadamente la mitad

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

de las personas, en el diagnóstico puede ser difícil determinar qué pacientes se encuentran dentro de la mitad que se puede curar con la terapia estándar y qué pacientes probablemente no se curen. Sin embargo, los avances en el desarrollo de nuevas investigaciones para el linfoma difuso de células B grandes, algunas de las cuales han sido financiadas por Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, nos han ayudado a descubrir nuevas formas de diagnóstico de estos linfomas y nuevas formas para usar esa información más detallada a fin de ayudar a tratar a los pacientes que no esperaríamos que se curaran.

### **Diapositiva 17: Pruebas genéticas**

Aquí mostramos un diagrama complejo, pero en el eje X u horizontalmente hacia uno y otro lado, están las biopsias de linfomas. Y cada una de estas líneas representa a pacientes individuales con linfoma difuso de células B grandes. Los linfomas difusos de células B grandes de todos esos pacientes se ven exactamente iguales bajo el microscopio, como lo representa la casilla en la parte superior. En el eje Y de la diapositiva, o de arriba abajo, existen diferentes genes asociados con el linfoma difuso de células B grandes. Y ahora hemos realizado algunas pruebas, algo denominado perfil de expresión génica, que ayuda a identificar los genes asociados con el linfoma difuso de células B grandes.

En rojo aparecen los genes que son más activos en linfomas de pacientes específicos y en verde aparecen aquellos que son menos activos.

Lo que pueden ver aquí es que existen algunos linfomas difusos de células B grandes, aunque se ven idénticos a otros bajo el microscopio, que tienen genes que están activados y se ven como células B activadas normales y se han denominado linfoma tipo ABC o linfomas difusos de células B grandes tipo célula B activada, en tanto otros se ven como centros germinales, y estos se han denominado linfomas difusos de células B grandes tipo GCB.

### **Diapositiva 18: Expresión génica**

Sabemos que estas diferencias en los genes en el linfoma difuso de células B grandes no solo son importantes en términos de determinar la biología de esos linfomas, sino que la biología está relacionada con las diferencias en los resultados. Pueden ver en la parte inferior de esta diapositiva otra curva de supervivencia. Lo que muestra esta curva de supervivencia es que aproximadamente la mitad o más de personas con linfoma difuso de células B grandes tipo GCB se curan de su linfoma o sobreviven diez años, sin evidencia de recidiva del linfoma; solamente un 30% de las personas con linfoma difuso de células B grandes tipo ABC tienen el mismo resultado, lo que sugiere que tenemos que desarrollar nuevas terapias para estos subtipos de linfoma difuso de células B grandes.

### **Diapositiva 19: Subtipos GCB versus no-GCB de LCBG**

Bueno, el perfil de expresión génica es algo difícil de hacer para la mayoría de los pacientes en todo el mundo. Ahora hemos desarrollado algunas técnicas más nuevas para poder realizar el mismo tipo de segregación en diferentes tipos de linfoma difuso de células B grandes, con técnicas de uso más simple, como tintes. En la izquierda de la diapositiva se muestran diferentes tintes que se pueden usar en la

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

diapositiva real, CD10, BCL6 y MUM1. Mediante el uso de estos tintes podemos ayudar a identificar qué pacientes tienen linfoma difuso de células B grandes y cuáles tienen no-GCB, que tienden a ser los linfomas difusos de células B grandes tipo ABC. Si bien no es tan preciso como el perfil de expresión génica, ayuda en la identificación de pacientes que se espera mejoren o empeoren.

Bueno, esto es algo que no se ha aplicado realmente en forma uniforme a los pacientes, en parte debido a que a pesar de que podemos identificar qué pacientes tienen mayor o menor riesgo de linfoma difuso de células B grandes, todavía no contamos con tratamientos específicos que podamos usar para esos pacientes en particular.

### **Diapositiva 20: Uso de LCBG**

Ahora estamos desarrollando ensayos clínicos, uno de los cuales he ayudado a desarrollar y en el cual estamos participando en Emory, para intentar e identificar a aquellos pacientes que se espera tengan un peor resultado con la terapia estándar, y luego aplicar terapias más nuevas que pueden ayudar a mejorar los resultados de esos pacientes. Y eso muestra solo un ejemplo de un ensayo de nuestro trabajo, donde tomamos pacientes que han sido identificados con el subtipo no-GCB, la mayoría de los cuales tienen linfoma difuso de células B grandes tipo ABC, y luego los pacientes se aleatorizan en un ensayo clínico para recibir R-CHOP, que correspondería a la terapia estándar que recibirían fuera del ensayo, o recibir en forma adicional otro medicamento, bortezomib, que aparece en ensayos anteriores, que no se han aleatorizado, que puede mejorar los resultados en pacientes con el subtipo ABC.

### **Diapositiva 21: Gráfico monográfico**

Esto aumenta la importancia de participar en ensayos clínicos, especialmente para los tipos de linfomas que no se pueden curar con una terapia estándar o que se espera tengan resultados deficientes, como el subtipo ABC.

Nuestro equipo ha estado muy involucrado en el estudio de linfoma difuso de células B grandes, en especial nuestros investigadores más jóvenes que son investigadores nuevos en el linfoma difuso de células B grandes, Loretta Nastoupil y Rajni Sinha, y quienes han participado activamente en intentar entender las estrategias de tratamiento que se utilizan actualmente para el linfoma difuso de células B grandes, y han entendido cuáles son eficaces y cuáles lo son menos, descubierto aquellos agentes que son nuevos tratamientos o agentes nuevos que se pueden usar en el linfoma difuso de células B grandes y desarrollado nuevas estrategias que ayudan a mejorar los resultados para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes.

### **Diapositiva 22: Hallazgo de las causas del linfoma**

Además de intentar descubrir formas para tratar a los pacientes que ya tienen un diagnóstico, estamos intentando descubrir motivos por los que los pacientes presentan linfoma difuso de células B grandes en primer lugar. Este es un mapa del estado de Georgia, donde están resaltados aquellos lugares donde es probable que se presenten más pacientes o personas en la población que tienen una mayor probabilidad de tener linfoma no-Hodgkin y quienes tienen una mayor probabilidad de tener linfoma difuso de células B

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

grandes, y ser capaces no solo de hacer un seguimiento de quiénes son esas personas y cómo ha sucedido esto, sino intentar identificar las causas de la razón por la que ocurrió. Este tipo de investigación nos ayudará finalmente a evitar la existencia de linfomas.

### **Diapositiva 23: Linfoma folicular (LF)**

Ahora me centraré en el linfoma folicular. Este es el segundo tipo más común de linfoma no-Hodgkin y representa aproximadamente un cuarto de los linfomas no-Hodgkin en América del Norte. Esta es una enfermedad que puede ser más variable en su presentación y puede aumentar de manera bastante lenta con el tiempo. Debido a que crece muy lentamente, por lo general, los pacientes presentan una enfermedad en estadio avanzado, es decir, estadio III o estadio IV de Ann Arbor. Generalmente, los pacientes no tienen síntomas en el momento de su diagnóstico. Sin embargo, debido a que es un linfoma de crecimiento más lento y a otras razones que no se entienden muy bien, el linfoma folicular no se puede curar con terapia estándar.

Los pacientes con linfoma folicular por lo general responden a terapias como R-CHOP y otras terapias y su linfoma puede desaparecer y pueden mantenerse en recidiva por un tiempo prolongado. Sin embargo, estos son linfomas que tienden a regresar con el tiempo.

