

Lo que sigue es una traducción de la transcripción de la presentación. La versión en inglés de las diapositivas de la presentación se incluye para ofrecer el contexto y una referencia visual.



Diapositiva 1: LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: CONOZCA SUS OPCIONES

Lizette Figueroa-Rivera:

Hola a todos. Quiero darles la bienvenida en nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, en inglés). Contamos con más de 1,000 participantes de todo Estados Unidos, así como de otros países, entre ellos Afganistán, Australia, las islas Bermudas, Canadá, Egipto, Alemania, Grecia, India, Indonesia, Irlanda, Macedonia, México, Nueva Zelanda, Singapur, España y Taiwán.

Y agradecemos especialmente a la Dra. Kendra Sweet por compartir su tiempo y conocimientos con nosotros el día de hoy. Antes de empezar, quiero presentar al Dr. Louis DeGennaro, presidente y director general de LLS, quien nos dirigirá unas palabras.

Dr. Louis DeGennaro:

Soy el Dr. Louis DeGennaro, presidente y director general de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. Quiero dar la bienvenida a todos los pacientes, cuidadores y profesionales médicos que nos acompañan en el programa de hoy.

En LLS, nuestra visión es la de un mundo sin cáncer de la sangre. Desde su comienzo en 1949, LLS ha invertido más de \$1,200 millones en investigaciones innovadoras para hacer avanzar tratamientos y curas que salvan vidas. Hemos desempeñado una función pionera en la financiación de muchos de los avances más prometedores de la actualidad, incluidas terapias dirigidas e inmunoterapias que han dado lugar a mayores tasas de supervivencia y que han mejorado la calidad de vida de muchos pacientes con cáncer de la sangre.


Aunque LLS es conocida por financiar investigaciones innovadoras, hacemos mucho más. Como este programa lo demuestra, somos la principal fuente de información, educación y servicios de apoyo gratuitos relacionados con el cáncer de la sangre para pacientes, sobrevivientes, cuidadores, familias y profesionales médicos. También apoyamos a los pacientes con cáncer de la sangre en sus comunidades locales a través de nuestras oficinas regionales en todo el país, y abogamos por políticas a nivel estatal y federal para garantizar que los pacientes tengan acceso a una atención asequible, coordinada y de calidad. Nos comprometemos a trabajar incansablemente todos los días para hacer realidad nuestra misión.

Hoy ustedes tendrán la oportunidad de aprender de expertos reconocidos en este campo. Cada uno de ellos ha ofrecido su tiempo como voluntario, y agradecemos su dedicación al apoyo de nuestra misión y su compromiso con el cuidado de los pacientes con cáncer de la sangre. Gracias por acompañarnos.

Lizette Figueroa-Rivera:

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


Ahora me complace presentarles a la Dra. Kendra Sweet, que es miembro asistente en el Departamento de Hematología Maligna de Moffitt Cancer Center en Tampa, Florida. Dra. Sweet, tengo el agrado de dejar el programa en sus manos.



DISCLOSURES
Chronic Myeloid Leukemia (CML): Know Your Options

Kendra Sweet, MD, MS, has affiliations with Abbvie, Agios, Astellas, Bristol Meyer Squibb (*Advisory Board*); Pfizer, Stemline (*Consultant*); Incyte (*Grant Support*); Celgene, Jazz, Novartis (*Speakers Bureau*).

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 2: DECLARACIÓN DE INTERESES

Dra. Kendra Sweet:

Muchas gracias. Les pido disculpas de antemano por mi voz. Tengo ese resfriado que aparentemente anda dando vueltas por ahí, así que perdónenme, por favor.

Soy Kendra Sweet. Soy miembro del Departamento de Hematología Maligna de Moffitt Cancer Center, especializado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML, en inglés) y la leucemia mieloide aguda (AML, en inglés).

Aquí se da una declaración de intereses respecto a mis afiliaciones profesionales.

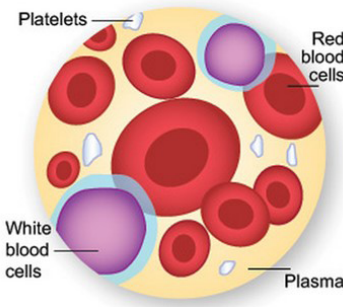
ABOUT BLOOD

Blood cells

- White blood cell (fights infection)
- Red blood cell (carries oxygen)
- Platelet (helps blood to clot)

Plasma

- The liquid part of the blood
- Mostly water
- Vitamins, minerals, proteins, hormones and other natural chemicals



The diagram shows a cross-section of a blood vessel containing various components. Red blood cells are depicted as large, red, biconcave discs. White blood cells are shown as larger, spherical cells with a distinct nucleus. Platelets are small, irregularly shaped fragments. The plasma is the yellowish liquid medium surrounding the cells. Labels with leader lines identify 'Platelets', 'Red blood cells', 'White blood cells', and 'Plasma'.

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

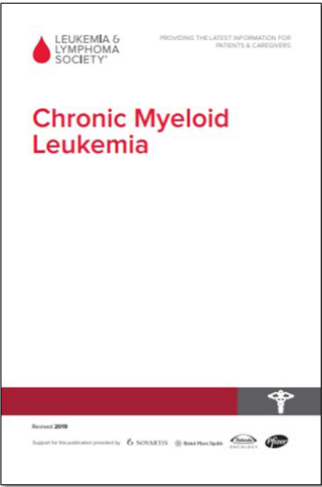
LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 3: INFORMACIÓN SOBRE LA SANGRE


Empezaremos con una breve descripción de la sangre. Como la mayoría de ustedes probablemente saben, la sangre se compone de millones de células, entre ellas glóbulos blancos, las células que son importantes para ayudar al cuerpo a combatir las infecciones; glóbulos rojos, las células que ayudan a transportar el oxígeno a todos los tejidos del organismo; y plaquetas, las células que ayudan a que la sangre coagule. La parte líquida de la sangre se llama plasma y consta principalmente de agua.

WHAT IS LEUKEMIA?

Leukemia is a type of cancer of the bone marrow and blood.




Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 4: ¿QUÉ ES LA LEUCEMIA?

La leucemia es un cáncer de la médula ósea y la sangre. La médula ósea es parecida a una especie de fábrica en la que se producen todas estas células sanguíneas. Hay diferentes tipos de leucemia que se presentan en diferentes tipos de células sanguíneas, y todos ellos evolucionan de manera diferente y tienen tratamientos y pronósticos diferentes. Así pues, no todos los tipos de leucemia se tratan de la misma forma.




ABOUT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

- CML results from an acquired (not present at birth) genetic injury to the DNA of a single bone marrow cell.
- The mutated cell multiplies into many cells (CML cells).
- The result of the uncontrolled growth of CML cells in the bone marrow is an increase in the number of CML cells in the blood.

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society

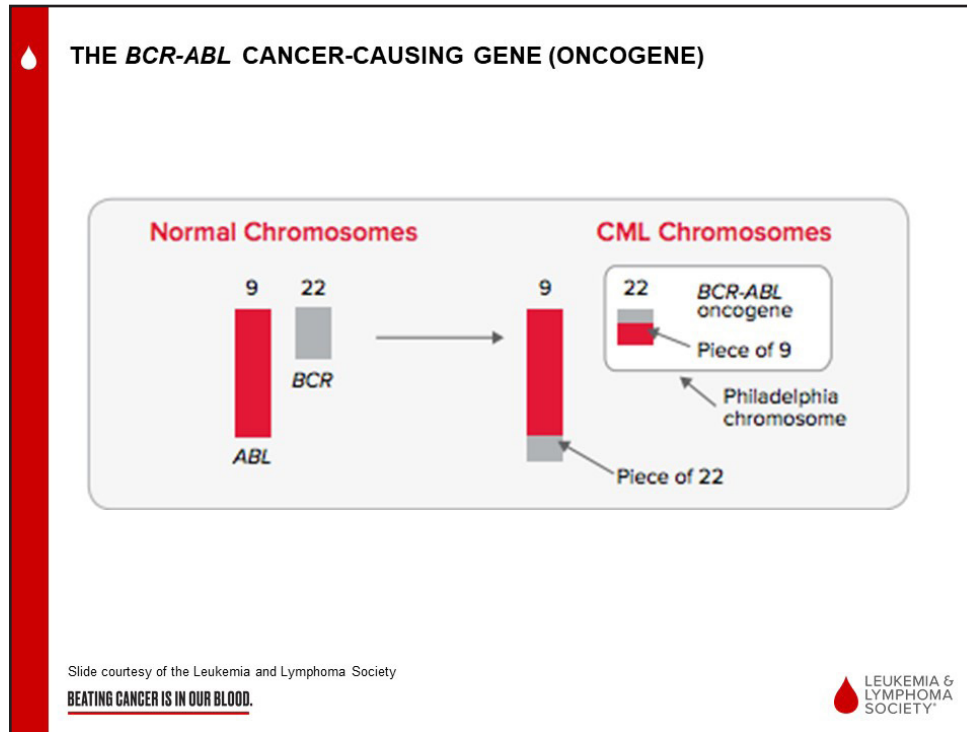
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY


Diapositiva 5: INFORMACIÓN SOBRE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La CML es el resultado de un cambio genético adquirido que en última instancia provoca una producción descontrolada de glóbulos blancos anormales. Realmente es el resultado de un cambio que se produce entre dos cromosomas. Si me permiten recordarles su clase de biología de la escuela secundaria, probablemente aprendieron en algún momento que cada persona recibe 23 cromosomas de su madre y 23 de su padre. Así que la composición cromosómica normal de una mujer es de 46 XX, y la de un hombre es de 46 XY.



Diapositiva 6: EL GEN CAUSANTE DE CÁNCER (ONCOGÉN) *BCR-ABL*


Cuando alguien presenta CML, la causa es este cambio entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22. Se desprende parte de cada cromosoma, y estas partes intercambian sus posiciones y forman un nuevo cromosoma que llamamos entonces cromosoma Filadelfia. Y, en el lugar donde estos dos se unen, se forma un nuevo gen llamado *BCR-ABL*, que en última instancia es lo que causa la CML.



CAUSES/RISK FACTORS


- Caused by an injury to the DNA of a single bone marrow cell
- Slight increase in risk from exposure to very high doses of radiation, such as an atomic bomb blast
- Slight increase in risk from high-dose radiation therapy for other cancers, such as lymphoma

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 7: CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO

Nadie entiende realmente por qué se produce este cambio. No es algo con lo que uno nace, sino que es algo que sucede más adelante en la vida. Alguien que ha estado expuesto a altas cantidades de radiación tiene un riesgo ligeramente más alto de presentar CML, pero la verdad es que la mayoría de las personas con esta enfermedad nunca se han expuesto a la radiación, y la mayoría de las personas que se han expuesto a la radiación no llegan a presentarla. Por lo tanto, la verdad es que aún no sabemos lo que realmente causa la CML en la gran mayoría de las personas.




PHASES OF CML

There are 3 phases of CML:

- **Chronic phase**
 - less than 10% of the cells in the blood and bone marrow are immature white blood cells (blasts)
- **Accelerated phase**
 - the number of blast cells in the blood and/or marrow is higher than normal
- **Blast crisis phase**
 - the number of blast cells increases in both the blood and bone marrow

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society


BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 8: FASES DE LA CML

La CML tiene tres fases diferentes. La primera es la fase crónica, que es la fase más temprana de la enfermedad. La fase media se llama fase acelerada, y la fase más avanzada de la CML es la fase blástica. La diferencia entre estas tres fases realmente se determina en función de la cantidad de células inmaduras, llamadas blastos, que están presentes en la médula ósea. La gran mayoría de las personas son diagnosticadas en la fase crónica y, a fin de cuentas, nuestra meta principal al tratar a una persona con CML en fase crónica es mantenerla en fase crónica y evitar la progresión a una fase avanzada de la enfermedad.

