

**Operador:** Buenas tardes. Bienvenidos a “Leucemia y linfoma infantil: actualización sobre tratamiento y cuidado de seguimiento”, un programa gratuito de educación por teléfono e Internet. Me complace presentar a la moderadora, Sra. Lauren Berger. Gracias, Sra. Berger. Puede comenzar.

**Lauren Berger:** Gracias y buenas tardes. En nombre de Leukemia & Lymphoma Society (La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, LLS por sus siglas en inglés), les agradecemos que hayan decidido pasar esta hora con nosotros. Les damos la bienvenida a “Leucemia y linfoma infantil: actualización sobre tratamiento y cuidado de seguimiento”, con la Dra. Sima Jeha. Le agradecemos a la doctora que comparta con nosotros su experiencia y su tiempo, y también su dedicación ayudando a las familias afectadas por el cáncer.

Ustedes recibieron por correo electrónico o por carta información sobre el programa de hoy con los temas a tratar, la biografía de la presentadora y el formulario de pedidos de publicaciones de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. Si no han leído el material todavía, los animamos a que lo hagan. También encontrarán una hoja para que nos ayuden a evaluar el programa de hoy. El personal de enfermería y los trabajadores sociales pueden recibir crédito por una hora de educación continua.

Después de la presentación de la doctora Jeha, aceptaremos preguntas del público por teléfono y por Internet. Hoy tenemos más de 1100 personas inscritas en nuestro programa en los Estados Unidos, y varios participantes internacionales en Canadá, Australia, el Reino Unido, México, Venezuela, Arabia Saudita y Dinamarca. Bienvenidos.

Si no alcanzamos a llegar a sus preguntas hoy, pueden llamar al Centro de Recursos Informativos de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, a su teléfono gratuito 1-800-955-4572. Este número figura en las hojas del paquete, y en este teléfono podrán comunicarse con un oncólogo que puede contestar preguntas, ayudarles a obtener información y solicitar publicaciones gratuitas específicas para sus circunstancias. El horario del Centro de Recursos Informativos es de lunes a viernes de 9 de la mañana a 9 de la noche, hora del Este.

Estamos grabando el programa de hoy y vamos a poner la transcripción en el sitio web de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma dentro de unas semanas. Esto les dará la oportunidad de leer o volver a escuchar el programa de hoy, especialmente para repasar términos o tratamientos.

Antes de la presentación de la doctora Jeha, quiero que conozcan a John Walter, Presidente y Director Ejecutivo de la Sociedad de Lucha contra la

- Lauren Berger:** Leucemia y el Linfoma, quien les dará la bienvenida y dirá algunas palabras. John, gracias por venir.
- John Walter:** Gracias, Lauren. Quiero darles la bienvenida a todos los padres y madres, pacientes, personas que cuidan al paciente y profesionales de la salud que están escuchando el programa. Tenemos la fortuna de tener con nosotros a la Dra. Sima Jeha. La doctora Jeha es experta en leucemia y linfoma infantil y ha dedicado su carrera a mejorar la vida de los enfermos con cáncer infantil y sus familias. Le agradecemos el apoyo que le da a la misión de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma a través de la investigación y su trabajo diario con los niños y sus familias. Quiero darle las gracias a la doctora Jeha por sacar el tiempo para ayudar a explicar un poco más la leucemia y el linfoma infantil y el cuidado de seguimiento.
- La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma tiene el compromiso de proporcionar la información más actualizada sobre los cánceres de la sangre. Sabemos que es importante mantenerse al día para que junto con el equipo de atención médica, ustedes determinen cuáles son las mejores opciones para alcanzar los mejores resultados. Nuestra visión es que algún día, la gran mayoría de los enfermos con cáncer de la sangre serán curados o podrán manejar la enfermedad y tener una buena calidad de vida. Desde su fundación en 1949, La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma ha invertido más de \$680 millones de dólares en la investigación específica de cáncer de la sangre. Seguiremos invirtiendo en la investigación de remedios, programas y servicios para mejorar la calidad de vida de los enfermos y sus familiares. Esperemos que esta teleconferencia les sea útil en el camino hacia adelante. Gracias; le devuelvo el programa a Lauren.
- Lauren Berger:** Muchas gracias, John. Ahora tengo el placer de presentar a la doctora Jeha. La doctora Jeha es la Directora de Terapias en Desarrollo de la División de Leucemia y Linfoma de St. Jude Children's Research Hospital de Memphis, Tennessee. La biografía completa de la doctora Jeha está en el paquete que ustedes recibieron, y los animo a que la lean. Doctora Jeha, muchísimas gracias por estar con nosotros; le entrego a usted el programa.
- Doctora Jeha:** Lauren, gracias por su amable presentación. Buenos días, o buenas tardes, según de dónde llamen. Quiero agradecerle a la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma por la oportunidad de compartir esta hora con ustedes; también quiero agradecerles que me hayan enviado algunas de sus preguntas; en ellas me basaré para guiar mi charla. Al final de la charla habrá un período para más preguntas.

**Doctora Jeha:**

Mi presentación tiene varias partes. Primero voy a mencionar las causas de la leucemia y el linfoma, luego voy a hablar sobre el diagnóstico, y después sobre el tratamiento. Por último voy a hablar sobre los efectos secundarios del tratamiento. Esto incluye los efectos agudos o de corto plazo, que ocurren durante el tratamiento, y los efectos a largo plazo que se detectan después de terminar el tratamiento.

Una de las preguntas más frecuentes que los padres y madres se hacen cuando conocen el diagnóstico de leucemia o linfoma —o de cualquier otro cáncer, en realidad— es si es heredado o si hay algo que hubieran podido prever o prevenir. Las investigaciones muestran que las anomalías genéticas tienen un papel en la aparición del cáncer, incluyendo leucemia y linfoma. Las anomalías genéticas son comunes en la leucemia y el linfoma y funcionan como firmas de identificación para ayudar en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades. Las investigaciones en curso sobre el genoma humano irán revelando más firmas, y esto tal vez nos dé más información sobre la causa y la biología de la leucemia y el linfoma y nos ayude a encontrar nuevos tratamientos. Toda esta información es muy útil y demuestra que la genética juega un papel en las causas del cáncer.