### **Diapositiva 24: Supervivencia general de acuerdo con el índice FLIPI**

Si ven en Internet o algunas otras publicaciones, la supervivencia media citada para pacientes con linfoma folicular, o supervivencia promedio citada, es de aproximadamente diez años. No obstante, esta es una estadística difícil de interpretar debido a que para saber que la supervivencia promedio es de aproximadamente de diez años, debe basarse en las terapias que usábamos hace diez años. Con la terapia moderna, esperamos tener un resultado mucho mejor con los tipos de tratamiento que utilizamos ahora, pero se requerirán más años de seguimiento de estos tratamientos para saber cuáles son realmente los resultados. Y en ese momento, tendremos tratamientos más nuevos para el linfoma folicular.

Hasta ahora no hay un estándar de cuidado definitivo para pacientes con linfoma folicular y existen diversas opciones de tratamiento que se pueden usar en el diagnóstico y en la recaída.

Algo importante que se debe considerar para el linfoma folicular es intentar identificar factores que ayudan a predecir cuáles podrían ser los resultados. Como les mostré para el linfoma difuso de células B grandes con subtipificación de linfomas, existen formas para hacerlo en la predicción de resultados para pacientes con linfoma folicular. Hasta hoy, la forma más común de hacerlo es usar diferentes factores clínicos, como el número de regiones gangliares comprometidas, la LDH o lactato deshidrogenasa que mencioné es una importante prueba de laboratorio que se debe haber realizado en el diagnóstico, la edad del paciente, el estadio y el valor de la hemoglobina.

Al usar esos diferentes factores, puede ayudar a identificar el puntaje del Índice de pronóstico internacional de linfoma folicular o FLIPI, y se puede agrupar a los pacientes en uno de tres grupos: un grupo de bajo riesgo, un grupo de riesgo intermedio y un grupo de alto riesgo, en función del número de factores que se presenten.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

En la parte inferior derecha de la diapositiva, pueden ver que al usar esos grupos de riesgo FLIPI, podemos ayudar a predecir cuál es la supervivencia general esperada a cinco y diez años, lo que puede variar considerablemente. En el caso de los pacientes que se encuentran dentro del grupo de alto riesgo de FLIPI, es adecuado considerar ensayos clínicos y regímenes nuevos y más experimentales que esperamos puedan ayudar a cambiar los resultados esperados a cinco y diez años.

### **Diapositiva 25: Un método de control para el LF**

Sin embargo, como mencioné, el control del linfoma folicular puede ser bastante diverso. En la evaluación inicial se deben usar los tipos de pruebas que señalé al comienzo de la presentación. Los pacientes se pueden agrupar en aquellos que tienen una enfermedad localizada, lo que es relativamente inhabitual, aquellos que tienen un estadio avanzado, pero una carga tumoral baja y aquellos que tienen una enfermedad en estadio avanzado y una carga tumoral alta.

Para muchos de los pacientes con enfermedad en estadio avanzado con una carga tumoral baja, un curso de control adecuado puede ser la observación. Ahora, si bien esto parece bastante inusual para alguien diagnosticado con cáncer, es decir, saber que tiene cáncer y que luego el médico le recomiende que solo observe y no haga nada, es una estrategia de control adecuada para pacientes con linfoma folicular y otros linfomas de grado bajo. Esto se debe en parte a que ensayos clínicos más antiguos que comparaban los regímenes de quimioterapia más antiguos con observaciones que demostraban que los pacientes que observaban y luego recibían quimioterapia no tenían ninguna diferencia en la supervivencia que los pacientes que se sometieron de inmediato a quimioterapia. Lo que no se sabe tan bien es de qué modo la observación se compara con los métodos más nuevos y más modernos, pero la observación sigue siendo una estrategia de control adecuada para quienes tienen una carga tumoral baja.

### **Diapositiva 26: Criterios para el inicio del tratamiento: LNH indolente**

Para pacientes que tienen enfermedad en estadio avanzado con una mayor carga tumoral, existen disponibles diversas opciones de tratamiento. Estos son los criterios para el inicio del tratamiento para pacientes que tienen carga tumoral baja y se observan o los criterios para iniciar la terapia y los criterios que constituyen una carga tumoral alta. Estos han sido definidos de diversas formas por el grupo británico, que no se muestran aquí, por el grupo francés, que se muestran aquí como los criterios GELF, y por la Red Nacional Internacional del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network) de los Estados Unidos. Aquí se enumeran algunos de los criterios, con un número de sitios gangliares comprometidos, una masa en el ganglio linfático superior a 7 centímetros, síntomas relacionados con el linfoma, un bazo más grande de 16 centímetros, retención de líquidos en los pulmones o el estómago, observado por derrames pleurales o ascitis, un conteo de leucocitos bajo o plaquetas bajas o células linfáticas en circulación indicadas como leucemia. Esas serían todas las razones para comenzar el tratamiento en un paciente en espera cautelosa o para comenzar el tratamiento en un paciente recién diagnosticado.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS  
13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

#### **Diapositiva 27: Rituximab (R) en comparación con una “espera cautelosa”**

Señalé que para pacientes con linfoma folicular que no tienen síntomas en el diagnóstico o para quienes tienen una baja carga tumoral, es adecuado considerar una espera cautelosa u observar en el diagnóstico. Asimismo, señalé que con terapias más nuevas y más modernas, como las terapias con anticuerpos como rituximab, se sabe menos de qué modo ellas se comparan en términos de supervivencia.

Estos son datos de un estudio que todavía no se ha publicado, pero que ha presentado el grupo británico en reuniones nacionales de expertos en hematología, donde se compara la observación con la terapia con rituximab. Esto muestra que los pacientes que recibieron rituximab, que se muestran aquí como cuatro dosis semanales seguidas de un periodo de mantenimiento de rituximab, administrado una vez cada dos meses durante dos años, tuvieron mejoras en lo que se denomina supervivencia sin progresión a los tres años.

Esto parece ser un beneficio para los pacientes, pero no es sorprendente que los pacientes que recibieron una terapia activa tuvieran mejores resultados en términos de ralentizar la progresión de su enfermedad o prevenir la progresión de la enfermedad, que aquellos que se observaban.

Otra variable de valoración que se usó en este ensayo era determinar el momento en que necesitaban otro tratamiento. Para pacientes que se observaron fue de aproximadamente tres años. En el caso de pacientes que recibieron uno de los dos métodos con rituximab, eso todavía no se logra en el momento del seguimiento de este ensayo. Esto sugiere que los pacientes se mantienen alejados de terapias adicionales por un tiempo mucho mayor, lo cual es beneficioso para los pacientes. Y debe compararse con lo que pueden ser los desafíos adicionales al recibir una terapia inicial o una terapia inicial seguida de una terapia de mantenimiento. Esos son los tipos de decisiones que deben ponderar los pacientes, cuidadores y médicos tratantes.

#### **Diapositiva 28: Adición de rituximab con la quimioterapia de primera línea**

También les señalé que existen diversas opciones de tratamiento para pacientes con enfermedad en estadio más avanzado con una alta carga tumoral. Esta diapositiva muestra diversos regímenes de quimioterapia que se pueden usar. La quimioterapia con CHOP que mencioné para linfoma difuso de células B grandes, que también se puede usar para linfoma folicular. Existen otros regímenes de quimioterapia que se han usado en todo el mundo, que utilizan agentes quimioterapéuticos en combinación.