Así que, nuevamente, la mayoría de las personas son diagnosticadas en la fase crónica. Y en alrededor del 50% de esas personas, ese diagnóstico es fortuito, lo que significa que no tienen ningún síntoma de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Simplemente se hacen análisis de sangre de rutina por un motivo u otro y su cifra de glóbulos blancos es alta, y eso da lugar a una serie completa de análisis que finalmente lleva a un diagnóstico de CML. La otra mitad de las personas puede tener síntomas como fatiga, pérdida de peso involuntaria, sudores nocturnos o dolor abdominal al momento del diagnóstico, y esos pueden ser de diversa intensidad.



CML TREATMENT GOALS

For people with **chronic phase CML**, the goals of treatment are to:


- Return blood counts to normal levels
- Kill cells that have the *BCR-ABL* gene
- Prevent progression to advanced phases of CML

For people with both **accelerated** and **blast crisis phases of CML** the goal of therapy is to:

- Kill cells that contain the BCR-ABL gene
- Return the disease to chronic phase

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society

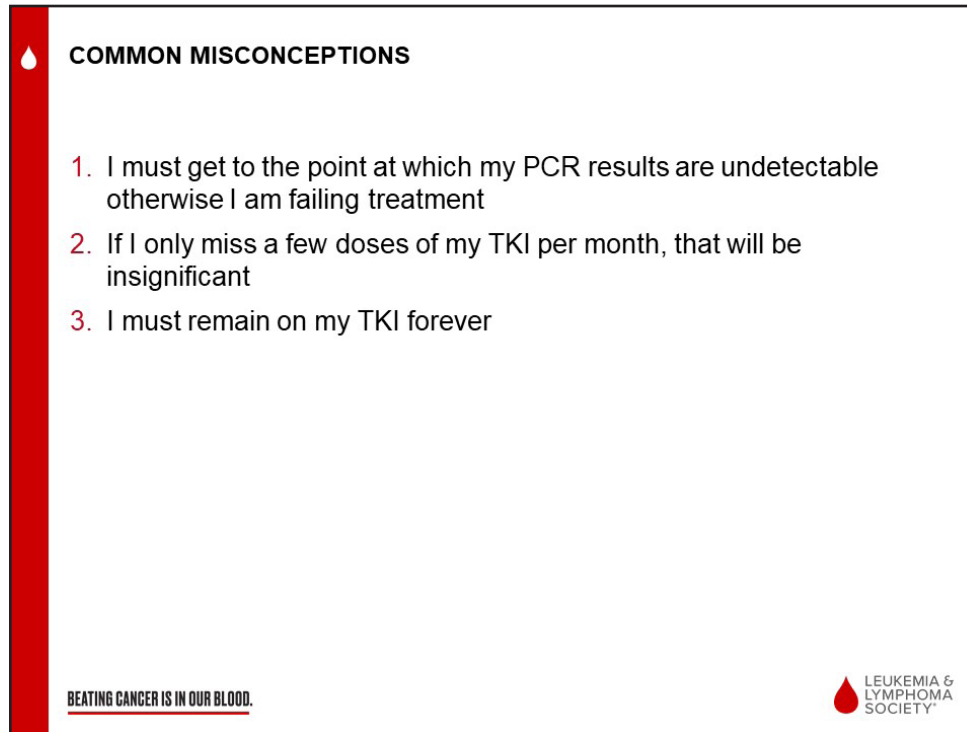
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY

Diapositiva 9: OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA CML


Como acabo de mencionar, la meta principal al tratar a alguien con CML en fase crónica es evitar la progresión a una fase avanzada de la enfermedad. Asimismo, tratamos de eliminar las células que albergan este gen BCR-ABL, restaurar el funcionamiento normal de la médula ósea y hacer que la cantidad de células sanguíneas vuelva a la normalidad. Para alguien con CML en fase acelerada o blástica, nuestras metas son eliminar tantas de estas células que contienen BCR-ABL como sea posible y, con suerte, devolver la enfermedad a la fase crónica.



COMMON MISCONCEPTIONS

1. I must get to the point at which my PCR results are undetectable otherwise I am failing treatment
2. If I only miss a few doses of my TKI per month, that will be insignificant
3. I must remain on my TKI forever

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.




LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 10: IDEAS ERRÓNEAS COMUNES

Ahora quiero abordar algunas ideas erróneas sobre la CML y el tratamiento de esta enfermedad. He enumerado aquí tres afirmaciones que oigo con bastante frecuencia y que quiero analizar en más detalle, porque creo que esto podría responder muchas preguntas, al menos preguntas que oigo con regularidad.

La primera afirmación que oigo, y no con poca frecuencia, es esta: se tiene que llegar al punto en que la enfermedad es indetectable mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, en inglés), de lo contrario se está fallando el tratamiento. La segunda es: si se omite tan solo unas pocas dosis del inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, en inglés) por mes, eso no tendrá importancia. Y por último: se debe seguir tomando el TKI para siempre.


Voy a repasar cada una de estas afirmaciones muy detalladamente y a explicar por qué, en realidad, ninguna de ellas es realmente precisa.



MISCONCEPTION #1:
I must get to the point at which my PCR results are undetectable otherwise I am failing treatment

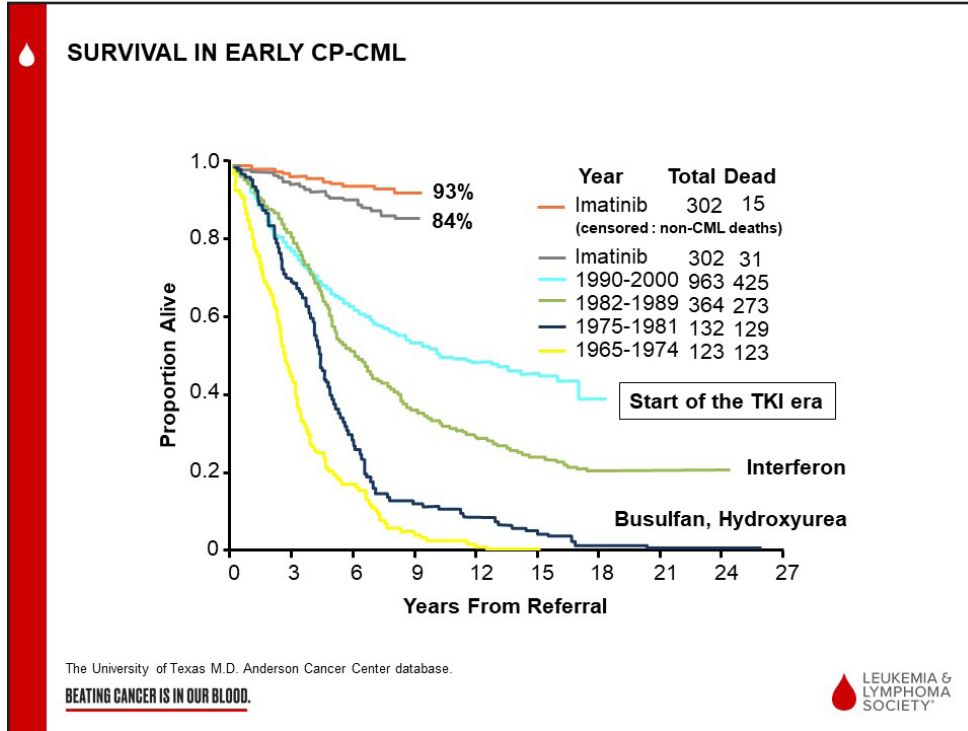
- Primary goal of treating chronic phase CML is preventing the progression to advanced phase CML
- Do not need to be undetectable to successfully prevent progression

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 11: IDEA ERRÓNEA N.º 1

La primera afirmación que hice fue con respecto a la necesidad de tener niveles indetectables de BCR-ABL. Quiero volver a lo que mencioné hace unos minutos, y esto es que: si tenemos que elegir una sola meta para el tratamiento de la CML, no tiene nada que ver con los resultados de la prueba de PCR. De lo que realmente se trata es de evitar la progresión a la fase acelerada o blástica de la CML, y no es necesario tener un nivel indetectable de BCR-ABL para evitar la progresión. La verdad es que la mayoría de las personas nunca llegan a tener niveles indetectables y les va muy bien a largo plazo.

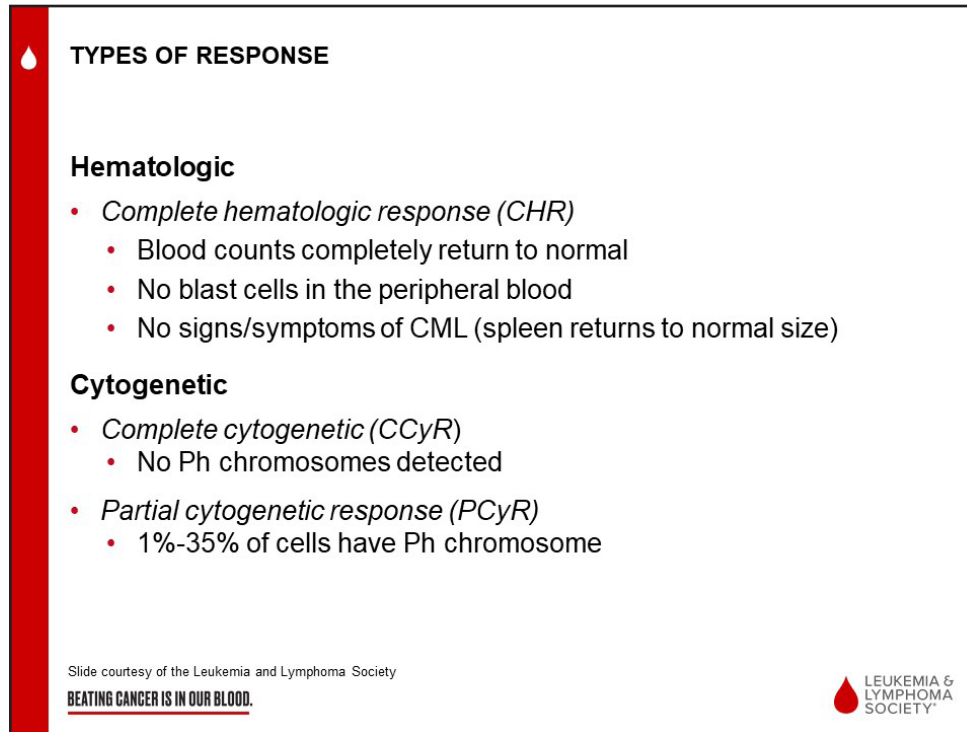


Diapositiva 12: SUPERVIVENCIA EN LA FASE CRÓNICA TEMPRANA DE LA CML

Creo que esto se explica bien en esta diapositiva. Esta es una curva de supervivencia de personas con CML en fase crónica que explica las diferencias en cuanto a la supervivencia en los últimos 45 años, más o menos. Se pueden ver las mejoras notables que ocurrieron cuando se desarrolló y aprobó el imatinib, o Gleevec®, en el 2001. Y, sinceramente, desde entonces hemos cambiado la CML de una enfermedad que en el pasado fue una de las principales indicaciones de los trasplantes de médula ósea, y ahora la hemos convertido en una enfermedad crónica que podemos manejar, casi igual que la hipertensión o la diabetes. Requiere medicación diaria y un seguimiento frecuente, pero con el tratamiento adecuado a las personas les puede ir muy, muy bien.

Si miramos esta curva, se puede ver que en la era del imatinib, el 84% de los pacientes siguen vivos 10 años después de haber recibido un diagnóstico de CML. Y si solo tenemos en cuenta las muertes relacionadas con la CML, el 93% de los pacientes siguen vivos al cabo de 10 años, lo cual es absolutamente extraordinario. Algo que puedo asegurar con certeza es que no todos los pacientes de entre este 93% tenían un nivel indetectable de BCR-ABL, pero aun así les ha ido muy bien.

Por lo que, una vez que alguien ha comenzado un tratamiento activo para la CML, es fundamental que se le haga un seguimiento estrecho con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento, así como la tolerancia al mismo.