La mayoría de ustedes saben que las anomalías cromosómicas constitucionales se asocian con un mayor riesgo de leucemia y linfoma. Por ejemplo, los niños con síndrome de Down o anemia de Fanconi tienen una mayor incidencia de leucemia. Además, hay casos poco frecuentes de ocurrencias múltiples de leucemia en familias entre gemelos idénticos, si uno de ellos tiene leucemia, el riesgo del otro es más alto que para el resto de la población, especialmente si la leucemia aparece en los primeros seis años de vida. Sin embargo, las alteraciones genéticas no necesariamente significan que la enfermedad es hereditaria, ni que si un niño tiene cáncer, sus familiares, incluyendo sus hijos, tendrán cáncer en el futuro. Estas asociaciones no están aún bien definidas y no es necesario causar ansiedad en aquellos que están vivos y preocuparlos sobre casarse, tener hijos, etc.

Por ejemplo, ciertas anomalías genéticas que se detectan en pruebas de sangre del recién nacido: algunos niños con esta anomalía tendrán leucemia y otros con la misma anomalía, no. La pregunta es: “¿Hay riesgos inducidos por factores del medio ambiente?” ¿Es posible que haya una predisposición que los factores ambientales acentúan? Los factores ambientales pueden ser cualquier cosa desde reacciones inmunológicas hasta infecciones o exposición a sustancias carcinógenas, sea un pesticida o un fármaco usado en quimioterapia.

En resumen, existe una relación entre la predisposición genética y los factores ambientales. Actualmente hay muchas investigaciones para

**Doctora Jeha:**

tratar no sólo de entender bien estas asociaciones sino también para prevenir la leucemia o detectarla antes. Sin embargo, hasta la fecha no hay pruebas de que los padres u otros familiares puedan hacer nada para predecir o prevenir la aparición de leucemia o linfoma en sus hijos.

¿Cómo se llega al diagnóstico? A muchas familias les preocupa el diagnóstico porque la leucemia es un imitador. La leucemia es una célula en la médula ósea, que es donde se producen las células sanguíneas. La médula ósea es muy activa porque los glóbulos rojos se renuevan todos los días. Debido a la división tan rápida, si una célula con una anomalía o pérdida de control sigue dividiéndose descontroladamente, ocupará toda la médula ósea normal. Luego, los glóbulos rojos que dan energía, los glóbulos blancos que protegen contra infecciones y las plaquetas que previenen las hemorragias, todas estas células disminuyen y son remplazadas por las células leucémicas anormales. Esto causa diversas manifestaciones, que pueden ir desde fatiga o palidez debido al bajo nivel de glóbulos rojos, sangrado y moretones por la falta de plaquetas, o fiebre porque los glóbulos blancos están bajos y tal vez haya infecciones. Algunos niños tienen aumento en el número y/o el tamaño de los ganglios linfáticos y fiebre. En algunos casos visitan al pediatra con una receta para antibióticos que les dieron, al no ver mejoría, se refiere al enfermo al centro de cáncer y la familia se disgusta porque el diagnóstico tardó una o dos semanas. Pero esto no es inusual, ya que en la mayoría de los casos la fiebre baja o los ganglios agrandados resultan ser una infección común, y rara vez significan leucemia. Una demora de una o dos semanas es normal. No se considera un error de diagnóstico y no afecta el resultado a largo plazo. Digo esto para aliviar la ansiedad que algunas familias sienten al pensar que no han prestado atención a los síntomas. En realidad, los síntomas a menudo son difíciles de interpretar, incluso para los médicos.

Lo principal, especialmente para los pediatras o personal de enfermería que están escuchando este programa, es no actuar impulsivamente recetando medicamentos como prednisona u otros esteroides que se utilizan en el tratamiento de la leucemia y que pueden inducir la remisión. A veces se recetan esteroides por el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil que se hace porque el niño tiene dolor de huesos; los síntomas se alivian porque los esteroides son buenos tanto para la artritis reumatoide como para la leucemia. Pero cuando es leucemia, los síntomas vuelven, y es más difícil tratar una leucemia que ha sido tratada con esteroides porque se considera una recaída.

Un breve retraso en el diagnóstico no afecta los resultados. Lo que sí afecta los resultados es que el niño esté enfermo o tenga cantidades altas de células que pasan inadvertidas, o hacer un diagnóstico equivocado e iniciar tratamiento con esteroides.

**Doctora Jeha:**

El diagnóstico es algo muy traumático para la familia porque la mayor parte del tiempo, como mencioné, la enfermedad imita una infección, y los padres esperan ir al médico y volver a casa y hacerse cargo de los otros hijos y otros problemas de la familia. Cuando llega el diagnóstico de leucemia, le cambia la vida no sólo al niño, sino también a los familiares y los hermanos. Es un cambio repentino que viene con muchísima información, un nuevo vocabulario y una nueva vida para los próximos meses en el caso de linfoma y leucemia mielógena aguda (AML por sus siglas en inglés). En el caso de leucemia linfocítica aguda (ALL por sus siglas en inglés), puede durar hasta tres años. En el caso de un linfoma no Hodgkin, el proceso también puede ser largo.

Es un cambio repentino que tomará aproximadamente un año de la vida de la familia. Es muy importante tener recursos y es bueno contar con la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma y otros recursos por el estilo que ayudan a las familias cuando lo necesiten. Lo más importante es hacerles todas sus preguntas al personal médico y de enfermería. Ustedes tienen el derecho de saber qué sucede y conocer la terminología y el tratamiento que se va a dar.