Lo que esta diapositiva muestra es que independiente del tipo de quimioterapia que se administre, administrar esa misma quimioterapia con rituximab ofreció un beneficio en términos de una respuesta completa y en algunos ensayos, que se muestran aquí con un asterisco a la derecha del número, hubo un beneficio en términos de la supervivencia general que estadísticamente fue diferente a la del grupo que solo recibió quimioterapia. Lo que esto sugiere es que en la época moderna en que a todos los pacientes se les trata con quimioterapia, que puede tolerar rituximab, deben recibir rituximab con su quimioterapia.

#### **Diapositiva 29: Mantenimiento con rituximab versus observación**

Aproximadamente en el mismo tiempo en que realizábamos esos ensayos clínicos en todo el mundo, observando el rituximab con o sin quimioterapia, u observando la quimioterapia con o sin rituximab, hubo

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

otros ensayos que observaban la función de la terapia de mantenimiento luego de la quimioterapia. Lo que seguía siendo una pregunta era si al recibir rituximab con su quimioterapia, ¿existía todavía un beneficio de administrar rituximab de mantenimiento en forma posterior? Y esa pregunta fue respondida por este ensayo clínico, que fue encabezado por el grupo GELA francés.

Este fue un ensayo que permitió a diferentes instituciones usar distintos tipos de quimioterapia, que se indican en la casilla azul, donde se administró quimioterapia con rituximab, y luego, los pacientes que respondieron recibieron rituximab que se administró como una terapia de mantenimiento, donde se administró una dosis de rituximab cada dos meses durante dos años, o se observó a los pacientes.

En la parte inferior de la diapositiva se muestra es que al comparar la supervivencia sin progresión de pacientes que recibieron mantenimiento con rituximab con aquellos que se observaron, hubo un beneficio al recibir mantenimiento con rituximab, incluso si el rituximab se administró con la quimioterapia en forma inicial.

Estos diferentes métodos ahora constituyen el estándar de atención para el tratamiento inicial de pacientes con una alta carga tumoral. Se debe administrar rituximab con quimioterapia, seguido de mantenimiento con rituximab en pacientes que pueden tolerarlo, si el médico clínico y el paciente consideran la supervivencia sin progresión como una variable de valoración importante.

Lo que no se sabe muy bien es qué tipo de quimioterapia es la quimioterapia óptima que se debe administrar debido a que no se compararon en este ensayo y no se han comparado muy bien en un ensayo moderno.

### **Diapositiva 30: Linfoma folicular en recaída**

Para los pacientes con linfoma folicular en recaída, existen varias opciones de tratamiento diferentes. Y creo que la primera cuestión a considerar es si el tratamiento es absolutamente necesario, cuando vuelve a consultar los criterios del GELF (Group d'Étude des lymphomes folliculaires) o del BNLI (British National Lymphoma Investigation), o al British o al National Comprehensive Cancer Network que mencioné anteriormente, para decidir si el tratamiento es necesario, y examinar la situación clínica para decidir qué tipo de tratamiento es la mejor opción.

### **Diapositiva 31: Linfoma folicular recurrente**

Existen muchos tratamientos convencionales que pueden estar disponibles, incluidos algunos de los que ya mencioné, tratamientos que son usados- los que no son usados en el diagnóstico podrían potencialmente ser opciones de tratamiento ante una recaída. A veces, el trasplante de células madre puede ser una opción para los pacientes. Y creo que siempre es de gran importancia considerar el papel que cumplen los ensayos clínicos para los pacientes con estos tipos de linfomas, ya que no son curados con una terapia estándar.

### **Diapositiva 32: Señalización de receptores de células B**

A continuación me gustaría destacar algunos datos clave de los ensayos clínicos que están apareciendo para los pacientes con linfoma folicular y otros linfomas, que ponen de relieve algunas de las áreas apasionantes de la investigación actual.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Una de las cosas que mejor hemos aprendido en el último tiempo es cómo las células linfomatosas tienen mecanismos de señalización que les ayudan a mantenerse vivas. Y gran parte de esto se supera mediante una vía de señalización a través de un receptor en la superficie de la célula B. El linfoma folicular y otros linfomas a los que nos hemos referido hoy día surgen de las células B, y la interrupción de la señalización de la célula B puede ser el camino para ayudar a matar estos linfomas que, de lo contrario, encontrarán un camino para sobrevivir.

Una droga que se ha utilizado en esta área específica es un inhibidor de la proteína tirosina quinasa (SYK, por sus siglas en inglés) o que interrumpe parte de esta vía, como se muestra en la última diapositiva.

Permítanme retroceder brevemente para mostrarles las partes de la cascada de señalización y la parte de ésta que involucra a la SYK, que se muestra como SYK en el extremo izquierdo de la diapositiva.

Las otras partes que destacaré son la tirosina quinasa de Bruton BTK (por sus siglas en inglés) y la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), que se muestran aquí, y que son las otras partes de la vía de señalización.

### **Diapositiva 33: Inhibición de la SYK: Resultados de la Fase I**

En esta diapositiva se puede constatar que hay muchos linfomas diferentes que se han estado probando mediante el uso de una droga específica con el objeto de inhibir la SYK o esta parte de la vía. Y se han estado haciendo pruebas en el linfoma folicular para sugerir que esta es una droga activa para pacientes con esta enfermedad. Y hay más ensayos que se están llevando a cabo.

### **Diapositiva 34: Inhibidor de la BTK, Resultados de la Fase I PCI-32765**

Otra vía que se ha estado investigando es la BTK o tirosina quinasa de Bruton. Ahí hay un inhibidor específico, el PCI-32765, cuyo nombre es tan largo que finalmente le dimos otro nombre, ibrutinib, que al parecer es activo en el linfoma folicular y otros linfomas. Aquí pueden observar que en las fases más tempranas de los ensayos clínicos, el ensayo clínico de Fase I, alrededor del 40% de las personas que tenía linfoma folicular respondieron a esta droga como agente único.

### **Diapositiva 35: Eventos adversos: PCI-32765**

Otro aspecto a observar en relación con los inhibidores de esta vía es que éstas son drogas que al parecer son bien toleradas y no tienen los mismos efectos secundarios que los que hemos observado con la quimioterapia. En el extremo izquierdo de la diapositiva se presentan todos los efectos secundarios o eventos adversos que se observaron durante este ensayo en todos los pacientes. Y los eventos más comunes fueron aquellos que caben dentro de la categoría que nosotros denominaríamos de Grado 1 o de gravedad limitada. En relación con los eventos más comunes, ustedes pueden constatar que hubo relativamente pocos eventos de Grado 3 y ningún evento de Grado 4.