TYPES OF RESPONSE

Hematologic


- *Complete hematologic response (CHR)*
 - Blood counts completely return to normal
 - No blast cells in the peripheral blood
 - No signs/symptoms of CML (spleen returns to normal size)

Cytogenetic

- *Complete cytogenetic (CCyR)*
 - No Ph chromosomes detected
- *Partial cytogenetic response (PCyR)*
 - 1%-35% of cells have Ph chromosome

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society

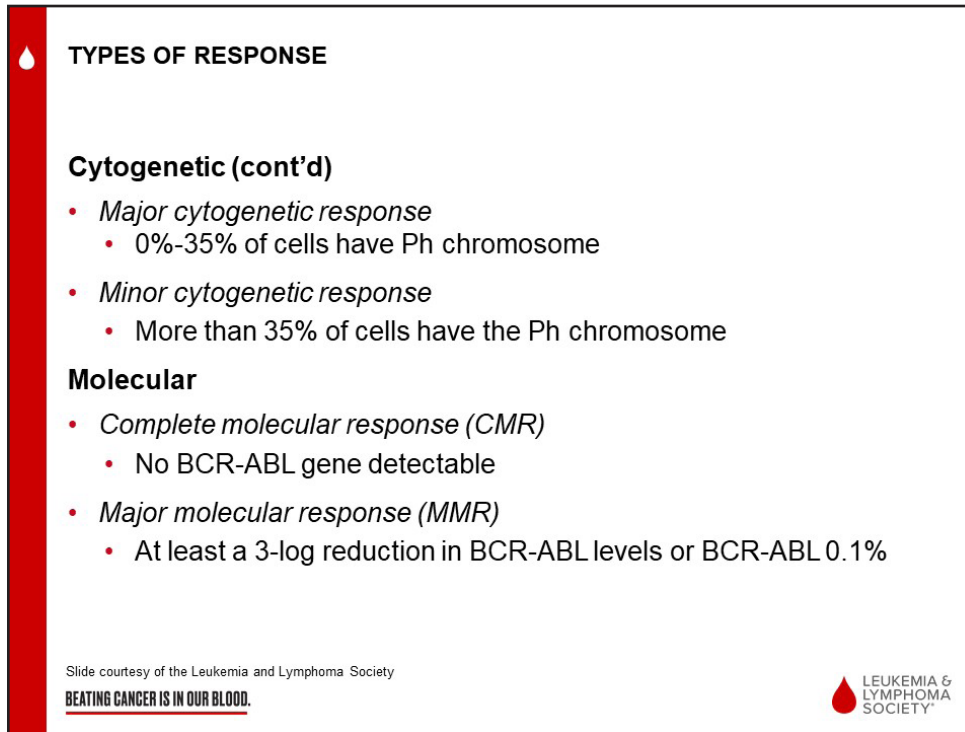
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 13: TIPOS DE RESPUESTA

En lo referente a la respuesta al tratamiento, hay tres tipos diferentes de respuestas que seguimos. El primer tipo se conoce como respuesta hematológica, y esta es realmente la manera menos sensible de vigilar la evolución de la CML. Una respuesta hematológica completa significa que los conteos sanguíneos en el hemograma (CBC, en inglés) se han normalizado y el bazo ha vuelto a un tamaño normal. Se espera que esto suceda en el primer mes después de haber comenzado el tratamiento y, una vez que esto sucede, si solo vigilamos los conteos sanguíneos, recibimos muy poca información sobre la respuesta al tratamiento.

Por este motivo, comenzamos entonces a considerar la siguiente manera más sensible de vigilar la evolución de la CML, la cual es buscar respuestas citogenéticas. Esto implica evaluar la presencia del cromosoma Filadelfia en la médula ósea. Una respuesta citogenética completa significa que el cromosoma Filadelfia ya no se detecta en los análisis citogenéticos de la médula ósea. Lo que se espera es que esto ocurra al final del primer año de tratamiento activo. Y hay varios tipos de respuestas citogenéticas que buscamos durante ese primer año de tratamiento activo, pero al fin y al cabo es esta respuesta citogenética completa la que más importa.



TYPES OF RESPONSE

Cytogenetic (cont'd)


- *Major cytogenetic response*
 - 0%-35% of cells have Ph chromosome
- *Minor cytogenetic response*
 - More than 35% of cells have the Ph chromosome

Molecular

- *Complete molecular response (CMR)*
 - No BCR-ABL gene detectable
- *Major molecular response (MMR)*
 - At least a 3-log reduction in BCR-ABL levels or BCR-ABL 0.1%

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

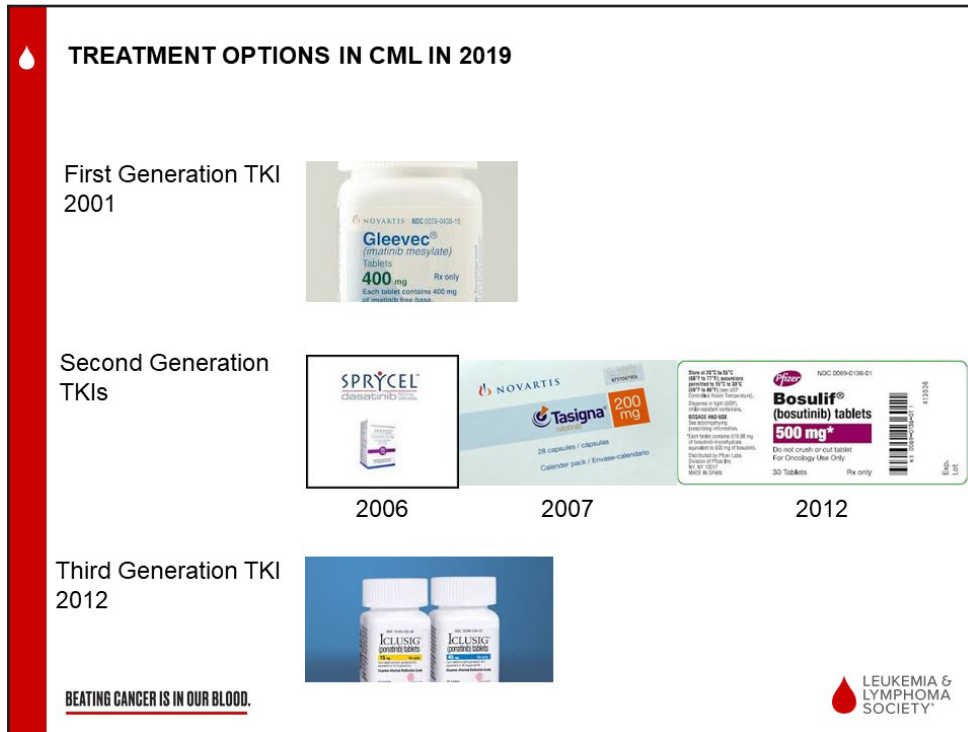


Diapositiva 14: TIPOS DE RESPUESTA

Una vez que ya no podemos detectar el cromosoma Filadelfia en la médula ósea, realmente no hay ningún motivo para seguir haciendo biopsias de médula ósea a menos que nos preocupe que la enfermedad de la persona esté empeorando. En esta etapa, cuando se logra una respuesta citogenética completa, la médula ósea tendrá un aspecto normal y no nos dará ninguna información adicional sobre cómo el paciente está respondiendo al tratamiento. A partir de ese momento, la única manera de vigilar la evolución de la CML es a nivel molecular, mediante esa prueba llamada PCR que mide la cantidad de BCR-ABL que está presente en la sangre.


Hay varios niveles de respuesta molecular que podemos evaluar. El primer nivel de respuesta molecular que podemos evaluar es algo llamado respuesta molecular mayor, que es una reducción de 3 logaritmos en la cantidad de BCR-ABL desde el momento del diagnóstico del paciente. Y como pueden ver, y explicaré esto más detalladamente en unas pocas diapositivas, esta respuesta molecular mayor es equivalente a un valor del 0.1% en la escala que utilizamos para hacer un seguimiento de la respuesta.

El nivel de respuesta molecular más profundo se conoce como respuesta molecular completa, lo que significa que ya no podemos detectar el BCR-ABL en la sangre. Sin embargo, lo que realmente es importante señalar aquí es que el simple hecho de que no podamos detectar el BCR-ABL en este momento no significa que no esté ahí. Simplemente significa que la cantidad de BCR-ABL es tan baja que nuestros análisis ya no son lo suficientemente sensibles para poder detectarla.





TREATMENT OPTIONS IN CML IN 2019


First Generation TKI
2001




Second Generation TKIs

2006:  SPRYCEL (dasatinib) 200 mg capsules

2007:  NOVARTIS Tasigna (nilotinib) 200 mg capsules

2012:  Pfizer Bosulif (bosutinib) tablets 500 mg* 30 Tablets

Third Generation TKI
2012



BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY

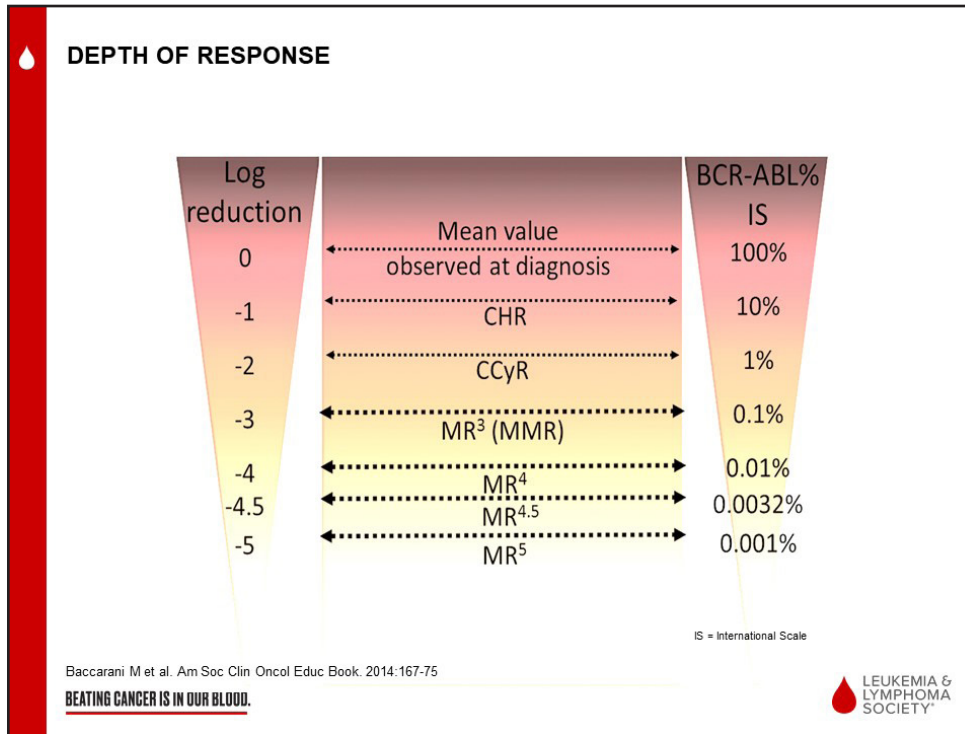
Diapositiva 15: OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA CML EN 2019

Como la mayoría de ustedes saben, hoy en día tenemos bastantes opciones de tratamiento para la CML que son muy eficaces. Los medicamentos que utilizamos para tratar la CML se llaman inhibidores de la tirosina quinasa (o TKI, en inglés). Estos medicamentos se dirigen directamente al BCR-ABL y eliminan las células con este cambio genético.

El primer TKI aprobado para el tratamiento de la CML fue el imatinib en el 2001. También se llama Gleevec. Desde entonces se han aprobado tres TKI de segunda generación: el primero fue el dasatinib (o Sprycel®) en el 2006, luego el nilotinib (o Tasigna®) en el 2007, y después el bosutinib (o Bosulif®) en el 2012. Y ahora también tenemos un TKI de tercera generación, llamado ponatinib (o Iclusig®), que también fue aprobado en el 2012.