Para la AML, el tratamiento es quimioterapia intensiva que se da en cuatro o cinco ciclos en protocolos que pueden variar. No se ha demostrado si es mejor dar cuatro o cinco ciclos. En algunos protocolos sólo se dan cuatro, y eso puede ser suficiente, pero en la mayoría de los protocolos, damos cinco ciclos. El tratamiento termina en unos seis meses, pero durante esos seis meses, los niños están en el hospital la mayor parte del tiempo o tienen muy bajas cantidades de células.

Para el linfoma de Hodgkin el tratamiento es principalmente ambulatorio, y depende del estadio del linfoma. Puede consistir en quimioterapia ambulatoria con o sin radioterapia. La mayoría de los linfomas no Hodgkin son similares a la ALL. Es un espectro de enfermedades con casi el mismo tipo de células, y a veces no es claro si se trata de una verdadera ALL o de un linfoma, especialmente las leucemias de células T y los linfomas no Hodgkin, que son bastante parecidos y requieren un tratamiento similar.

El linfoma de Burkitt o linfoma de células B maduras es distinto porque requiere un tratamiento muy intensivo de corta duración similar al de la AML que mencioné antes.

Para la leucemia más común de la infancia, la leucemia linfoblástica aguda o ALL y los linfomas no Hodgkin, el tratamiento es más largo. Para la ALL, el tratamiento dura tres años.

**Doctora Jeha:**

Al momento del diagnóstico, muchas familias se preguntan cuál es el mejor tratamiento, adónde acudir, cuál es el mejor centro. La buena noticia es que para la ALL infantil hay muchas opciones que les darán al inscribir al niño en un protocolo u ofrecerle tratamiento; sin embargo, esto puede causar confusión. El Grupo de Oncología Infantil (COG por sus siglas en inglés) tiene muchos de los protocolos que usan para el tratamiento de niños en los Estados Unidos. Muchos colaboradores internacionales también usan estos protocolos. Los resultados son muy buenos, con una tasa de curación de más del 80%, y de casi el 90% en niños de bajo riesgo (en un cierto grupo de edad, cantidades bajas de células y cambios genéticos positivos en la leucemia).

Algunas instituciones, como St. Jude y Dana Farber, tienen sus propios protocolos internos. La diferencia en los protocolos y sus resultados están en los percentiles 1, 2 ó 3. La mayoría tienen excelentes resultados con una estructura muy similar.

La razón para inscribir a los niños en un protocolo es que esto permite a los investigadores recoger datos. Estar en un protocolo de investigación de leucemia no significa que el niño es un conejillo de indias con quien se está haciendo un experimento; el tratamiento de primera línea de la leucemia es muy estándar. Pero nos da el derecho de recoger datos y monitorear. En cierta forma, es mejor para los niños estar en un protocolo porque si tienen efectos secundarios o toxicidad, al monitorear a cientos de niños, es más probable que reconozcamos un patrón que se repite. Si nuestra curva de supervivencia o resultados no es mejor que la de protocolos anteriores, nos parece inaceptable. La mayoría de los protocolos tienen una Junta de Seguridad y Monitoreo de Datos, con expertos ajenos a la institución que vigilan y se cercioran de que el tratamiento sea seguro y eficaz. Los protocolos están muy bien diseñados y son vigilados varias veces por investigadores externos para prevenir el sesgo. El sitio web del Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) tiene información sobre los beneficios de participar en un protocolo. Muchas de las publicaciones que figuran en el sitio web del NCI atribuyen los avances en la ALL infantil al hecho de que la mayoría de los niños con ALL están inscritos en protocolos, a diferencia de los adultos, que en su mayoría reciben tratamiento fuera de un protocolo.

Les dirán que los resultados para la ALL en niños son mucho mejores que en adolescentes o adultos. Si bien hay muchos factores que causan esta diferencia, como la biología de la enfermedad y la función de los órganos (que empeora con la edad y puede afectar el pronóstico), muchas personas creen que el hecho de que los adultos no se inscriban en estudios y no estén tan monitoreados explica por qué no hay tantos avances en la ALL en adultos.



**Doctora Jeha:**

En resumen: los protocolos para niños son diferentes. Duran tres años y constan de la fase de inducción de aproximadamente un mes, seguida de la fase intensiva de consolidación que dura seis meses a un año según el grupo de riesgo, y luego vienen dos años de terapia de mantenimiento, que es una forma más leve de tratamiento, pero que es necesaria para realmente eliminar la leucemia para que no recurra. Los protocolos son similares: utilizan fármacos que hemos tenido por 30 años. Pero con cada protocolo hacemos una o dos preguntas para mejorar aún más el uso de los medicamentos que tenemos a nuestra disposición. En general las preguntas son racionales; tratamos de mejorar y a veces de manera aleatoria escogemos a los pacientes; lo que significa que si no sabemos si un cambio en la quimioterapia mejorará el resultado de la forma esperada, tratamos a la mitad de los pacientes en un grupo, y a la otra mitad en el otro grupo.

Los padres se preguntan “¿en cuál grupo nos ponemos?”, y se preguntan sobre el concepto de aleatoriedad. Cuando el médico ofrece aleatoriedad, significa que no sabe cuál grupo es mejor. Si sabemos cuál grupo es mejor, la ética dicta que el estudio debe terminar inmediatamente y los niños se deben tratar en el grupo que tiene mejores resultados. La mayoría de las veces no sabemos cuál grupo es mejor hasta que el estudio se cierra; luego, en el siguiente protocolo aplicamos el tratamiento del mejor grupo. Y en el siguiente protocolo, hacemos otra pregunta. Esta es la base de los protocolos.