Y además investigamos la forma en que estas drogas, o esta droga en particular, afecta el sistema de recuento de glóbulos sanguíneos (o hemograma). Por lo tanto, ahí aparece una trombocitopenia o el efecto en las plaquetas, una neutropenia muestra el efecto en parte de los glóbulos blancos y la anemia indica el efecto en los glóbulos rojos. Pero estos efectos fueron relativamente limitados respecto del número de pacientes o porcentaje de pacientes que fueron afectados de este modo.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **Diapositiva 36: Tratamiento relacionado con la linfocitosis: BTKi**

Otra cosa que hemos aprendido a partir de los ensayos clínicos es que estas drogas funcionan de manera muy interesante y novedosa. Entonces, lo que se muestra en este gráfico y en el cuadro es que una de las cosas que podemos observar es que estas drogas producen un cambio en las células linfomatosas, desde los nódulos linfáticos hasta el interior del torrente sanguíneo. Por lo tanto, a la derecha del cuadro se muestra desde el día uno hasta el día dos, se puede observar una disminución muy rápida del nódulo linfático de este paciente específico que participó en este ensayo. Lo que también podemos observar y que se muestra a la izquierda de la diapositiva, son los hemogramas, que se representan en el eje Y, los que suben y bajan, y el número de días transcurridos desde el tratamiento. También se puede observar que los hemogramas realmente se dispararon respecto del número de células linfomatosas que estaban en el torrente sanguíneo en los días posteriores a la quimioterapia. Esos aumentos significativos inicialmente se produjeron por un cambio de los nódulos linfáticos dentro del torrente sanguíneo, pero con el tiempo esas cantidades de linfocitos que estaban comprometidas con el linfoma descendieron, lo que lleva a sugerir que puede haber un nuevo tipo de fenómeno con estos agentes, y un fenómeno que puede ser bien controlado al combinarlo con quimioterapia, cuando observamos el cambio que se produce con un agente como el inhibidor BTK y luego usamos quimioterapia para matar las células una vez que ingresan al torrente sanguíneo.

### **Diapositiva 37: Disminución del tumor con GS-1101 en Linfoma no Hodgkin (LNH) indolente**

En esta diapositiva se muestra el ejemplo de otro agente, uno de los inhibidores PI3K o GS-1101, también se le denomina CAL-101. Esto es lo que se denominó conspiración en cascada, que muestra el número de pacientes, cada una de las barras que sube y baja representa a un paciente único y ésta muestra la disminución del tumor para ese paciente específico. Usted puede observar que para la mayoría de los pacientes que fueron tratados en este ensayo clínico que tenían diferentes tipos de linfomas de bajo grado o linfoma no Hodgkin de bajo grado que sus tumores sí disminuyeron de tamaño. En algunos pacientes se produjo un crecimiento del tumor, éstos aparecen a la izquierda de la diapositiva, y en ellos la terapia no funcionó, pero para la mayoría de los pacientes fue una terapia que les produjo una disminución del tumor.

Estas son otras formas de hacer evaluaciones tempranas de las nuevas drogas para determinar si pueden ser eficaces o prometedoras para probarlas en otros ensayos clínicos.

### **Diapositiva 38: Sistemas de fase de leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés)**

Por último, voy a referirme a la leucemia linfocítica crónica o CLL. Al igual que los linfomas, la CLL tiene su propio sistema de fases. En los Estados Unidos, para los pacientes con CLL comúnmente utilizamos el sistema de clasificación Rai que fue desarrollado por Kanti Rai, el que se divide en cuatro fases y una fase cero de Rai para los pacientes en los que solo hay una evidencia de las células circulantes y no hay una evidencia de ganglios linfáticos inflamados. A la derecha de la diapositiva se puede observar la supervivencia esperada de los pacientes, según la definición original del Dr. Rai en 1972.

Lo que podemos observar en nuestros días es que al usar el sistema de clasificación de Rai todavía se puede predecir la supervivencia, pero se han producido mejoras en la supervivencia, sobre todo en los pacientes donde la enfermedad está en una fase más avanzada.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS  
13 de septiembre de 2012***

### **Diapositiva 39: Supervivencia general de CLL**

Y eso lo mostramos aquí. La Clínica Mayo, dirigida por Tait Shanafelt, repitió el análisis del sistema de clasificación de Rai y se puede observar que los pacientes cuya enfermedad está en las fases más avanzadas, fases III y IV, han mejorado su supervivencia en comparación con la clasificación original de Rai de 1970.

La clasificación de Rai también nos ayuda a definir a los pacientes y los niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas cuando se requiera iniciar el tratamiento.

### **Diapositiva 40: Opciones de tratamiento de CLL no tratada previamente**

Aquí se muestra un cronograma con las opciones de tratamiento de pacientes con CLL desde el año 1960 hasta el 2000. En el tratamiento temprano de la leucemia linfocítica crónica y linfoma linfocítico pequeño, el clorambucilo y los agentes alquilantes fueron los medios de tratamiento predominantes. Este tipo de tratamiento continuó en los años 70 y no fue sino hasta los 80 que aparecieron otras drogas, tales como la fludarabina y otros análogos de nucleósido de purina, como tratamientos muy eficaces para la CLL.

Posteriormente, en los 1980 o 1990, estos fueron combinados con otras drogas y se puede observar que los análogos de nucleósido de purina y los alquilantes se convirtieron en la opción de tratamiento predominante. Se hicieron ensayos controlados aleatorios, dirigidos principalmente por el Grupo de estudio de CLL alemán, en los que se comparó la combinación de fludarabina y ciclofosfamida con fludarabina sola o ciclofosfamida sola en otros ensayos. Y estos ensayos sugirieron que la terapia combinada era mejor que una terapia con un solo agente.

Posteriormente se utilizó rituximab, el que se agregó a la quimioterapia y, en la actualidad, la combinación FCR se ha convertido en uno de los regímenes quimioterapéuticos estándares para el tratamiento de pacientes con CLL recién diagnosticada, usando una combinación de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab.

También han aparecido otras terapias con anticuerpos y ellas incluyen alemtuzumab y ofatumumab, y también han aparecido agentes nuevos como la bendamustina, que se suma al arsenal de tratamientos que podemos usar para pacientes con leucemia linfocítica crónica.

### **Diapositiva 41: Factores de pronóstico tradicional**

Al igual que el linfoma folicular y el linfoma difuso de células B grandes, existen factores que podemos usar para predecir cuáles serán los resultados o para predecir la supervivencia. Algunos de los factores más tradicionales se han basado en los escenarios clínicos como la fase, la rapidez con que se está duplicando el recuento de linfocitos, si este recuento se duplica en menos de un año, la cantidad comprometida de la médula ósea, edad, género. Y ahora, con los datos más recientes, estamos en condiciones de investigar los genes que están asociados con la leucemia linfocítica crónica para ayudar a predecir la supervivencia.

### **Diapositiva 42: Factores de pronóstico más recientes**

Aquí mostramos algunos de los factores de pronóstico más recientes. Por lo tanto, la supresión 17p o 17p menos o el compromiso con el gene P53 son los factores de peor pronóstico o más desfavorable. Existen otras genéticas que se pueden determinar mediante el análisis por hibridación fluorescente in situ (FISH, por

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

sus siglas en inglés) de la médula ósea, que ayuda a identificar qué supervivencia se podría esperar cuando se tiene leucemia linfocítica crónica.

Además, hay muchas otras pruebas que se pueden usar que pueden ayudar con este proceso

### **Diapositiva 43: Pacientes con CLL recién diagnosticados y en recaída/refractarios**

Como ya mencioné, existe hay muchos regímenes diferentes que se pueden usar para tratar a los pacientes con leucemia linfocítica crónica recién diagnosticada o con recaída. Está régimen de FCR que acabo de mencionar. Existen otros análogos de nucleósido como las pentostatinas, que se han usado en el régimen PCR. Y para los pacientes que han tenido una buena respuesta a la terapia de primera línea, a veces, esas mismas terapias se pueden usar cuando hay una recaída de la enfermedad. Y hay otros tratamientos o combinaciones de tratamientos que se pueden utilizar.

Aquí, una vez más, me gustaría destacar el papel que cumplen los ensayos clínicos en los pacientes con recaída y en los que se les acaba de diagnosticar leucemia linfocítica crónica. Como esto también es un tipo de malignidad linfoide que no se puede curar con las opciones de tratamiento tradicionales, los ensayos clínicos son convenientes, tanto al momento del diagnóstico como cuando se produce la recaída de esta enfermedad.