Una vez que a alguien se le diagnostica CML, el médico examinará las características específicas de la enfermedad y tendrá en cuenta otros medicamentos que la persona tome y otras afecciones médicas que tenga, y luego comparará toda esa información con los posibles efectos secundarios de cada TKI. Esto se hace para determinar cuál es el medicamento de primera línea más adecuado para un paciente dado.

Una vez que la persona ha comenzado a recibir tratamiento, es necesario que se le haga un seguimiento muy estrecho para evaluar la presencia de indicios de cualquiera de los diferentes tipos de respuesta que mencioné anteriormente, así como ante los posibles efectos secundarios del TKI. Generalmente, por lo menos en mi consultorio, veo al paciente una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento, cada dos semanas durante el segundo mes de tratamiento y, si a esa persona le va bien después de dos meses, le pido que vuelva a los tres meses para hacerle la primera evaluación molecular. Esa es realmente la primera vez que hacemos un seguimiento de la respuesta molecular al tratamiento.

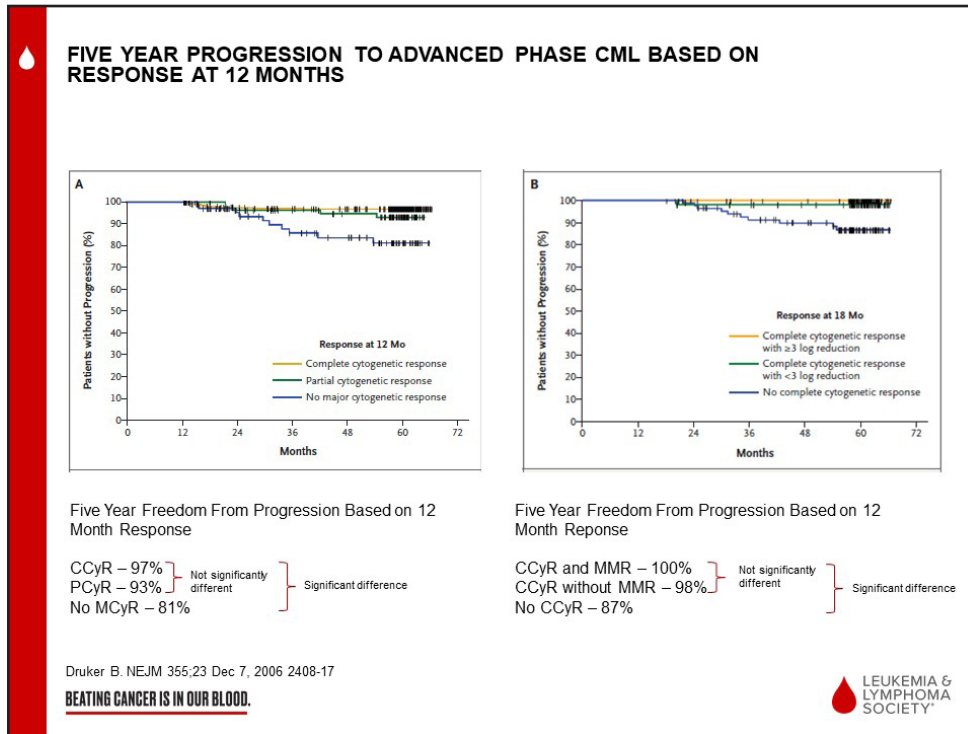


Diapositiva 16: PROFUNDIDAD DE LA RESPUESTA

Al cabo de tres meses, si a la persona le va bien, en realidad no hay necesidad de que acuda a su médico con mayor frecuencia que cada tres meses para someterse a pruebas moleculares. Y nuevamente, estas pruebas moleculares miden la cantidad de BCR-ABL que está presente en la sangre. Por lo tanto, a medida que la cantidad de células leucémicas disminuye debido al tratamiento, también se reduce el número en esa escala que utilizamos para medir el BCR-ABL. Esta escala se llama Escala Internacional y se abrevia como IS, en inglés. Si alguna vez ven sus informes de los resultados de la prueba de PCR, verán el porcentaje de BCR-ABL con base en la IS y sabrán que esa es realmente la cifra que se vigila muy de cerca.

Esta escala se diseñó para que pudiéramos comparar los resultados entre laboratorios, de modo que alguien puede hacerse la prueba, digamos que en LabCorp un día, en Quest otro día o en su centro oncológico local en otro momento, y aun así podemos comparar los resultados entre los diferentes laboratorios.

Si miran esta diapositiva, verán que a pesar de que este porcentaje de BCR-ABL en la Escala Internacional alcanza cifras muy, muy pequeñas con la profundidad de la respuesta, en realidad nunca se convierte en cero. Y nuevamente, esa no es la expectativa para la gran mayoría de las personas con CML.



Diapositiva 17: PROGRESIÓN A LA FASE AVANZADA DE LA CML A LOS 5 AÑOS EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA A LOS 12 MESES

Lo que se muestra en esta diapositiva, que puede ser un poco difícil de entender si ustedes no están acostumbrados a ver curvas como esta, es el efecto de ciertos niveles de respuesta sobre los resultados a largo plazo. Y lo que realmente nos muestra es el riesgo de progresión con respecto a varios niveles de respuesta. Así que, de nuevo, la respuesta citogenética —o respuesta citogenética completa— no es tan profunda como una respuesta molecular mayor. Pero si nos fijamos en esta curva aquí a la izquierda, se puede ver que, en los pacientes que lograron una respuesta citogenética completa al momento de cumplir los 12 meses de tratamiento activo, la enfermedad solo progresó en el 3% de esos pacientes. Ahora bien, no se vio ningún caso de progresión de la enfermedad en ninguno de los pacientes que alcanzaron una respuesta molecular mayor en 12 meses de tratamiento activo. Y aunque estas respuestas están lejos de alcanzar niveles indetectables de BCR-ABL, con base en estos datos podemos decir que a estas personas les fue sumamente bien. Por lo tanto, solo estoy tratando de aclarar nuevamente el punto que, aunque está muy bien tener un nivel indetectable de BCR-ABL, ciertamente no es un requisito para tener resultados excelentes a largo plazo. A la gente le puede ir muy bien sin tener un nivel indetectable de BCR-ABL.

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Chronic Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

RESPONSE MILESTONES^{a,b}

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months	>12 months
>10% ^f	YELLOW	RED		
>1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
>0.1%–1%	GREEN			YELLOW
≤0.1%	GREEN			

CLINICAL CONSIDERATIONS

	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluate patient compliance and drug interactions • Mutational analysis
	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluate patient compliance and drug interactions • Mutational analysis
	<ul style="list-style-type: none"> • Monitor response (CML-F) and side effects

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT TREATMENT OPTIONS

	Switch to alternate TKI (CML-5) and Evaluate for HCT (CML-6)
	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (CML-F) ^g or Dose escalation of imatinib (to a max of 800 mg) and Evaluate for HCT (CML-6)
	Continue same TKI (CML-F) ^h

^aSee Monitoring Response to TKI Therapy and Mutational Analysis (CML-C).

^bSee Criteria for Hematologic, Cytogenetic, and Molecular Response and Relapse (CML-D).

^cPatients with BCR-ABL1 only slightly >10% at 3 months and/or with a steep decline from baseline, may achieve <10% at 6 months and have generally favorable outcomes. Therefore, it is important to interpret the value at 3 months in this context, before making drastic changes to the treatment strategy.

^dAchievement of response milestones must be interpreted within the clinical context. Patients with more than 50% reduction compared to baseline or minimally above the 10% cutoff can continue the same dose of dasatinib, nilotinib, or bosutinib for another 3 months.

^eDiscontinuation of TKI with careful monitoring is feasible in selected patients. See Discontinuation of TKI Therapy (CML-E).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2018, 01/2018 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.


CML-3

National Comprehensive Cancer Network CML Guidelines version 4.2018. www.nccn.org

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

Diapositiva 18: VERSIÓN 4.2018 DE LAS PAUTAS DE LA NCCN PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA


La Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, en inglés) es el comité nacional que desarrolla pautas para el tratamiento de la CML. Esta tabla procede de las pautas de práctica clínica de la NCCN y está codificada por colores según los objetivos deseados para la respuesta en varios momentos del tratamiento. Pueden ver que si la respuesta al tratamiento corresponde con una categoría verde, eso indica que a la persona le va muy bien. Si corresponde con una categoría amarilla, aún podría ser que a la persona le vaya muy bien, pero tal vez sea necesario realizar algunas pruebas adicionales, o tal vez haya preguntas sobre dosis omitidas o posibles interacciones medicamentosas. Si la respuesta corresponde con una categoría roja, eso indicaría la necesidad de cambiar el tratamiento. No obstante, estas pautas no sugieren en ninguna parte la expectativa de que alguien tenga un nivel indetectable de BCR-ABL. De hecho, si miramos esto, podemos ver que siempre y cuando el valor según la prueba de PCR sea inferior al 0.1%, eso se considera una respuesta ideal al tratamiento. Cualquier cosa más allá de eso simplemente es un beneficio adicional.



MISCONCEPTION #2:
If I only miss a few doses of my TKI per month, that will be insignificant

- The extent to which people adhere to the prescribed dosing schedule of oral anti-cancer therapy ranges from 16% - 100% depending on the specific treatment and method of assessment
- Many studies have looked at adherence to treatment and assessed the impact of missed doses on responses
- Data suggests that there is a significant decrease in the number of patients achieving deep molecular responses when adherence to treatment is <90%

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 19: IDEA ERRÓNEA N.º 2

La segunda idea errónea que quiero mencionar, y que oigo con frecuencia, se relaciona con la necesidad de tomar medicamentos a diario sin omitir ninguna dosis. No hay duda de que es difícil tomar estos medicamentos a diario. Es difícil recordar tomarlos una o dos veces al día, porque pasan cosas y las personas olvidan dosis, se van de vacaciones, o sin querer se dejan el medicamento en casa. Si alguien presenta efectos secundarios a causa de la toma de su TKI, podría optar por omitir algunas dosis para reducir a un mínimo esos efectos secundarios. Pero, desafortunadamente, omitir incluso unas pocas dosis al mes puede tener efectos perjudiciales en la respuesta al tratamiento. Una serie de estudios analizó la correlación entre el cumplimiento terapéutico y la profundidad de la respuesta, y los resultados sugieren que se produce una disminución importante en la cantidad de personas que logran una respuesta molecular profunda entre los pacientes que toman menos del 90% de la dosis recetada del medicamento.

CORRELATION BETWEEN ADHERENCE RATE AND RESPONSE TO TREATMENT

Adherence is strongly associated with achievement of MMR, MR4.0 and CMR at 18 months and 6 years

Table 2. Six-Year Probability of MMR, 4-Log Reduction in Transcript Levels, and CMR and Degree of Adherence

Adherence Rate (%)	No. of Patients	Six-Year Probability of Response					
		MMR		4-Log Reduction		CMR	
		%	P	%	P	%	P
≥ 100	36	91.1	.01	79.9	.02	46.7	.02
≤ 99	51	58.6		38.6		22.7	
> 95	57	94.5	< .001	77.2	< .001	45.2	.002
≤ 95	30	29.3		15.0		9.2	
> 90	64	93.7	< .001	76.0	< .001	43.8	.002
≤ 90	23	13.9		4.3		0	
> 85	69	85.8	< .001	69.2	.001	40.8	.007
≤ 85	18	11.8		5.6		0	
> 80	75	81.2	.001	63.8	.005	37.1	.04
≤ 80	12	0		0		0	

NOTE. The median adherence rates for patients with a rate of ≤ 99%, ≤ 95%, ≤ 90%, ≤ 85%, and ≤ 80% were 93.5%, 81.7%, 76.0%, 73.9%, and 63.1%, respectively.
Abbreviations: MMR, major molecular response; CMR, complete molecular response.