De nuevo, ustedes deben conversar con los médicos sobre cuáles son las otras opciones. Cuando yo hablo con mis pacientes, les informo qué es lo experimental en el protocolo. Hay muchos elementos que son estándar, y otros que son más experimentales. Las partes experimentales, como la aleatoriedad y las pruebas de investigación, generalmente son opcionales. Los padres tienen el derecho de estar en el protocolo aunque no participen en la investigación. El no participar en la parte opcional del estudio no será usado en su contra. No piensen que tienen la obligación con el médico o la institución de inscribirse en estas pruebas opcionales. Ustedes tienen el derecho de decir “Quiero el tratamiento habitual”. En este caso, su hijo recibirá el tratamiento estándar, pero estará inscrito en el protocolo y le darán seguimiento. Como dije antes, lo vigilarán para determinar si hay toxicidad y ver el resultado. Sin embargo, no participará en la investigación si ustedes no están seguros de que es lo mejor, o si creen que la investigación causará ansiedad, dolor o cualquier cosa que interfiera con su calidad de vida. La mayoría de las veces, estas investigaciones opcionales no interfieren con la calidad de vida, y en ese caso, los padres no se oponen a inscribir a sus hijos. Pero igual siguen siendo opcionales independientemente de si interfieren con la calidad de vida o no.

**Doctora Jeha:**

La otra opción, por supuesto, es no inscribir al niño en ningún protocolo. Recuerden las opciones: está el protocolo, y en el protocolo están las partes estándar y las pruebas de investigación opcionales. Si el paciente se inscribe, puede recibir el tratamiento estándar con o sin las pruebas opcionales. Si no quieren recibir el tratamiento estándar en el protocolo, deben preguntarle al médico: “¿Qué otra opción hay?” La mayoría de las veces, la opción es el grupo estándar del protocolo. Por ejemplo, en St. Jude, si un paciente no quiere inscribirse en un protocolo por cualquier razón, le ofrecemos el tratamiento estándar del protocolo, ya que este es el mejor tratamiento que conocemos. Éticamente, no podemos ofrecer nada menos que el mejor tratamiento para el paciente.

La desventaja de no estar en un protocolo es que su seguimiento no va a la par con el seguimiento del grupo y podría haber efectos secundarios que no se notan porque no se recogen de la misma forma que en el protocolo oficial. Los protocolos tienen la intención de protegerlos a ustedes. No deben temerles, pero deben entenderlos.

Cuando la familia enfrenta el diagnóstico, es difícil determinar qué es experimental y qué no. El consentimiento se debe hacer lentamente, y los padres deben tener tiempo para pensar. En St. Jude, los padres firman dos consentimientos. El primero es para la inducción, que es claramente la terapia estándar. Al final de la inducción, tenemos otro consentimiento para la aleatoriedad opcional y la continuación. Para entonces, la familia tiene más información sobre la leucemia, el diagnóstico y la terminología y puede tomar una decisión informada con menos estrés y menos temor que al comienzo.

Una vez terminado el tratamiento después de tres años, generalmente hacemos una punción lumbar y un examen de médula ósea para cerciorarnos de que no hay más leucemia antes de parar el tratamiento. Luego celebramos y suspendemos la quimioterapia.

La forma de hacer el seguimiento depende del centro y del grupo. En general, el seguimiento se hace unas tres o cuatro veces al año el primer año de tratamiento. Para la historia de los conteos - esta es una buena prueba - no es necesario hacer el examen de médula ósea. En el pasado, hacíamos un examen de médula ósea después de terminar el tratamiento, pero ahora tendemos a no hacerlo. El segundo año, dos veces al año es suficiente, y después, los seguimientos son una vez al año. En St. Jude siempre damos seguimiento al paciente hasta que se hace adulto. Ahora hay una tendencia a nivel nacional de dar seguimiento anual de por vida.



**Doctora Jeha:**

La razón es que sabemos que la mayoría de los niños con ALL se curarán, y queremos asegurarnos de que llegarán a la edad adulta. De la misma forma en que seguimos los efectos secundarios mientras estaban en el protocolo y recibiendo tratamiento, queremos asegurarnos de que no ocurran efectos secundarios después de terminar el protocolo, sean efectos cardiacos o incluso psicológicos. Podría haber discriminación en cuanto a seguro médico o en el empleo, y queremos mantenernos al tanto de eso. Así que ahora a nivel nacional se continúa dando seguimiento a los pacientes. Por supuesto, esto es opcional, pero creo que este programa es bien recibido y la mayoría de nuestros pacientes reciben seguimiento de por vida. Tenemos para ellos actividades anuales llamadas St. Jude Life, y les seguimos dando seguimiento para cerciorarnos de que tienen una vida productiva y saludable.

Como dije antes, la mayoría de los tratamientos consisten en medicamentos descubiertos hace más de 30 años; sin embargo, estos son tiempos fascinantes. En primer lugar, tenemos la tecnología, desde genómica hasta citometría de flujo, que nos ayuda a realmente entender la biología de la leucemia mucho mejor que antes. Y tenemos marcadores, como mencioné antes, que nos permiten dirigir el tratamiento de forma más precisa ya sea con inmunoterapia o terapia molecular, además de quimioterapia. Por ejemplo, ahora tenemos rituximab, un anticuerpo monoclonal usado para el linfoma de células B maduras junto con quimioterapia. Lo bueno del rituximab (la inmunoterapia) y la quimioterapia es que tienen distintos mecanismos de acción y distintas toxicidades. Al combinarlos, obtenemos el efecto aditivo sin aumentar mucho la toxicidad, porque las toxicidades son diferentes. No se coinciden.

Hay investigaciones en curso para descubrir o crear más anticuerpos monoclonales que no sean contra CD20. Hay algunos contra CD19, CD22, etc., todos los cuales son marcadores en la célula leucémica. Se están manipulando los sitios donde estos anticuerpos monoclonales se unen a agentes citotóxicos o sustancias que aumentan la destrucción de células. Todos estos anticuerpos están en fases tempranas de investigación, y espero que la mayoría de sus hijos no los necesiten, ya que para poder desarrollar nuevas sustancias, primero se deben usar en leucemia recurrente, y luego, si son seguras y eficaces, pasan a ser tratamiento de primera línea.