Muchos de los agentes que comenté anteriormente, el inhibidor BTK, CAL-101, los inhibidores de la quinasa NPI3, también pueden servir para atacar la leucemia linfocítica crónica.

### **Diapositiva 44: Nuevos efectos secundarios con las terapias nuevas**

Tal como mencioné anteriormente, también hemos observado reacciones nuevas en las terapias con nuevos ensayos clínicos para la CLL. Esta es una reacción única e irrepetible que hemos observado con la lenalidomida en ensayos clínicos para la CLL y con otros agentes también. Este fenómeno de una reacción de exacerbación tumoral que ocurre después iniciar la quimioterapia fue raro y, afortunadamente, los audaces investigadores lo identificaron. Lo que se observó es que después de iniciar la terapia con lenalidomida, los ganglios tumorales realmente crecieron. En esta diapositiva se muestra el lado izquierdo del cuello de un paciente, donde el tumor realmente aumentó de tamaño después de iniciar la terapia. Lo que también se observó fue que éste era color rojizo, estaba caliente y blando, lo cual es relativamente inusual para un linfoma o ganglio linfático de CLL.

Afortunadamente para este paciente y para los pacientes en general, los investigadores siguieron con la terapia a pesar de este aumento de tamaño en el ganglio linfático, y lo que usted puede observar es que con el tiempo ese ganglio linfático realmente disminuyó de tamaño. Es probable que esto representa una exacerbación tumoral con infiltración de las células inmunes que van a luchar contra el tumor, que puede ser estimulado mediante el tratamiento.

En la parte inferior de la diapositiva se muestra otro ejemplo de exacerbación tumoral en un escáner CT, donde la parte señalada con una flecha muestra un ganglio linfático que aumentó de tamaño con el tratamiento inicial y que al final, después de finalizado el tratamiento, volvió a disminuir de tamaño y no se pudo ver.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

#### **Diapositiva 45: Comunicación entre el paciente y el médico**

Uno de los factores que creo que es extremadamente importante para todos los pacientes que reciben tratamiento para el linfoma y la CLL es una comunicación fluida con su médico y equipo de atención médica. Al coordinar la comunicación entre el paciente y el médico, es importante usar enfoques que se adapten a las necesidades individuales en relación con el conocimiento de la salud. Estos son factores importantes a considerar por parte de los médicos y proveedores de la salud. También se deben considerar las barreras de idioma y la capacidad de toma de decisiones que tiene el paciente y sus proveedores de salud.

Es de suma importancia que los pacientes reciban y que los médicos entreguen instrucciones claras acerca de cuándo y cómo comunicarse con ellos. La coordinación médica entre proveedores también es de suma importancia, no solo con el oncólogo o hematólogo que está tratando el linfoma o leucemia, sino también con otros proveedores que pueden ayudar con otros aspectos de su salud. Y para los pacientes y proveedores de salud es importante recibir y dar copias escritas y/o electrónicas de los planes de control y de los escáneres u otros instrumentos.

Con esto termino y feliz recibo preguntas.

#### **Diapositiva 46: Sesión de preguntas y respuestas**

### **LAUREN BERGER:**

Muchas gracias, Dr. Flowers, por esta presentación tan clara e informativa. Ahora es el momento de las preguntas y respuestas de nuestro programa.

Responderemos a la primera pregunta de nuestro público en la Web. Ronald pregunta: "¿Hay criterios más claros o definitivos para diferenciar la CLL indolente de la agresiva?"

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Los criterios de FISH que mencioné antes es probable que sean los mejores que existen en la actualidad para ayudar a definir si una CLL es indolente o agresiva. Hay nuevos criterios exploratorios que están siendo implementados por muchos investigadores, los cuales investigan cosas tales como el perfil de expresión del gene, tal como lo que mostré anteriormente respecto del linfoma difuso de células B grandes. Por ahora, la supresión del 17p por FISH es el mejor medio para identificar el peor pronóstico o a los pacientes portadores de la leucemia linfocítica crónica más desfavorable. Y esos pacientes quizás debieran buscar otras opciones de tratamiento entre las opciones de tratamiento generales que mencioné. Y considerar alternativas como el trasplante alogénico de células madre de sangre periférica. Pero en general, con excepción de los tratamientos que ya mencioné y que se están usando crecientemente en todo el mundo, los nuevos sistemas en desarrollo no han tenido un uso amplio para ayudar a diferenciar a los pacientes con leucemia linfocítica crónica.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, Ronald. Ahora recibiremos una pregunta que proviene del público de habla española. El paciente se llama Joaquim y nos hará la siguiente pregunta: "¿pueden las personas que están

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

en remisión depositar sus células madre en un banco para usarlas a futuro? Y si la respuesta es positiva, ¿perduran éstas indefinidamente o hay un límite de tiempo para usarlas?"

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Gracias Joaquín por su excelente pregunta. La pregunta se relaciona con el depósito de células madre en un banco para usarlas en el futuro. El uso de células madre o el uso de las células madre propias de una persona es más conveniente en el trasplante autólogo de células madre de sangre periférica. Hay muchos subtipos de linfomas no Hodgkin y usos de linfoma de Hodgkin, donde la devolución las células madres propias de una persona es aconsejable. Y este procedimiento normalmente se hace después de aplicar una quimioterapia con una dosis alta o intensa. Como lo mencioné en el programa, para el linfoma difuso de células B grandes, ésta es una de las posibles opciones de tratamiento para pacientes que sufren una recaída después de haber recibido una terapia inicial con R-CHOP (rituximab más ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Lo más frecuente es que las células madre se extraen antes del trasplante autólogo de células madre de sangre periférica, por lo tanto sería raro que las células madre estuvieran depositadas en un banco. Sin embargo, esto sí ocurre si se produce una radiación a la médula ósea o si se produce algún otro evento, donde usted esperaría que las células madre no se pueden recolectar en el futuro. Pero para la gran mayoría de los pacientes, la recolección y almacenamiento de células madre no es algo que se haga rutinariamente ni que sea necesario.

**LAUREN BERGER:**

Gracias por la pregunta y por la respuesta. Ahora escucharemos una pregunta de nuestro público de Brasil y proviene de una paciente llamada Sonja: ¿"cuán eficaz es un mini trasplante para un paciente con CLL si el resto de los tratamientos ya no sirve y hasta qué edad?"

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

El mini trasplante para la leucemia linfocítica crónica tiene varios nombres. También se le denomina trasplante alogénico no mieloablativo de células madre de sangre periférica o trasplante de células madre de intensidad reducida. Al igual que sus variados nombres, hay muchas formas diferentes de realizar este tipo de trasplante y éstas varían de un centro a otro. Y con cada uno de esos enfoques diferentes se obtienen resultados diferentes. Pero en general, para los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída o refractaria que no está respondiendo a otras terapias, la administración de una quimioterapia adicional ofrece un mínimo beneficio. Un ejemplo específico donde ocurre esto es el de los pacientes que son resistentes a los regímenes que contienen fludarabina o que no responden a la fludarabina. Esos pacientes tendrían una supervivencia esperada de aproximadamente diez meses o menos. Del mismo modo, los pacientes que tienen supresión de 17p y que no están respondiendo a la terapia, tendrían los resultados deficientes que mencioné anteriormente.