Marin D. Journal of Clinical Oncology. Vol 28;14. May 10, 2010. 2381-2388

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 20: CORRELACIÓN ENTRE LA TASA DE CUMPLIMIENTO Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

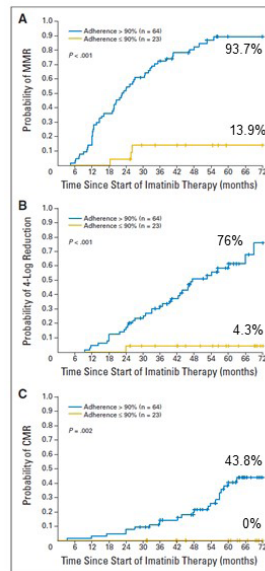
Espero que esto no sea demasiado difícil de leer, pero este estudio examinó las diferencias en cuanto a la consecución de varios niveles de respuesta molecular y el cumplimiento terapéutico, y encontró una marcada incidencia de respuestas moleculares profundas a los 18 meses y de nuevo a los 6 años. Por ejemplo, como pueden ver en la columna derecha, se descubrió que casi el 44% de los pacientes que tomaron al menos el 90% de la dosis recetada del TKI tuvieron un nivel indetectable de BCR-ABL a los 6 años. En comparación, ninguno de los pacientes que tomaron menos del 90% de la dosis recetada tuvo un nivel indetectable de BCR-ABL a los 6 años.

90% ADHERENCE IS SIGNIFICANT

- Analysis found only 2 factors predictive of response
 1. Adherence to treatment
 2. Levels of a drug transport molecule called OCT1
- More specific analyses found that adherence was the only predictive factor
- Adherence was significantly lower when the dose of imatinib was increased
- Adherence was significantly lower in younger patients compared to older patients
- No CMRs were observed when adherence was $\leq 90\%$.
- No MMRs were observed when adherence was $\leq 80\%$

Marin D. Journal of Clinical Oncology. Col 28;14. May 10, 2010. 2381-2388

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.




Diapositiva 21: UN 90% DE CUMPLIMIENTO ES CONSIDERABLE

Otro análisis concreto examinó los factores que quizás podrían predecir la respuesta, al imatinib en este caso, y se descubrió que el cumplimiento terapéutico realmente fue el único factor predisponente de una probabilidad futura de lograr ciertos tipos de respuestas. También se encontró que el cumplimiento fue mucho menor en pacientes que tomaban dosis más altas de imatinib. Para mí esto tiene mucho sentido porque una alta dosis de imatinib, o Gleevec, puede causar muchos efectos secundarios. Si una persona presenta muchos efectos secundarios, probablemente no va a querer tomar su medicamento todo el tiempo porque le hace sentir mal, así que es muy difícil tomarlo.

Además, el cumplimiento es mucho menor en pacientes más jóvenes en comparación con pacientes de edad avanzada. Creo que este es un tema para una charla completamente diferente, pero se ha demostrado repetidamente en muchos de estos estudios diferentes que examinan los motivos por los que las personas cumplen o no con el tratamiento.


Hay otro estudio que examinó los factores asociados al cumplimiento o incumplimiento terapéutico, y se encontró que los dos factores más importantes para el cumplimiento fueron el apoyo social y la adición de medicamentos con fines paliativos, para aliviar algunos de los efectos secundarios.



REASONS FOR NON-ADHERENCE


- A study of 413 patients found the primary drivers for adherence were social support and concomitant medication.
- The primary reason for non-adherence was lack of information provided to the patients about CML.

Efficace F. British Journal of Cancer 2010; 107(6):904-909
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 22: MOTIVOS PARA EL INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Curiosamente —y probablemente este es uno de los factores más importantes que cualquier médico que trata la CML debe recordar— el motivo principal del incumplimiento terapéutico fue la falta de información sobre la enfermedad que se le proporcionó al paciente. Para mí esto tiene mucho sentido, porque si piden que se tome un medicamento todos los días y ese medicamento causa efectos secundarios que pueden ser difíciles de sobrellevar, la mayoría de las personas quieren entender por qué tienen que tomarlo y qué tipo de respuesta deben esperar, tanto con el medicamento como sin él. Y eso es lo que va a motivarlas a tomarlo. Las personas tienden a estar mucho más motivadas para hacer cosas si entienden por qué es importante hacerlas, y este estudio demuestra eso muy bien.




PATIENT-DRIVEN SURVEY ON TKI ADHERENCE

- **2546 people with CML worldwide**
 - 32.7% were highly adherent
 - 46.5% were moderately adherent
 - 20.7% were in the low adherence group
- **Men were significantly more adherent than women**
- **Older patients were significant more adherent than younger patients**
- **Adherence was higher during the first year after diagnosis and declined over time**
- **Only requiring one pill per day led to better adherence**
- **Side effect management resulted in better adherence**
 - Not the fact of having side effects, but the quality of side effect management
- **Feeling well informed about CML by their doctor**


Geissler J. J. Cancer Res Clin Oncol 2017; 143:1167-1176

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 23: ENCUESTA REALIZADA A LOS PACIENTES SOBRE EL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO CON LOS TKI

Hay otro estudio, un estudio grande de 2500 personas, que examinó el cumplimiento terapéutico con los TKI y encontró que solo un tercio de los pacientes con CML cumplían el tratamiento de forma muy estricta. En el estudio también se indicó que, por lo general, los hombres cumplían el tratamiento mejor que las mujeres y que, una vez más, los pacientes de más edad cumplían el tratamiento mejor que los pacientes más jóvenes. Todas estas son generalizaciones, pero el cumplimiento fue mayor durante el primer año de tratamiento y tendió a disminuir con el tiempo, y los pacientes que tomaban una pastilla al día cumplieron el tratamiento mejor que los que tenían que tomar más de una. Además, el efecto de sentirse bien informado por el médico sobre la CML también fue un factor importante. Y por último, el manejo eficaz de los efectos secundarios fue fundamental. Cabe destacar que lo importante no fue el hecho de tener o no tener efectos secundarios, sino el hecho de que esos efectos secundarios realmente se tomaran en serio y se abordara el problema debidamente. Y eso es lo que parece desempeñar un papel importante. Por lo tanto, realmente creo que esto aclara el punto de que es imprescindible que cualquier persona con CML pueda hablar abiertamente con su médico sobre cómo se siente y sobre los efectos secundarios que presente, de modo que estos puedan abordarse debidamente. La mayoría de los efectos secundarios de los TKI se pueden tratar si somos conscientes de que están sucediendo. No siempre podemos hacer que desaparezcan por completo, pero sí que podemos hacer algo para aliviarlos. Y es fundamental tener ese diálogo abierto entre el paciente y el médico si esperamos tener éxito con el tratamiento.




PATIENT EDUCATION

- **Satisfaction with the information provided by the CML doctor correlated with adherence rates**
 - Information provided about the risks of non-adherence did not influence adherence
 - General information about the diagnosis and treatment was significant
- **This suggests that merely instructing patients rather than informing and empowering them is not beneficial to improving adherence and therefore improving responses**

Geissler J. J. Cancer Res Clin Oncol 2017; 143:1167-1176


BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.




LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 24: EDUCACIÓN DEL PACIENTE

En lo que respecta a proporcionar información sobre la CML, se encontró que simplemente decirle al paciente que es importante que tome su medicamento no repercutió en el cumplimiento terapéutico. Creo que eso probablemente es bastante obvio. Una vez más, lo que se descubrió es que ofrecer información general sobre la CML y su tratamiento tuvo un efecto importantísimo. Lo que esto sugiere es que simplemente dar instrucciones a los pacientes, en lugar de informarlos y empoderarlos, no es beneficioso para mejorar el nivel de cumplimiento y así mejorar las respuestas al tratamiento. En mi opinión, lo que es realmente importante al principio es educar al paciente sobre su enfermedad, educarlo sobre lo que se supone que hace el medicamento, por qué es importante tomarlo y qué tipo de respuesta esperamos observar. Además, es importante que los pacientes encuentren recursos para educarse ellos mismos.




 **DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP**

- This speaks to the importance of a good doctor-patient relationship
- Patients need to feel comfortable with their doctor and feel as if they can openly ask questions and explain their concerns


Geissler J. J. Cancer Res Clin Oncol 2017; 143:1167-1176

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 25: RELACIÓN ENTRE EL MÉDICO Y EL PACIENTE


Nuevamente, y es cierto que ya he dicho esto un par de veces, todo esto refleja la importancia de que haya una buena relación entre el médico y el paciente. El paciente debe sentirse cómodo con su médico, y debe saber que puede hacer preguntas abiertamente y hablar sobre sus inquietudes, para tener la mayor probabilidad de éxito con el tratamiento.



MISCONCEPTION #3:
I Must Remain on My TKI Forever

- **Many studies have been done asking the question “can TKIs ever be stopped in people with CML?”**
 - The short answer is YES!!
- **First treatment free remission (TFR) study was the STIM1 trial in France**

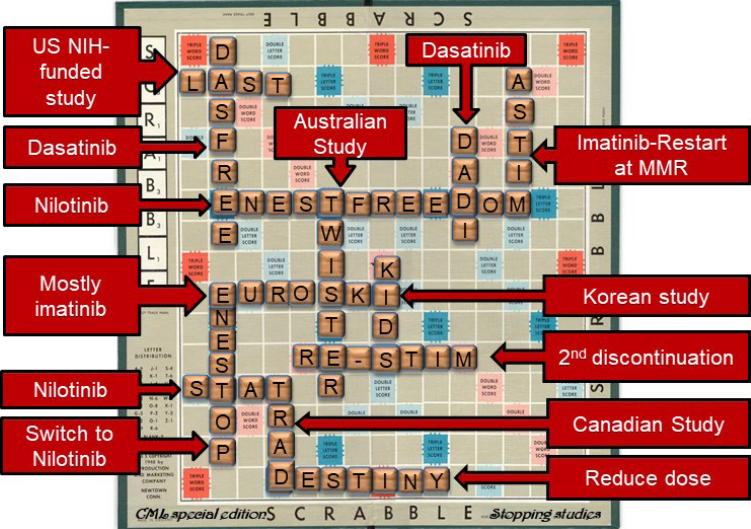
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 26: IDEA ERRÓNEA N.º 3


El tercer tema que quiero tratar es la posibilidad de suspender el tratamiento. Esta es una cuestión muy importante en nuestro campo, y también es una gran pregunta que los pacientes nos plantean todo el tiempo a los médicos. ¿Es realmente posible suspender el uso de los TKI en alguien que tiene CML? La respuesta típica a esta pregunta podría ser “no”, pero la verdadera respuesta a esta pregunta es “sí”. No todas las personas van a poder suspender el tratamiento, pero hay una cantidad considerable de personas que cumplen los criterios para intentarlo.