Además de la inmunoterapia que mencioné, está la terapia celular; tal vez hayan oído hablar de las células citolíticas naturales. Las células citolíticas naturales son parte del sistema inmunológico, y se ha demostrado que tienen un papel importante para mantener el cáncer en remisión. Existen ahora formas de tratar a los pacientes con células citolíticas naturales. La pregunta que queda ahora, ya que estos son

**Doctora Jeha:**

abordajes experimentales, es cuánto mejora la célula citolítica natural el armamento contra la leucemia. La inmunoterapia y la terapia celular aprovechan el rol del sistema enológico frente a la leucemia.

Y además tenemos blancos moleculares. Una de las historias más exitosas de los blancos moleculares en el tratamiento de la leucemia es la de los inhibidores de la tirosina quinasa, primero imatinib y ahora dasatinib. Y hay varios otros que se están desarrollando. Imatinib, o Gleevec, se dirige al gen BCR-ABL, causado por la traslocación del cromosoma Filadelfia, que no es muy común en la leucemia infantil, pero confiere un mal pronóstico. Ahora se está combinando el inhibidor de la tirosina quinasa - imatinib o dasatinib - con quimioterapia de combinación. Tienen un efecto aditivo porque se dirigen a distintos blancos en la célula. Tienen distintos mecanismos de acción y distintas toxicidades.

Ya hay muchas publicaciones sobre la leucemia con cromosoma Filadelfia positivo tanto en adultos como en niños que demuestran que desde que se añaden estos inhibidores de la tirosina quinasa —los agentes de blanco molecular— a la quimioterapia de combinación, la ALL con cromosoma Filadelfia positivo ha mejorado significativamente. Estamos llegando al punto en que esto podría cambiar nuestras ideas sobre el trasplante, y podríamos realizar menos trasplantes que antes.

Esto me trae al tema de los trasplantes: “¿Cuándo hacemos trasplantes, y por qué a veces no los hacemos?” Este es un tema muy amplio. En resumen, hacemos trasplantes principalmente cuando el paciente tiene recaídas a repetición, ya que una vez que reincidan en el protocolo actual, especialmente si es una recaída temprana o durante el tratamiento, la probabilidad de que se curen y se mantengan en remisión a largo plazo es baja. En esos casos ofrecemos trasplante.

El trasplante se ofrece en la primera recaída únicamente a los pacientes de muy alto riesgo, que constituyen menos del 5% de todos los enfermos recién diagnosticados con ALL. La pregunta es: “¿Cómo se identifican estos pacientes?” Hay muchas formas de identificarlos porque hay muchos factores, como por ejemplo la cantidad de glóbulos blancos, la edad, a veces la ubicación y un mal pronóstico de la leucemia. Uno de los factores que ha ayudado mucho en los últimos años a determinar el riesgo y personalizar el tratamiento es la evaluación de enfermedad residual mínima. Enfermedad residual mínima (MRD por sus siglas en inglés) significa medir por citometría de flujo o por PCR o técnicas moleculares la cantidad de células leucémicas que no se ven cuando la médula ósea se examina en el microscopio.

**Dra. Jeha:**

A veces hay confusión en la familia acerca de la MRD porque cuando comenzamos a utilizar esta determinación (como mencioné antes, en las partes opcionales o de investigación de los protocolos) la teoría era que debido a que hay tantos factores de pronóstico (edad, citogenética, respuesta), decidimos que medir la respuesta al tratamiento es probablemente la mejor forma de evaluar todos esos factores juntos. Porque, finalmente, lo que se desea es una buena respuesta al tratamiento. La hipótesis era que los niños que eliminaban la leucemia rápido, en quienes no es posible detectar enfermedad residual mínima durante la inducción, serían más sensibles a la quimioterapia y tendrían un mejor pronóstico. Cuando se comenzó a investigar la MRD, se hacía para demostrar la teoría, así que no sabíamos si esto era cierto. Muchos protocolos estaban recogiendo datos pero no los usaban para actuar. Pero ahora, cada vez más instituciones están actuando de acuerdo con estos datos. St. Jude lo hace y también COG y Dana Farber, porque hemos documentado que MRD es útil para orientar el tratamiento.

Para los niños que se vuelven MRD negativos temprano - lo que significa que ya no tienen leucemia, ni siquiera por análisis de MRD, que es muy sensible - el pronóstico es muy bueno y no es necesario darles un tratamiento muy agresivo. De esta forma evitamos los efectos secundarios innecesarios porque sabemos que responderán bien; por otro lado, los pacientes con niveles altos de MRD deben ponerse en el grupo que recibe una terapia más intensiva.

En pacientes recién diagnosticados, el análisis de MRD en St. Jude y creo que en COG también, es muy útil para decidir qué pacientes deben recibir un trasplante en la primera remisión. Si un paciente no se vuelve MRD negativo en un momento o a un nivel que determinemos es seguro para prevenir una recaída, conversamos con la familia sobre la posibilidad de un trasplante en la primera remisión.

Como dije antes, el análisis de MRD ayuda a reducir la intensidad de la terapia. Volviendo al cromosoma Filadelfia: ahora que damos el inhibidor de la tirosina quinasa junto con quimioterapia en niños con una respuesta rápida y que son MRD negativos, evitamos el trasplante en la primera remisión aunque el paciente tenga el cromosoma Filadelfia, especialmente si no tienen un hermano donante compatible. Esto es, en pocas palabras, lo que hacen la mayoría de los protocolos actualmente.

Además de las nuevas terapias que mencioné —inmunoterapia y terapia molecular— hay dos nuevos fármacos recientemente aprobados para la leucemia. La clofarabina, un nuevo análogo de nucleósido, pertenece a la familia de la citarabina. Otro análogo de nucleósido es la nelarabina. La clofarabina tiene actividad contra la ALL y está aprobada para recaídas

**Doctora Jeha:**

de ALL en la infancia. También se usa para la AML de adultos de forma experimental.