Para esos paciente y para otros pacientes donde el trasplante alogénico de células madre es aconsejable, los datos agrupados que provienen de varios ensayos clínicos diferentes sugieren que aproximadamente entre el

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

20 al 30% de los pacientes a los que se les va a practicar un mini trasplante pueden tener una supervivencia de largo plazo sin la enfermedad con ese tratamiento.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, Sonja. Ahora recibiremos la siguiente pregunta del público en la Web, el paciente se llama Herbert y pregunta, "Recién se me diagnosticó linfoma folicular. Mi oncólogo me indicó que no necesitaré un tratamiento con una duración de cinco a siete años. ¿Es preferible que me trate ahora en lugar de esperar?"

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Gracias Herbert por su pregunta; en realidad es una pregunta extremadamente difícil. Me referí parcialmente a ella en mi análisis sobre el último ensayo clínico donde se compara el rituximab con la observación. También dije que a veces es difícil, tanto para los pacientes como para los médicos, saber que hay un diagnóstico de linfoma y decidir no hacer nada. Por ahora, es muy difícil predecir cuánto será el tiempo de espera vigilante. En los estudios de mayor tamaño que he analizado a este respecto, los cuales provienen de Stanford y del grupo británico que mencioné anteriormente, han mostrado que el tiempo promedio de espera vigilante es de aproximadamente tres años. Pero predecir cuál es la espera vigilante para un paciente determinado o cuánto tiempo durará el período de espera vigilante es algo muy difícil.

La espera vigilante consiste en si \_\_ debe continuar hasta que se cumpla uno de los criterios del GELF que ya mencioné o uno de los criterios del NCCN, como motivo para iniciar el tratamiento, y una vez que uno de estos criterios se cumple, se debe iniciar el tratamiento, independiente de cuánto tiempo dure.

Los datos que mencioné del Grupo británico sugieren que puede haber algún beneficio en empezar una terapia con rituximab, en contraposición a iniciar el régimen de espera vigilante o el régimen de observación. Para saber realmente cuáles son esas diferencias se deberían incluir las diferencias claras en supervivencia general y, hasta ahora, en esos ensayos no se ha hecho el seguimiento de pacientes durante un período suficientemente prolongado como para saber que esa diferencia existe.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias por esa respuesta. Dr. Flowers, antes se refirió al concepto carga tumoral elevada. ¿Puede explicarnos brevemente en qué consiste, por favor?

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Por supuesto. La carga tumoral elevada es un concepto que se ha introducido para tratar y ayudar a agrupar a los pacientes con linfoma folicular, donde la mayoría de ellos tiene la enfermedad en una fase avanzada, en los que necesitan un tratamiento inmediatamente después de ser diagnosticados, en contraposición con los pacientes donde la opción de espera vigilante puede ser la adecuada. Para la mayoría de los pacientes que tienen un linfoma folicular con carga tumoral elevada, la espera vigilante no es una opción inicial adecuada. Y la carga tumoral elevada se determina mediante los criterios del GELF. Estos son: tener un solo ganglio linfático que mide más de 7 centímetros, tener más de tres ganglios linfáticos, donde cada uno de ellos mide más de 3 centímetros, con compromiso de órgano o un órgano está amenazado por un ganglio linfático,

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

tener ganglios linfáticos que están provocando síntomas o una enfermedad está provocando síntomas como fiebre, sudoraciones nocturnas o pérdida de peso o éstos generan algún tipo de compromiso en la médula ósea o en el hemograma normal.

**LAUREN BERGER:**

Muchas gracias por su explicación. Escuchemos la siguiente pregunta que proviene del público que se comunica por teléfono.

**OPERATOR:**

Nuestra siguiente pregunta la hace Stephanie de Florida.

**STEPHANIE:**

Sí, gracias, respecto de la situación del linfoma primario mediastinal difuso de células B grandes, cuál es la mejor forma de hacer una biopsia? ¿La mediastinoscopia o mediastinotomía?

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

La mediastinoscopia probablemente sea el procedimiento más comúnmente usado para el tratamiento de un linfoma primario mediastinal difuso de células B grandes. Pero en realidad, el tratamiento óptimo para un paciente determinado depende del cirujano y del conocimiento que éste tenga de cada uno de los procedimientos, de la localización y tamaño del tumor y de otros factores del paciente, como los volúmenes de los pulmones y otras cosas. Por lo tanto, no se puede hacer una definición de tratamiento óptimo para la totalidad de los pacientes.

**LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, Stephanie. Responderemos a la siguiente pregunta que proviene del público de habla española y un paciente llamado Angelo pregunta: "¿Podría indicarnos que están recomendando los oncólogos en relación con hacer ejercicios o hacer una dieta durante el tratamiento de un cáncer LNH o CLL?"

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Esta es una pregunta muy importante. La práctica de ejercicios y hacer una dieta son probablemente dos de las preguntas más recurrentes que he recibido en la clínica cuando dejamos de referirnos a la terapia y otros temas relacionados con el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes o de otros linfomas. A la hora de preguntarnos qué hacer, pienso que es importante que participen en estas discusiones un nutriólogo, a veces, cuando se requieren sus conocimientos, un terapeuta físico o terapeuta ocupacional, y otros miembros del equipo de atención salud, incluidos los proveedores de salud en el hogar.

En general, las principales recomendaciones para todos los pacientes serían tener una dieta regularmente balanceada y si ésta no es regularmente balanceada, incluir complementos dietarios como las vitaminas nutricionales, usando una multivitamina única. Y, por lo general, debe ser una multivitamina que no contenga hierro. El motivo por el que no debe contener hierro la multivitamina es que ante la necesidad de hacer transfusiones de sangre a los pacientes, esas transfusiones de sangre suministrarán una dosis importante de hierro y entonces, el exceso de hierro provendría del complemento vitamínico.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

En cuanto a la práctica de ejercicios, en general recomiendo 15 a 30 minutos de caminata diarios, imponiéndose una meta de 30 minutos de caminata, la que se puede dividir en dos o tres sesiones a lo largo del día, y tratar de hacerlo la máxima cantidad de días de la semana, esto es alrededor de cinco días a la semana.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias. Gracias por su pregunta, Angelo. Nuestra siguiente pregunta proviene del público de Brasil y Fernando pregunta, "Dr. Flowers, por favor háganos saber cómo atacar el linfedema de las piernas"

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Es una muy buena pregunta. Atacar un linfedema puede ser un problema muy arduo, tanto de los brazos como en las piernas, que son los dos lugares del cuerpo donde con mayor frecuencia se manifiesta esta enfermedad. El linfedema se puede producir por muchos motivos, uno de los cuales pueden ser los ganglios linfáticos inflamados que están comprimiendo los linfáticos y provocan la acumulación de linfa y de otros líquidos en las piernas. Cuando esto ocurre, y sobre todo cuando se produce por la inflamación de los ganglios linfáticos, el mejor tratamiento es tratar de disminuir el tamaño de los ganglios linfáticos, lo cual por lo general implica hacer una terapia. El linfedema también se puede producir por otros motivos adicionales y esos requieren ser tratados de manera individual. Para todos los tipos de linfedema, en general se aconseja elevar las piernas, mantenerlas más arriba del corazón en algún momento del día a objeto de que drenen y evaluar el uso de medias de compresión para ayudar a aliviar algunos de sus síntomas.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias. Gracias por la pregunta. La siguiente pregunta proviene de nuestro público en la Web. Helen pregunta, "¿Puede referirse a la diferencia que existe entre los tratamientos con virus que se están haciendo en Penn y el CAL-101 y quién se beneficia de cada uno de ellos?"