> 2000 patients enrolled on stopping studies

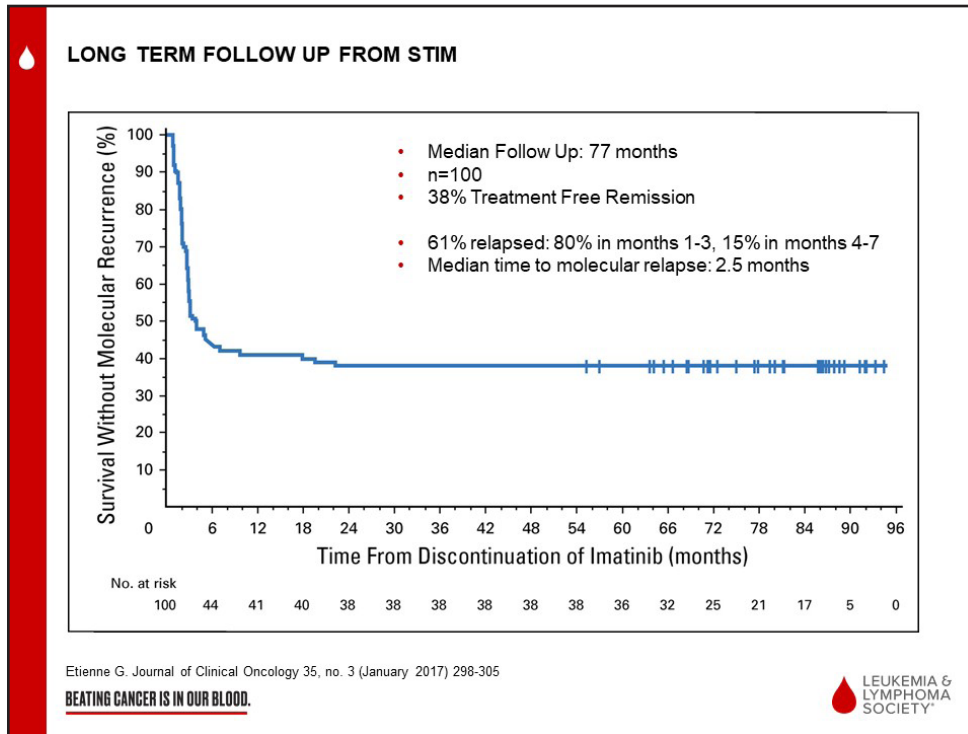
Slide borrowed from Ehab Atallah, MD, Medical College of Wisconsin

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 27: ENSAYO STIM

El primer estudio que examinó esta cuestión fue el ensayo STIM, que se llevó a cabo en Francia. Desde el ensayo STIM se han completado muchos otros estudios clínicos de la suspensión del tratamiento con los TKI. En los últimos 10 o 12 años se han inscrito más de 2,000 pacientes en estos estudios. Así que, tenemos datos bastante amplios que nos informan sobre la seguridad de intentar suspender el tratamiento con un TKI.



Diapositiva 28: SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO EN EL ENSAYO STIM

Los datos a más largo plazo que tenemos disponibles sobre la suspensión del tratamiento con los TKI provienen del ensayo STIM. En este ensayo se inscribió a 100 pacientes que recibían tratamiento con imatinib y que tuvieron niveles indetectables de BCR-ABL durante un mínimo de dos años, y luego estos pacientes suspendieron el tratamiento. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 77 meses, y el 38% de los pacientes permaneció en remisión sin tratamiento (o TFR, en inglés), lo que significa que estos pacientes todavía estaban en período de suspensión del tratamiento sin tener niveles detectables de BCR-ABL. Si ustedes miran esta curva, pueden ver que de los pacientes que tuvieron una recaída, en la mayoría de ellos se presentó en los primeros 6 meses después de suspender el tratamiento. Lo que estos datos sugieren es que, cuando se suspende el uso de un TKI y la persona tiene una recaída, es probable que la recaída suceda muy rápidamente. Si no sucede en los primeros 6 meses, la probabilidad de recaída disminuye de forma considerable. No llega a cero, pero ciertamente es mucho menor de lo que era en el momento en el que se suspendió el tratamiento.

OUTCOMES IN PATIENTS WITH MOLECULAR RELAPSE

Table 2. MR Patient's Disposition, Treatment, and Molecular Status at the Last Date of Follow-Up

Patient Disposition and Treatment	Patients (n = 61)		No. of Molecular Responses at Last Available Evaluation		
	No.	%	≥ MR ^{4,5}	≥ MMR to < MR ^{4,5}	< MMR
Alive with TKI therapy	43	70.5	34	6	3
Imatinib	31	50.8	28	2	1
Dasatinib	7	11.4	3	3	1
Nilotinib	4	6.5	3	1	0
Bosutinib	1	1.6	0	1	0
Alive without TKI therapy	14	22.9	10	3	1
Second or third TKI discontinuation*	9	14.7	8	1	0
Discontinuation for TKI-related AE	2	3.2	0	1	1
Without any TKI resumption	3	4.9	2	1	0
Death	4†	6.5	2	2	0

Abbreviations: AE, adverse event; MMR, major molecular response; MR, molecular response; MR^{4,5}, molecular response 4.5-log; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
 *Twenty-one patients who had achieved a second sustained undetectable molecular residual disease (UMRD) of at least 1 year had a second treatment discontinuation as previously described.²¹ Of those patients, 13 had MR leading to treatment resumption, and eight were free from MR with a median follow-up of 11.6 months (range, 0.9 to 21.4 months) after second imatinib discontinuation and without TKIs at last follow-up. Among the 13 MR patients, four achieved a third sustained UMRD and one experienced a third treatment discontinuation without molecular recurrence at the last date of follow-up.
 †One patient died as a result of pleural mesothelioma while receiving imatinib. The remaining three patients discontinued TKI therapy because of worsening concomitant disease leading to death (one patient case each of cerebral hemorrhage, metastatic gastric adenocarcinoma, and acute renal failure).

- 57/61 relapsed pts restarted TKIs
- 55 achieved second undetectable status – median time 4.3 months
- No progression to AP/BP
- 14 now alive and off TKIs – 10 in MR4.5
- 4 deaths – none CML related


Etienne G. Journal of Clinical Oncology 35, no. 3 (January 2017) 298-305

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 29: DESENLACES CLÍNICOS EN PACIENTES CON RECAÍDA MOLECULAR

En mi opinión, lo que quizás sea más importante que el hecho de que podamos suspender el tratamiento de algunas personas, es el hecho de que en aquellos pacientes que tuvieron una recaída, casi todos recuperaron su nivel previo de respuesta en cuestión de meses después de reiniciar el tratamiento. Nadie progresó a la fase acelerada o blástica de la CML. Y lo que esto nos indica es que, si seleccionamos debidamente a los pacientes que son aptos para la suspensión del TKI y los vigilamos estrechamente, no parece que estemos causando ningún daño al intentar suspender el tratamiento.




MULTIVARIATE ANALYSIS FROM STIM

Two factors predictive of molecular relapse

1. High-risk Sokal score at diagnosis
 - HR 2.22
 - 95% CI 1.11-4.42
 - P=0.024
2. Imatinib duration ≥ 58.8 months prior to discontinuation
 - HR 0.54
 - 95% CI 0.32-0.92
 - P=0.024

Etienne G. Journal of Clinical Oncology 35, no. 3 (January 2017) 298-305

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 30: ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL ENSAYO STIM

Los investigadores del ensayo STIM trataron entonces de identificar algunos factores predisponentes, o sea predictivos, de la recaída molecular y encontraron dos factores que creen que son predisponentes. Uno es un mayor puntaje de riesgo según el índice Sokal en el momento del diagnóstico de la CML, lo que indica una mayor probabilidad de que esa persona pueda tener una recaída después de suspender el tratamiento con un TKI. El otro factor es la duración del tratamiento activo: las personas con una duración de tratamiento activo más corta tuvieron una mayor probabilidad de recaída. Algunos de estos factores se han confirmado en otros ensayos de la suspensión de los TKI y otros no, por lo que todavía estamos tratando de averiguar cuáles son los factores predisponentes.

ENESTFREEDOM

Enrollment and Inclusion Criteria

Total enrollment	n=215
Minimum treatment duration required prior to discontinuation	≥3 years frontline nilotinib
Minimum response required prior to discontinuation	Sustained MR ^{4.5} for at least 1 year

- 37.9% of nilotinib 300mg BID treated patients on ENESTnd met the inclusion criteria for attempting TFR on ENESTfreedom

Study Design

- Adults with CML-CP
- b2a2 and/or b3a2 transcripts
- ≥ 2 y frontline nilotinib
- MR^{4.5} at screening (central laboratory)

Enroll

N = 215

Consolidation Phase (52 weeks)

RQ-PCR (standardized to the IS) every 12 weeks

Sustained Deep Molecular Response

TFR Phase (192 weeks)

RQ-PCR (standardized to the IS) every 4 weeks for 48 weeks, every 6 weeks for 48 weeks, and then every 12 weeks


Reinitiation Phase

Loss of MMR (molecular relapse)

Treatment was nilotinib 300mg BID in all treatment phases

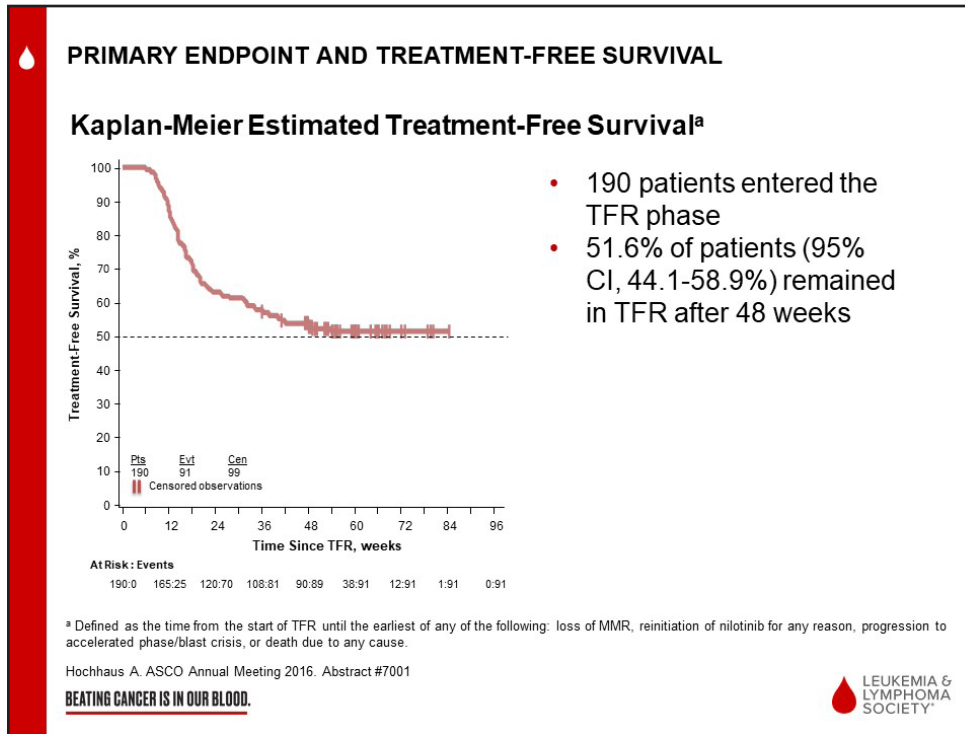
Hochhaus A. ASCO Annual Meeting 2016. Abstract #7001

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



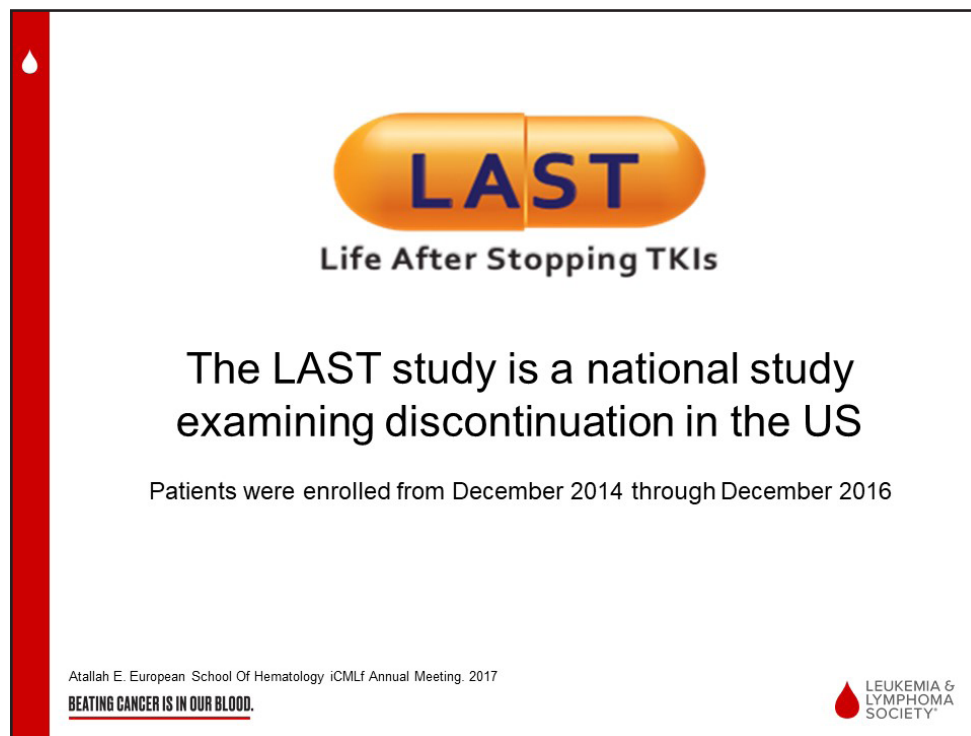
Diapositiva 31: ENESTFREEDOM

El estudio ENESTfreedom fue otro ensayo de la suspensión de los TKI, pero este estudio evaluó la suspensión del tratamiento con nilotinib, o Tasigna. En este ensayo se inscribió a pacientes que habían estado tomando nilotinib durante un mínimo de 2 años y que tuvieron un nivel indetectable de BCR-ABL, o que presentaron una reducción de 4.5 logaritmos en dicho nivel, durante al menos 1 año. Los pacientes siguieron tomando nilotinib durante un año más, por lo que habían estado en tratamiento activo un mínimo de 3 años en el momento en que suspendieron el uso del TKI. Siempre y cuando hubieran mantenido esa reducción de 4.5 logaritmos en el nivel del BCR-ABL, cumplían los criterios para suspender el tratamiento.