La nelarabina fue aprobada para recaída de linfoma de células T; tanto clofarabina como nelarabina se están comenzando a usar en algunos protocolos, no sólo para recaídas de leucemia, sino también como tratamiento de primera línea para leucemia de alto riesgo. Aquí es donde la determinación del riesgo es muy importante, porque se pueden usar estas nuevas terapias para niños con alto riesgo de recaída, dado que es importantísimo evitar la recaída. Los niños con riesgo estándar no necesitan tratamientos experimentales.

¿Cuáles son los peligros de los tratamientos? Voy a hablar brevemente sobre esto y dejar tiempo para preguntas; de esta forma contestaré las preguntas sobre toxicidad que a ustedes les interesa.

Básicamente, hay una toxicidad de fase aguda, y las más importantes y temidas son las infecciones. Las infecciones oportunistas ocurren en pacientes inmunocomprometidos; si el paciente tiene una infección cuando su cantidad de glóbulos blancos es cero, no tienen sistema inmunológico en absoluto. Cualquier fiebre o deterioro de la condición clínica merece atención inmediata y el inicio sin demora de antibióticos, ya que el paciente podría sufrir un shock séptico en menos de una hora.

Esta es la razón por la que les recomendamos a todos los pacientes en fase de inducción o de terapia intensiva que estén en un lugar a menos de una hora de camino de un excelente centro médico, y que llamen si el paciente tiene fiebre, aun antes de ir al hospital. Si un paciente cercano a una clínica llama a St. Jude, sacamos el expediente y tenemos los antibióticos listos; apenas el paciente llega se toman muestras para cultivos, y los antibióticos se inician de inmediato.

Hay que recordar que los pacientes no mueren únicamente de leucemia: pueden morir por la toxicidad también. Prevenir las infecciones y tratarlas temprano es la mejor forma de prevenir la muerte durante la remisión, que es un golpe muy duro. Los padres y el resto de la familia tienen el importante papel de identificar cambios en la condición clínica del niño y dar aviso inmediatamente.

No voy a hablar sobre el lavado de las manos y todo eso porque estoy segura de que ya conocen las recomendaciones para prevenir las infecciones.

Otros efectos secundarios de la quimioterapia son los neurológicos. En St. Jude no usamos la radiación craneana como medida preventiva. La usamos únicamente para pacientes con recaída en el sistema nervioso

**Doctora Jeha:**

central. No la usamos como tratamiento de primera línea porque tratamos de reducir al mínimo el efecto de la radiación. Ahora bien, hay que recordar que la terapia intratecal y el metotrexato a altas dosis también pueden producir toxicidad neurológica o en el sistema nervioso central. El efecto de estas sustancias varía; algunos pacientes sufren convulsiones durante el tratamiento. Si ocurre esto, es necesario dar medicamentos anticonvulsivos que no interfieran con la quimioterapia. Tenemos algunos buenos medicamentos que no interactúan con la quimioterapia.

Muy rara vez las secuelas neurológicas son más graves, como debilidad o parálisis, y a veces el efecto desaparece y a veces no. Pero estos casos son muy poco comunes y pueden ocurrir también por la quimioterapia o la punción lumbar. El investigador debe vigilar estos efectos.

La mayoría de las veces, si hay toxicidad neurológica, es de bajo grado; hay varios estudios en curso en distintos protocolos. Por ejemplo, en St. Jude estudiamos el desempeño cognitivo, como la memoria y la función motora fina. Estamos tratando de identificar cambios sutiles y ver si con alguna modificación o interferencia los podemos prevenir. En la mayoría de los casos, los niños con el tratamiento estándar para ALL tienen una vida normal, y aunque las pruebas muestren un ligero déficit neurológico, no es suficientemente grave como para interferir en la vida cotidiana. Sin embargo, si ustedes creen que su hijo tiene problemas de atención, de memoria o de conducta en la escuela, deben consultar con un médico.

En el tratamiento actual de la ALL tenemos cuidado de no exceder la dosis acumulada de antraciclina. La toxicidad cardíaca es muy poco frecuente y la monitoreamos. Tenemos mucho cuidado, pero no es común, y la prevenimos al no exceder la dosis acumulada segura.

En cuanto a los huesos, todavía tenemos trabajo que hacer en cierto subtipo de pacientes. La leucemia es una enfermedad de la médula ósea; por definición, entonces, los pacientes pueden tener ciertas deficiencias de densidad ósea ya existentes; la densidad de los huesos ya puede estar baja a causa de la leucemia. La densidad baja aún más con la quimioterapia y los esteroides. Ese es un problema que puede ocurrir en los huesos. Otro problema, que es más grave, es la osteonecrosis (AVN por sus siglas en inglés), que puede causar dolor intenso y en casos graves, requerir una artroplastia de cadera. La osteonecrosis es muy poco común en niños de menos de 10 años y más común en adolescentes. La principal causa son los esteroides; hay muchos estudios que están investigando si se puede diagnosticar temprano y si se puede predecir quién va a sufrir este efecto. Hay muchos estudios sobre cuándo aparece y cómo tratarla.

**Doctora Jeha:**

Sé que les gustaría que les diera muchas respuestas; desafortunadamente, nadie tiene la solución para ese problema. Como parte de nuestro protocolo hacemos un estudio de resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) para ver si podemos detectar la AVN, pero muchos centros no lo hacen y prefieren esperar hasta que el paciente tenga síntomas. Aunque detectemos la AVN por resonancia magnética, no es claro cuál es la mejor forma de tratarla. ¿Reducir la dexametasona? ¿Suspenderla? Algunas personas piensan que una vez que aparece la AVN el daño ya está hecho, y suspender o no los esteroides no hacen ninguna diferencia. Nuestra incidencia de AVN es similar a la de todos los otros protocolos; o sea, algunos centros le dan seguimiento a la AVN o la tratan o la manejan de distintas formas. Pero todos vemos la misma incidencia. Repito, es más común entre adolescentes. En unos pocos pacientes es necesario hacer una artroplastia de cadera; como hay tan pocos casos, es difícil estudiar la enfermedad y comparar los métodos.