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Muy buena pregunta. El grupo de terapias que han sido desarrolladas por el grupo Penn están enfocadas en usar terapias genéticas y usar los virus para introducir terapias génicas dirigidas en grupos de pacientes específicos. Las terapias genéticas han sido desarrolladas por ese grupo y por varios otros grupos porque que son beneficiosas para algunos pacientes que participan en los ensayos clínicos, pero estos son ensayos clínicos que están en una fase muy temprana y que no han sido probados de manera amplia. Para muchos pacientes es un gran desafío hacer que el virus introduzca los genes que son necesarios para ayudar a superar la enfermedad, pero creo que estos son ensayos importantes en los que hay que participar. Por el momento, estos ensayos están en una fase muy temprana y es difícil cuantificar el beneficio que se puede sacar de ellos.

Del mismo modo, el CAL-101 y muchos otros tipos de terapias que son terapias dirigidas, focalizadas en vías particulares dentro de las células linfomatosas o del CLL, son tratamientos que todavía están en una fase relativamente temprana. Estos son tipos de tratamientos que son desarrollados por las compañías farmacéuticas y los tratamientos están ampliamente disponibles en varios lugares que han estado de acuerdo en participar, ya sea administrando el agente solo o el agente con otra terapia. Del mismo modo, las

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

respuestas esperadas de estos ensayos son relativamente preliminares, sobre todo en los ensayos clínicos de Fase I. Una cantidad limitada de esos agentes o combinaciones han avanzado a los ensayos clínicos de Fase II y Fase III, con un poco más información sobre sus respuestas esperadas, pero todavía están en una etapa de desarrollo bastante preliminar.

Es muy difícil predecir la respuesta que una persona puede tener al CAL-101, porque esto depende de varios factores clínicos, incluidos los que destacué como mejores o peores factores de pronóstico, entre otros.

En general, las respuestas al CAL-101 y a otros agentes de esta categoría han demostrado ser poco prometedoras en su fase temprana, con tasas de respuesta equivalentes al 30 a 40% y quizás incluso el 50%, pero en realidad todavía es demasiado pronto para poder tratar y extrapolar la discusión de las respuestas obtenidas en los ensayos clínicos preliminares con cómo funcionarán para otros pacientes en el futuro.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, Helen. Escuchemos la siguiente pregunta que proviene del público que se comunica por teléfono.

### **OPERATOR:**

Nuestra siguiente pregunta la hace Larry de California.

### **LARRY:**

Sí, hola. Doctor, me interesa saber si hay ensayos que se estén haciendo sobre el complemento llamado té verde, la cantidad de ECGC (epigallocatequin galato) y ¿qué cantidades son necesarias para disminuir los efectos del CLL?

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

La pregunta se relaciona con el uso del té verde en el tratamiento del CLL. El té verde, o más específicamente el extracto de té verde -puesto que el té verde que se compra en el supermercado probablemente tendría un impacto muy limitado o ningún impacto en el CLL- es un compuesto que se ha estado estudiando en muchos ensayos en relación con varios cánceres, sobre todo el cáncer de la cabeza y cuello, y también el CLL. El grupo de la Clínica Mayo ha sido el grupo de investigación líder en lo que a extracto de té verde se refiere y se espera que algunos de esos ensayos clínicos sigan avanzando para que se usen de manera más amplia. Pero todavía siguen estando, también, en una fase muy preliminar de su desarrollo.

### **LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, Larry. La siguiente pregunta proviene de una paciente de habla española y Carolina pregunta, "¿Existe una correlación entre policitemia y CLL o LNH?"

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Muy buena pregunta. Existen correlaciones entre varias malignidades hematológicas y éstas pueden ocurrir a través de vías comunes o susceptibilidades comunes a la enfermedad donde están comprometidos ya sea los ganglios linfáticos o la médula ósea o las células precursoras precoces.

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Para el CLL y la policitemia vera no hay realmente una vía conocida o dirigida, pero éstas son posibles malignidades que pueden ocurrir en el mismo paciente. Pero son malignidades muy poco comunes o muy raras.

**LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, Carolina. Responderemos a la siguiente pregunta del público en la Web y Mike pregunta, "¿La progresión del CLL aumenta con el envejecimiento del paciente?"

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Bien, esta pregunta se relaciona con la progresión del CLL y la edad del paciente. Ambos factores se correlacionan o relacionan en el sentido de que los pacientes que pueden ver que su CLL sigue creciendo, sus ganglios linfáticos siguen aumentando de tamaño o que su médula ósea está comprometida es porque viven más tiempo con la enfermedad. Y de este modo a cualquier edad, en la medida que una persona viva con la enfermedad, ésta puede aumentar si no se trata. Y con el tratamiento a veces puede ocurrir una recaída y, en ese caso, se vuelve más agresiva. Por lo tanto, se relacionan en ese sentido.

Existe una asociación entre la edad y la probabilidad de desarrollar un CLL y el CLL sí aumenta ante la probabilidad de que los individuos envejezcan.

**LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, Mike. Ahora responderemos la siguiente pregunta de nuestro público de habla portuguesa de Brasil y la pregunta la hace John: "¿Afecta una infección de los dientes los ganglios linfáticos?"

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Una infección dental o cualquier tipo de infección puede inflamar los ganglios linfáticos. Por lo tanto, la función normal de los ganglios linfáticos es estimular las células del sistema inmunitario o células linfocíticas para salir y luchar contra la infección. Y con ello usted puede sufrir una inflamación de los ganglios nódulos linfáticos. Por lo tanto, una infección dental o una infección en cualquier otra parte del cuerpo puede provocar una inflamación de los ganglios linfáticos locales en ese lugar del cuerpo.

**LAUREN BERGER:**

Gracias por su pregunta, John. Escuchemos la siguiente pregunta que proviene del público que se comunica por teléfono.

**OPERATOR:**

Nuestra siguiente pregunta la hace Martin de Missouri.

**MARTIN:**

Hola. Se me acaba de diagnosticar LNH DLBCL. Tuve una recaída antes de mi trasplante autólogo a los 100 días, el tratamiento que recibo actualmente es metotrexato con citarabina con la meta de tener otra

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

oportunidad de trasplante de mi hermano donante genéticamente idéntico. Y me interesé por lo que dijo respecto de los ensayos del receptor de la vía de señalización, la referencia de la diapositiva es SYK, BTK y P13K. Yo no sabía si los tres son específicos al DLBCL o si uno era mejor que el otro o si los tres son tratamientos diferentes para los ensayos de receptores. Entonces, lo que estoy tratando de hacer también es mejor comprender qué ensayos hay disponibles para el DLBCL y qué significan las fases.

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Todas son grandes preguntas. Dividiré su pregunta en varias preguntas.

**MARTIN:**

Yo puedo dividir las y repetirlas, si lo prefiere.

**DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Mencioné en el análisis del linfoma difuso de células B grandes que el tratamiento común y óptimo para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes recién diagnosticado es la combinación de la terapia de rituximab con CHOP. Sin embargo, el rituximab y el CHOP no curan a todas las personas con linfoma difuso de células B grandes. Ante una recaída, el tratamiento estándar para pacientes que son suficientemente jóvenes y suficientemente sanos sería seguir con más quimioterapia y luego continuar con un trasplante autólogo de células madre. En años anteriores, cuando la terapia del CHOP era, en general, la terapia más usada en escenarios iniciales, hemos dicho que el trasplante autólogo de células madre con una terapia a dosis alta puede curar hasta el 50% de las personas que sufren una recaída de la enfermedad. Los últimos datos sugieren que eso no puede ser tan cierto puesto que ahora estamos curando a más pacientes con la terapia de R-CHOP, pero el trasplante autólogo de células madre sigue siendo el tratamiento preferido y tiene resultados significativos para muchos pacientes que han sufrido recaídas, incluso después de administrárseles R-CHOP.