Diapositiva 32: CRITERIO PRINCIPAL DE VALORACIÓN Y SUPERVIVENCIA SIN TRATAMIENTO

Lo que este estudio descubrió fue que, a las 48 semanas, un 52% de los pacientes todavía estaban en período de suspensión del tratamiento sin presentar una recaída molecular. No obstante, lo que es muy importante señalar aquí es que los ensayos ENESTfreedom y STIM utilizaron diferentes definiciones de recaída molecular, y esto explica en parte las diferentes cifras que vemos con respecto a la cantidad de pacientes que permanecen en período de suspensión del tratamiento. En el ensayo STIM, cualquier nivel detectable de BCR-ABL confirmado mediante una segunda prueba se consideró una recaída y requirió que los pacientes reiniciaran el tratamiento. En ENESTfreedom, la recaída molecular se definió como la pérdida de la respuesta molecular mayor. Por lo tanto, los pacientes podían tener un nivel detectable de BCR-ABL, pero siempre que este se mantuviera por debajo del 0.1%, podían continuar el período de suspensión del tratamiento. Muchos de estos ensayos de la suspensión de los TKI tienen criterios o definiciones diferentes de lo que constituye una recaída, por lo que debemos tener eso en cuenta al analizar los resultados de los diferentes estudios.




The poster features a red vertical bar on the left side with a white teardrop icon at the top. In the center, there is a large orange pill with the word "LAST" in blue. Below the pill, the text "Life After Stopping TKIs" is written in black. The main title "The LAST study is a national study examining discontinuation in the US" is centered in black. Below the title, it states "Patients were enrolled from December 2014 through December 2016". At the bottom left, there is a small text: "Atallah E. European School Of Hematology iCMLF Annual Meeting, 2017" and "BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD." with a red underline. At the bottom right, there is the Leukemia & Lymphoma Society logo.

LAST
Life After Stopping TKIs

The LAST study is a national study
examining discontinuation in the US

Patients were enrolled from December 2014 through December 2016

Atallah E. European School Of Hematology iCMLF Annual Meeting, 2017
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 33: ESTUDIO LAST


El ensayo LAST es un estudio de la suspensión de los TKI realizado aquí en los Estados Unidos, y es posible que algunos de ustedes de hecho hayan participado en este ensayo.

STUDY DEMOGRAPHICS

Characteristic	N=173
Number Screened	208
Number Enrolled	173
Male/Female	83 (48%)/90 (52%)
Median TKI Duration	79 months (51-117)
TKI	
Imatinib	104 (60%)
Nilotinib	39 (23%)
Dasatinib	26 (15%)
Bosutinib	4 (2%)
Median Follow Up	12.3 mos (0.9-27)

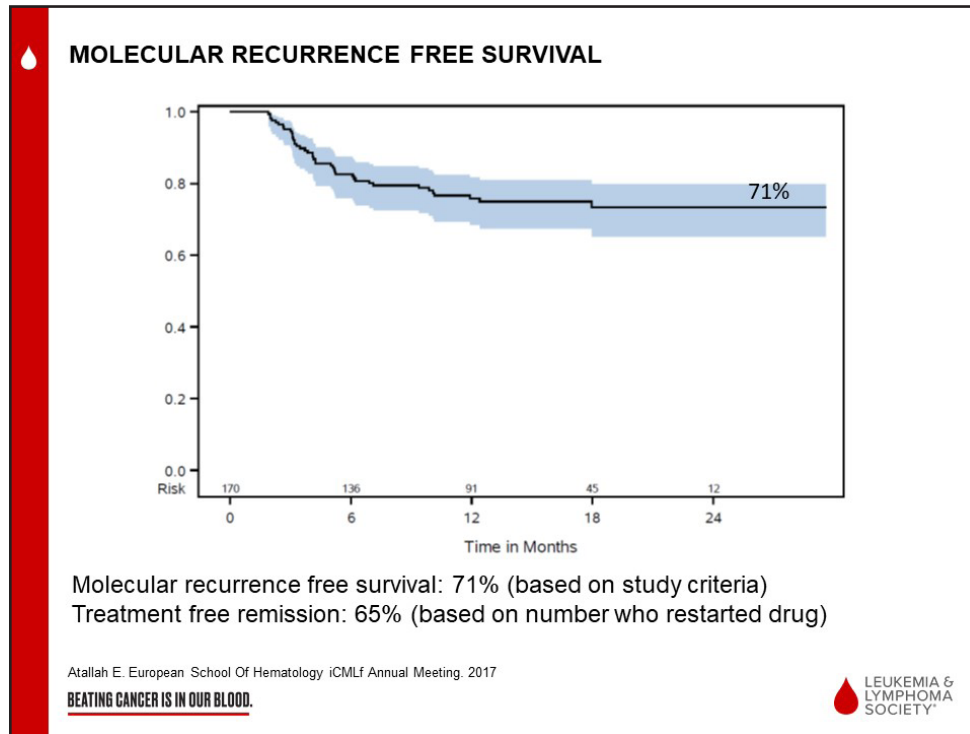
Atallah E. European School Of Hematology iCMLF Annual Meeting. 2017

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 34: DATOS DEMOGRÁFICOS DEL ESTUDIO

Este estudio evaluó la suspensión de cualquier TKI, a excepción del ponatinib. La definición de recaída molecular fue la misma que se utilizó en ENESTfreedom, pero los criterios de inscripción fueron algo más flexibles. Incluso los pacientes que tenían un nivel detectable de BCR-ABL cumplían los criterios de inscripción, siempre y cuando el valor estuviera por debajo del 0.01% en la Escala Internacional que mencioné anteriormente. La mediana de tiempo de seguimiento era de 12 meses cuando se presentaron estos datos, y en el 71% de los pacientes no hubo ningún indicio de recaída molecular en ese momento.

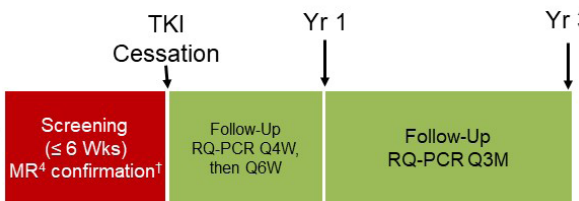


Diapositiva 35: SUPERVIVENCIA SIN RECAÍDA MOLECULAR

A pesar de esto, solo un 65% de los pacientes permaneció en remisión sin tratamiento, porque hubo algunos pacientes que reiniciaron el tratamiento incluso sin cumplir los criterios de recaída. Hay muchos motivos para ello, en los que no necesariamente tenemos que profundizar en este momento.

EURO-SKI: STUDY DESIGN

CML pts receiving TKI for ≥ 3 yrs with deep MR* for ≥ 1 yr and no history of TKI failure (N = 755*)




*In primary analysis of 868 preregistered pts.
†MR⁴, defined as detectable BCR-ABL $\leq 0.01\%$, or undetectable BCR-ABL in samples with $\geq 10,000$ ABL or $\geq 24,000$ GUS transcripts, respectively.

Primary endpoint: molecular recurrence (BCR-ABL $> 0.1\%$, i.e., loss of MMR)

- Largest TFR study to date
- Goal was to establish criteria for TKI discontinuation

Sauselle S, et al. ASH 2017. Abstract 313.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Slide credit: clinicaloptions.com

Diapositiva 36: EURO-SKI: DISEÑO DEL ESTUDIO

El ensayo EURO-SKI es el mayor estudio de la suspensión de los TKI realizado hasta el momento. Este ensayo se realizó en Europa y se inscribió a 755 pacientes aptos. La meta de este ensayo fue la de elaborar y establecer criterios para la suspensión segura de los TKI.

EURO-SKI: PATIENT POPULATION

- **N = 821 pts recruited**
 - Male: 52%
 - Median age: 60 yrs (range: 19-90)
 - 448 imatinib treated patients
- **N = 755 included in MRFS analysis**
 - MMR loss after TKI cessation: n = 371 (49%)
 - TKI restarted in MMR: n = 13 pts
 - Death in MMR: n = 4 pts

Sauselle S, et al. ASH 2017. Abstract 313.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Slide credit: clinicaloptions.com


Diapositiva 37: EURO-SKI: POBLACIÓN DE PACIENTES

De los 755 pacientes aptos, el 49% perdió su respuesta molecular después de suspender el tratamiento, lo que significa que esos pacientes cumplían los criterios de recaída de la enfermedad.

EURO-SKI: MOLECULAR RECURRENCE-FREE SURVIVAL

Month	Pts at Risk, n	MRFS, % (95% CI)
6	457	61 (58-65)
12	396	55 (51-58)
18	333	52 (49-56)
24	219	50 (47-54)
36	31	47 (43-51)

Sauselle S, et al. ASH 2017. Abstract 313.
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Slide credit: clinicaloptions.com

Diapositiva 38: EURO-SKI: SUPERVIVENCIA SIN RECAÍDA MOLECULAR

Como pueden ver en esta tabla, en la mayoría de los pacientes que tuvieron una recaída, esta sucedió en los primeros 6 meses, y esto es lo que también hemos observado en todos estos otros ensayos de la suspensión de los TKI. Sin embargo, aún hubo algunos pacientes que tuvieron una recaída en momentos posteriores, por lo que esto realmente refleja la importancia de la vigilancia continua, incluso en pacientes que han estado en período de suspensión del tratamiento durante muchos años.