Pero cuando este problema aparece, es abrumador y frustrante tanto para la familia como para el médico. Todavía hay mucha investigación sobre este tema, y tenemos la esperanza de que algún día logremos por lo menos diagnosticar la enfermedad, si no prevenirla, y saber qué hacer después de diagnosticarla. La mayoría de las veces causa dolor y mejora con el tiempo. Otras veces es necesario operar. La intervención puede variar desde descompresión de las articulaciones para reducir la presión, hasta la artroplastia de cadera.

En resumen, esta es una época interesante porque ha habido muchos avances en cuanto a la leucemia y el linfoma en los últimos 50 años. En las décadas de los 50 y 60, estas enfermedades eran casi siempre mortales; ahora, la mayoría de los niños se curan, y nuestra preocupación es más sobre los efectos a largo plazo. Todavía tenemos que tratar los efectos secundarios, y aún hay pacientes de alto riesgo que sufren recaídas. Hay muchas investigaciones sobre otros tratamientos, sean nuevas sustancias o nuevos abordajes terapéuticos como inmunoterapia o terapia molecular, para complementar el tratamiento actual; esperamos que con la ayuda del análisis de enfermedad residual mínima podamos prevenir las recaídas totalmente. Voy a parar aquí para dejar tiempo para las preguntas.

**Lauren Berger:**

Muchísimas gracias, doctora Jeha; le agradecemos que haya contestado muchas de las preguntas que nos llegaron antes del programa. Pasemos ahora a la parte interactiva de la sesión. Operador, por favor dé instrucciones para hacer preguntas.

**Operador:**

Gracias. Para hacer una pregunta, pulse el asterisco y luego el número uno en el teclado numérico. Si desea borrar su pregunta, pulse el



- Operador:** asterisco y luego el número dos. Si está en Internet, haga clic en “Preguntar”, escriba su pregunta y haga clic en “Enviar”. Haremos las preguntas en el orden en que se reciben.
- Tengan en cuenta que debido a la limitación de tiempo sólo podemos aceptar una pregunta por persona. Una vez que haya enunciado su pregunta, el operador los transferirá de vuelta a la línea de la audiencia. Repito, para hacer una pregunta, presione el asterisco en el teclado numérico o haga clic en “Preguntar”, escriba su pregunta y haga clic en “Enviar”.
- Lauren Berger:** Gracias. Por favor hagan preguntas generales. Vamos a tomar la primera pregunta por teléfono. Adelante.
- Operador:** Gracias. La primera pregunta es de Chiquita, desde Missouri. Haga su pregunta. Está al micrófono.
- Pregunta:** Sí, me llamo Chiquita, de Missouri. Mi hijo tiene 18 años. Hace dos años le hicieron el diagnóstico de linfoma de Hodgkin. El médico no nos dio mucha información sobre el linfoma de Hodgkin, y yo quiero saber cuál es la tasa de supervivencia para este tipo de linfoma.
- Doctora Jeha:** La tasa de supervivencia, la tasa de curación, incluso, del linfoma de Hodgkin es cerca del 90%. La mayoría de los niños con esta enfermedad tienen muy buenos resultados con quimioterapia y con o sin radioterapia. Los casos refractarios o con recaída son mucho más difíciles y pueden exigir una terapia más intensiva y a veces trasplante.
- Lauren Berger:** Gracias por su pregunta. La próxima pregunta viene por Internet. La pregunta es: “Mi hijo tiene ALL pre-B de bajo riesgo y recibe AALL0331. Va a terminar el tratamiento en junio del año que viene. ¿Qué opina usted sobre la biopsia de médula ósea al final del tratamiento para ver si hay enfermedad residual? En la clínica me dijeron que es el médico quien decide si hacerla o no”.
- Doctora Jeha:** En St. Jude, como dije antes, hacemos una evaluación al final del tratamiento porque la mayoría de los niños tienen una vía, y antes de retirar la vía queremos asegurarnos de tener un último examen de médula ósea antes de suspender el tratamiento. No digo que sea incorrecto no hacerlo, pero en St. Jude nuestra práctica es hacer una punción lumbar y un examen de médula ósea al final del tratamiento de todos los pacientes.
- En la médula ósea no hacemos una biopsia sino una succión, y hacemos el análisis de enfermedad residual mínima. Muy, muy rara vez vemos casos de MRD positiva, y en esos casos mantenemos la vía y le damos