Sin embargo, incluso el trasplante autólogo de células madre con terapia a dosis elevadas no cura a todos los pacientes. Y hay varias otras alternativas para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes que han sufrido recaídas después de un trasplante autólogo.

Creo que los ensayos clínicos son extremadamente importantes a considerar para esta población de pacientes en particular y estos incluyen varios agentes, incluidos algunos de los que destacué anteriormente. El inhibidor de la quinasa PI3, CAL-101, ha sido probado en pacientes con linfoma difuso de células B grandes que han sufrido una recaída. El inhibidor de la quinasa tirosina de Bruton o inhibidor de BTK, ibrutinib o PCI-32765 ha sido probado en esta población y también está siendo probado en ensayos. Y también hay ensayos que están en curso sobre la inhibición de la SYK con un droga llamada fostamatinib, además de otro ensayo de reclutamiento que está activo y abierto y otro que estamos llevando a cabo en Emory. Y al parecer es un compuesto prometedor para los pacientes con linfoma difuso de células B grandes, aun cuando todavía el ensayo está en su fase preliminar.

Otra droga, la lenalidomide o Revlimid®, parece ser activa y hay un ensayo aleatorio en curso donde se investiga a los pacientes que han sufrido recaídas después del trasplante autólogo de células madre o que son inelegibles.

## *LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento*

---

**Christopher R. Flowers, MD, MS**  
**13 de septiembre de 2012**

Hay muchos otros agentes que también están siendo investigados exactamente en este marco. Por lo tanto, creo que los ensayos clínicos son muy importantes a considerar en este escenario.

El trasplante alogénico de células madre es la única opción curativa demostrada para los pacientes portadores de linfomas agresivos que han sufrido una recaída después de un trasplante autólogo de células madre. Y la primera opción para un trasplante alogénico de células madre debería provenir de un hermano totalmente compatible o genéticamente idéntico.

Para los pacientes que tienen hermanos totalmente compatibles, es importante que puedan lograr alguna respuesta a la terapia adicional antes de pasar a ese trasplante alogénico de células madre y tener algún control de la enfermedad antes del trasplante, porque la mayoría de esos trasplantes se tienen que hacer con un acondicionamiento de intensidad reducida si usted ya ha recibido una terapia a dosis elevadas con el trasplante alogénico de células madre.

Pero esta es una opción importante y muy significativa y ya se ha implementado en varios centros de los Estados Unidos.

La otra parte de la pregunta se relacionaba con el uso de ensayos clínicos de Fase I o fases de ensayos clínicos. En general, en los ensayos clínicos existen tres fases principales. La Fase I en realidad es cuando se prueba el primer agente en los pacientes con linfoma y es en esta donde hacemos las pruebas para tratar de identificar la dosis de droga correcta que se puede administrar en forma segura. Por lo tanto, la meta de este ensayo no es necesariamente producir respuestas para los pacientes, sino tratar de encontrar e identificar la dosis correcta. Sin embargo, para los agentes que parecen ser prometedores y para los pacientes para los cuales no se dispone de otras opciones de tratamiento, estos son agentes que, a veces, pueden brindar un beneficio significativo. Los ensayos clínicos de Fase II se usan para los agentes que ya han pasado a través de las pruebas de la Fase I, donde estamos probando para determinar si la droga produce o no una respuesta significativa. Y esos son agentes que- o esos son ensayos que pueden ayudarnos a conocer cuán bien responden los pacientes. Y luego están los ensayos clínicos de la Fase III, que son ensayos donde, en cierta medida, sabemos cuán bien responden los pacientes y sabemos cuál es la seguridad de la droga, y donde comparamos ese tratamiento con uno más estándar, para determinar si el último es mejor. Por lo tanto, para las pacientes con linfoma difuso de células B grandes que han sufrido una recaída, existen varios agentes que están siendo probados en todas esas fases.

Los agentes que mencioné son los que están siendo probados en forma individual y que están separados entre sí, aun cuando los presenté como parte de una vía para mostrar que sí están conectados respecto de las vías que atacan dentro el linfoma.

### **LAUREN BERGER:**

Muchas gracias por su pregunta, Martin. Ahora responderemos una pregunta que proviene de la Web, Cory pregunta: "He leído que años después de realizado el tratamiento para la leucemia o el linfoma una persona tiene un alto riesgo de desarrollar el otro cáncer, ¿por qué ocurre esto?"

## ***LNH y LLC: Actualización del diagnóstico y tratamiento***

---

***Christopher R. Flowers, MD, MS***  
***13 de septiembre de 2012***

### **DR. CHRISTOPHER FLOWERS:**

Esta es una excelente pregunta. Sí, existen algunas relaciones entre leucemias y linfomas en ese sentido. Una de las relaciones es un proceso de lo que se denomina transformación. Por lo tanto, las personas que tienen linfomas de bajo grado, como el linfoma folicular u otros procesos de bajo grado como la leucemia linfocítica crónica o el linfoma linfocítico pequeño, tienen un riesgo de transformarse en un linfoma más agresivo, como el linfoma difuso de células B grandes.

En general, en las series donde se ha investigado esto, ese riesgo se ubica en un rango del 2% a quizás un 5% por año. Esto significa que es un riesgo que existe y que puede continuar en el tiempo. Pueden haber terapias o ciertas terapias que están cambiando ese riesgo y se requiere de una investigación adicional para determinar el impacto de los tratamientos más recientes sobre dicho riesgo; algunas de esas investigaciones están en desarrollo.

La otra conexión entre linfomas y leucemias es que el linfoma en sí mismo o el tratamiento del linfoma puede predisponer a las personas a desarrollar un proceso secundario o un problema secundario con la médula ósea, tal como el síndrome mielodisplástico o el síndrome mielodisplástico que se desarrolla y convierte en leucemia mielógena aguda. Por ende, un proceso de tipo de leucemia diferente, pero un tipo de leucemia diferente que surge ya sea debido a la misma enfermedad, el linfoma, o producto de los tratamientos del linfoma.

### **Diapositiva 47: Recursos de LLS Lauren Berger:**

#### **LAUREN BERGER:**

Gracias Cory por su pregunta. Y gracias a todos ustedes por sus preguntas. Esperamos haberles respondido a la mayoría de las preguntas que nos hicieron y que la información que les proporcionamos los ayudará a ustedes y a sus familias en sus próximos pasos a seguir. Si no logramos responder a sus preguntas, por favor llame gratuitamente a los Especialistas del servicio de información de The Leukemia & Lymphoma al 800-955-4572. O puede comunicarse con nosotros enviándonos un correo electrónico a [infocenter@lls.org](mailto:infocenter@lls.org). Nuestros especialistas pueden brindarle la información sobre la investigación y ensayos clínicos de LNH y CLL.

Me permito agradecer en su nombre y el mío propio al Dr. Flowers. Estamos muy agradecidos de que nos haya ofrecido su tiempo para estar con nosotros en el día de hoy.

En nombre de The Leukemia & Lymphoma Society, Abrale, Alianza Latina, Dr. Flowers y el mío propio me gustaría agradecerles por compartir su tiempo con nosotros en el día de hoy. Hasta pronto y les deseamos lo mejor.

**END**