- Doctora Jeha:** seguimiento a la MRD. En la mayoría de los casos, sin embargo, la MRD es negativa y quitamos la vía. No digo que todos deban hacer eso, pero esa es nuestra práctica en St. Jude.
- Lauren Berger:** Gracias. Vamos a tomar la siguiente pregunta por teléfono. Adelante.
- Operador:** Gracias. La siguiente pregunta es de Diane, de New Hampshire. Puede hacer su pregunta. Está al micrófono.
- Pregunta:** Hola. A mi hijo le diagnosticaron ALL pre-B en marzo del 2009. He tenido curiosidad, porque seis meses antes del tratamiento, cojeaba únicamente al correr o jugar, cuando estaba de pie mucho tiempo. Lo que quiero saber es si cojear tanto tiempo antes es un signo de que hay un problema en la médula ósea.
- Doctora Jeha:** Puede ser. No estoy segura sobre el período de 6 meses. En muchos casos, los chicos tienen una historia de semanas de evolución, y en otros casos, de meses. En los niños es difícil saber si el dolor de huesos son dolores de crecimiento o que ocurren por correr, o si es parte de la leucemia misma. No quiero decir que cualquier dolor muscular después de correr debe alarmar a la familia, pero una de las presentaciones de la leucemia es dolor en los huesos.
- Lauren Berger:** Gracias por su pregunta. La próxima pregunta viene por Internet. “Mi hija de 8 años tuvo ALL y terminó el tratamiento hace 2 años. Tiene problemas de memoria y de procesamiento de información que la están afectando. El oncólogo no cree que estos efectos secundarios sean un problema y la trata como una niña normal. Necesitamos ayuda. ¿A qué tipo de médico debemos acudir y qué puede sugerirnos?”
- Doctora Jeha:** Si puede ir a un neurólogo para que le haga una prueba neurológica o psicológica, esto podría orientarla por lo menos para cuantificar e identificar los defectos, y determinar si son producto de la quimioterapia o no. A veces esto es difícil de determinar. Igual con la fertilidad: si los niños reciben tratamiento antes de la pubertad, o las niñas tratadas en cualquier momento, su fertilidad es dudosa. El único caso en que se sabe con certeza es en muchachos que han llegado a la pubertad y les hacen un conteo de espermatozoides. En la mayoría de los casos es difícil saber si la infertilidad fue inducida por la quimioterapia o si tenían problemas de fertilidad desde antes; o puede ser una combinación. Lo mismo con los efectos secundarios neurológicos y las enfermedades neurológicas. Pero puede ser un déficit de atención o algo que es fácil de tratar. Le recomiendo que vaya a un neurólogo para que le hagan pruebas neurológicas y psicológicas para identificar los problemas. Independientemente de si son causados o no por la quimioterapia, el tratamiento por lo general será el mismo.

- Lauren Berger:** Gracias. Vamos a tomar la próxima pregunta por teléfono. Adelante.
- Operador:** Gracias. La siguiente pregunta es de Mary, de Oregón. Puede hacer su pregunta. Está al micrófono.
- Pregunta:** Sí, quisiera preguntar qué piensa de la medicina complementaria y alternativa como ayuda al protocolo estándar para niños prepúberes, específicamente si el masaje ayuda y la integración de toque terapéutico para niños que puedan tener trauma residual por los tratamientos invasivos.
- Doctora Jeha:** Varios centros usan hipnosis o algo por el estilo como parte de lo que les ofrecen a las familias, especialmente para niños que van a someterse a procedimientos; usan hipnosis, imágenes, etc. No estoy en contra de un abordaje alternativo, sea en la forma de suplementos nutricionales o algo físico como masaje, hipnosis, etc. Lo que siempre recomiendo es que lo conversen francamente con el médico; yo siempre les pido a mis pacientes que hablen sinceramente conmigo sobre este tema.
- Esto es únicamente para asegurarnos de que el suplemento nutricional o de hierbas no interfiere con la quimioterapia. A veces, estos productos pueden agravar los efectos secundarios, y a veces pueden neutralizar o rescatar el efecto de la quimioterapia. El leucovorín, por ejemplo, que es simplemente ácido fólico, puede anular el efecto del metotrexato. Una conversación con el médico evitará usar algo que pueda interactuar con la quimioterapia y alterar el resultado. Igual para el masaje y otras cosas. Por ejemplo, debe asegurarse de que el nivel de plaquetas sea adecuado. Siempre converse con el médico para asegurarse de que el método no es peligroso y de que no hay problemas en agregarlo al tratamiento.
- Lauren Berger:** Bueno, la siguiente pregunta viene por Internet. “Tengo la sospecha de que mi hijo tiene AVN u osteonecrosis causada por la dexametasona. ¿Es razonable pedir una resonancia magnética? ¿Cuáles son signos comunes que se ven antes de diagnosticar AVN?”
- Doctora Jeha:** El dolor de las articulaciones es problemático en niños leucémicos. De nuevo, le recomiendo que hable con el médico y que ellos decidan. No creo que un miembro de la familia pueda hacer el diagnóstico; muchas veces se necesitan más pruebas porque hay varias causas de dolor de huesos o muscular en los niños. La dexametasona puede producir dolor muscular, y cuando se retira también puede haber dolor musculoesquelético. La vincristina puede causar dolor y dolor neuropático; el dolor también puede ser a causa de una AVN. Si su hijo tiene problemas debe consultar con el médico. El primer paso si se sospecha AVN sería tomar una radiografía simple. La mayoría de las

**Doctora Jeha:** veces se ve en una radiografía simple. Si se sospecha AVN pero la radiografía no muestra nada, el siguiente paso sería la resonancia magnética, si se han descartado otras causas de dolor musculoesquelético.

**Lauren Berger:** Gracias por su pregunta y las de todos los demás. El Centro de Recursos Informativos estará abierto en la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma después de este programa para contestar preguntas que no hayamos respondido durante el programa; con gusto le preguntaremos a la doctora Jeha si su duda no fue contestada. Además, podrán obtener información sobre ensayos clínicos. Como dijo la doctora Jeha, pueden ayudarlo a buscar información y contestar preguntas. Pueden comunicarse con el Centro de Recursos Informativos al 1800-955-4572.

Muchísimas gracias, doctora Jeha. Le agradecemos que haya donado su tiempo, y también por todo el trabajo que usted hace para dar apoyo a las familias afectadas por el cáncer.

Esperamos haber contestado muchas de sus preguntas. Recuerden que el Centro de Recursos Informativos está para darle apoyo y contestar preguntas. Los animo a que llenen el formulario de evaluación. Leemos todas las evaluaciones y sus opiniones realmente nos ayudan a planificar programas en el futuro.

En nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, doctora Jeha, le damos las gracias por compartir su tiempo con nosotros. Hasta pronto, le deseamos suerte.

**Operador:** Damas y caballeros, con esto termina la conferencia de hoy. Pueden colgar el teléfono. Gracias por su participación.