OUTCOME OF SELECT DISCONTINUATION STUDIES

Study	#	TKI	RFS % (years)
STIM1	100	IFN/Imatinib	38 (7)
TWISTER	40	Imatinib	45 (3.5)
STIM2*	124	Imatinib	46 (2)
Euro-SKI	750	Imatinib	52 (2)
Dasfree	130	Dasatinib	63 (1)
ENESTfreedom	190	Nilotinib	52 (4)
LAST	173	Imatinib/Das/Nil/Bos	66 (1)

*No prior therapy with IFN, **21 patients had prior HCT, Das: Dastainib, Nil: Nilotinib, Bos: Bosutinib

Etienne G et al. *J.Clin.Oncol* 2017
 Ross et al. *Blood* 2013 122:515-522
 Mahon FX, et al. ASH Annual Meeting abstracts 2013
 Mahon FX, et al. ASH Annual Meeting abstracts 2016
 Shah N et al. ASH Annual Meeting abstracts 2016
 Hochhaus A et al. ASH Annual Meeting abstracts 2016
 Atallah E et al. ASH Annual Meeting abstracts 2017

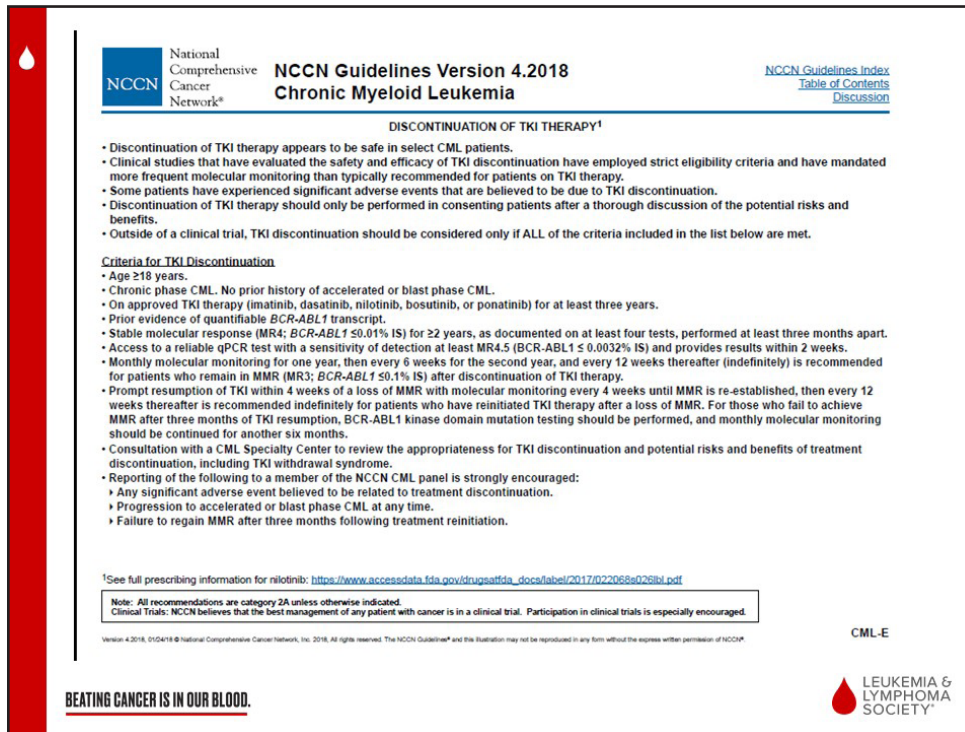
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 39: RESULTADOS DE UNA SELECCIÓN DE ESTUDIOS DE SUSPENSIÓN

Esta tabla resume muchos de los grandes ensayos de la suspensión de los TKI, y se puede ver que los resultados son asombrosamente similares en todos ellos. Si evaluamos todos estos datos juntos, lo que esto realmente nos indica es que hay un grupo determinado de pacientes que logran respuestas moleculares lo suficientemente profundas para intentar suspender el tratamiento con su TKI. De esos pacientes, aproximadamente el 50% tendrá una recaída y el otro 50% podrá continuar la suspensión del tratamiento durante un período prolongado de tiempo. Lo que no está claro es por qué se presenta una recaída de la enfermedad en algunas personas pero en otras no, y esa es una pregunta a la que todavía estamos tratando de encontrar respuesta.

Es importante señalar que, en aquellos pacientes que tuvieron una recaída, una vez que reiniciaron el tratamiento, lograron recuperar su nivel previo de respuesta, generalmente en cuestión de meses. Además, nadie progresó a la fase avanzada de la CML cuando se le hizo un seguimiento adecuado y se reinició el tratamiento en el momento de observar la pérdida de la respuesta molecular mayor.



NCCN National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 4.2018
Chronic Myeloid Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

DISCONTINUATION OF TKI THERAPY¹

- Discontinuation of TKI therapy appears to be safe in select CML patients.
- Clinical studies that have evaluated the safety and efficacy of TKI discontinuation have employed strict eligibility criteria and have mandated more frequent molecular monitoring than typically recommended for patients on TKI therapy.
- Some patients have experienced significant adverse events that are believed to be due to TKI discontinuation.
- Discontinuation of TKI therapy should only be performed in consenting patients after a thorough discussion of the potential risks and benefits.
- Outside of a clinical trial, TKI discontinuation should be considered only if ALL of the criteria included in the list below are met.

Criteria for TKI Discontinuation

- Age ≥ 18 years.
- Chronic phase CML. No prior history of accelerated or blast phase CML.
- On approved TKI therapy (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, or ponatinib) for at least three years.
- Prior evidence of quantifiable *BCR-ABL1* transcript.
- Stable molecular response (MR4; *BCR-ABL1* $\leq 0.01\%$ IS) for ≥ 2 years, as documented on at least four tests, performed at least three months apart.
- Access to a reliable qPCR test with a sensitivity of detection at least MR4.5 (*BCR-ABL1* $\leq 0.0032\%$ IS) and provides results within 2 weeks.
- Monthly molecular monitoring for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter (indefinitely) is recommended for patients who remain in MMR (MR3; *BCR-ABL1* $\leq 0.1\%$ IS) after discontinuation of TKI therapy.
- Prompt resumption of TKI within 4 weeks of a loss of MMR with molecular monitoring every 4 weeks until MMR is re-established, then every 12 weeks thereafter is recommended indefinitely for patients who have reinitiated TKI therapy after a loss of MMR. For those who fail to achieve MMR after three months of TKI resumption, *BCR-ABL1* kinase domain mutation testing should be performed, and monthly molecular monitoring should be continued for another six months.
- Consultation with a CML Specialty Center to review the appropriateness for TKI discontinuation and potential risks and benefits of treatment discontinuation, including TKI withdrawal syndrome.
- Reporting of the following to a member of the NCCN CML panel is strongly encouraged:
 - Any significant adverse event believed to be related to treatment discontinuation.
 - Progression to accelerated or blast phase CML at any time.
 - Failure to regain MMR after three months following treatment reinitiation.


¹See full prescribing information for nilotinib: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022068s026il.pdf

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2018, 01/04/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®

CML-E

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 40: VERSIÓN 4.2018 DE LAS PAUTAS DE LA NCCN PARA LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Esta es mi diapositiva final, que vuelve a mostrar las pautas de práctica clínica de la NCCN. La NCCN ha incorporado la suspensión de los TKI en las pautas nacionales para el tratamiento de la CML, por lo que esto es algo que ahora hacemos de manera rutinaria fuera de los estudios, es decir, fuera del ámbito de un ensayo clínico. Hay criterios muy estrictos que deben cumplirse para que alguien se considere como candidato a la suspensión del tratamiento con un TKI. Por ejemplo, la vigilancia frecuente es absolutamente esencial cuando alguien ha suspendido la toma de su TKI. La NCCN recomienda la realización de una prueba de PCR cada mes durante el primer año después de suspender el tratamiento, cada 6 semanas durante el segundo año, y a partir del tercer año de suspender el tratamiento, el paciente puede volver a un intervalo de cada 3 meses.

En función de los datos que reflejan el conjunto de los pacientes con CML, aproximadamente un 20% probablemente tendrá éxito con la suspensión del tratamiento en algún momento durante el curso de la enfermedad. Pero, para el otro 80% que no tiene tanta suerte, tenemos ensayos clínicos que están en curso. Algunos de ellos buscan maneras de hacer lograr respuestas moleculares más profundas, para permitir así que más pacientes sean candidatos a la suspensión del tratamiento. Y hay otros ensayos en curso para pacientes que han suspendido el tratamiento y luego han tenido una recaída, con el objetivo de hallar maneras de aumentar las probabilidades de éxito en los pacientes que hacen un segundo intento de suspender el tratamiento en el futuro.

Estos ensayos se están realizando en muchos centros médicos de todo Estados Unidos y, sinceramente, la mayoría de nosotros, como médicos especializados en CML, tenemos muchas esperanzas de que en los próximos años hallemos una manera eficaz de curar esta enfermedad.



Diapositiva 41: ¡GRACIAS!

Con esas palabras, quiero agradecerles su tiempo y estaría encantada de responder cualquier pregunta.

Q&A SESSION

Chronic Myeloid Leukemia (CML): Know Your Options

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

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

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Diapositiva 42: SESIÓN DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS

Srta. Figueroa-Rivera:

Muchas gracias, Dra. Sweet. Ha llegado el momento en nuestro programa de las preguntas y respuestas.

Tomaremos la primera pregunta de la audiencia por Internet. Dra. Sweet, Ahmed pregunta: ¿Necesito consultar con un especialista en CML, o es que cualquier oncólogo estará bien informado sobre la CML?

Dra. Sweet:

Bueno, puede que yo sea algo parcial al responder esa pregunta, dado que soy especialista en CML. Lo que puedo decir es que la CML no es una enfermedad común. Cada vez es más común, en cuanto a la cantidad total de personas que viven con CML, porque ahora la esperanza de vida es normal para estas personas. Así que los oncólogos, es decir, los oncólogos generales, cada vez ven a más pacientes con CML durante períodos más largos de tiempo. Y aunque algunos se sienten muy cómodos tratando la enfermedad, puede que otros no se sientan así.

Creo que mi recomendación sería que si usted cree que tiene una buena relación con su oncólogo, si cree que obtiene respuestas adecuadas a sus preguntas y confía en la información que se le proporciona, entonces probablemente esté bien que siga con su oncólogo general. Pero si tiene dudas, o si simplemente desea obtener información adicional, creo que siempre es una buena idea consultar con un especialista, al menos una vez, para asegurarse de que vaya por el camino correcto y que realmente entienda lo que está sucediendo con su tratamiento.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Nosotros asimismo alentamos siempre las segundas opiniones. Sé que usted, Dra. Sweet, también recomienda que sus pacientes obtengan una segunda opinión. Siempre puede comunicarse con nosotros en LLS, así como con su médico, para recibir más información sobre cómo obtener una segunda opinión. Más adelante en el programa le daré el número de teléfono de los Especialistas en Información de LLS.

Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono. Adelante, por favor.

Operador:

Por supuesto. Gracias, Lizette. Edward, desde Maryland, puede hacer su pregunta.

Edward:

Sí, hola. Muchas gracias. Una excelente presentación, Dra. Sweet. Mi pregunta se refiere al imatinib y sus excipientes. Muchos de nosotros recibimos imatinib, y hay diferentes fabricantes de ese medicamento: Sun, Teva, y otros. Hubo una discusión reciente en la sala de chat de LLS sobre si las diferencias en los excipientes empleados en estos medicamentos pueden explicar algunos de los efectos secundarios adversos que los pacientes tienen debido al medicamento. Me pregunto qué es lo que usted opina sobre esto. Y en segundo lugar, ¿qué opina usted sobre la diferencia entre el Gleevec de marca y el imatinib genérico?

Dra. Sweet:

Bueno, supongo que hay muchos datos contradictorios en lo que respecta a la diferencia entre el Gleevec de marca y el imatinib genérico. Creo que puedo decir con seguridad que, por lo general, las respuestas al tratamiento son equivalentes con ambos. Pero opino que —y esto es algo que he visto de primera mano— los efectos secundarios pueden ser diferentes y que todo el mundo es diferente. Ha habido gente que ha venido a mi consultorio y me ha dicho que sabían que les cambiaron a una marca diferente, a una marca genérica de un medicamento, porque de pronto comenzaron a tener un reflujo gástrico horrible, o sus náuseas empeoraron claramente. Ya sabe, cualquiera que sea el caso. Pero no creo que podamos decir que una marca necesariamente sea mejor o peor que la otra. Es algo que realmente depende de cada persona. A algunas personas les va perfectamente bien con el medicamento genérico. Tengo un par de pacientes a los que todavía tenemos que darles la marca Gleevec porque no han podido tolerar los genéricos. Pero realmente creo que, en lo que respecta a la toxicidad de marcas genéricas específicas, es algo que varía según la persona.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dra. Sweet. La siguiente pregunta, de nuestra audiencia por Internet, es de James. Él pregunta: ¿Qué problemas pueden surgir debido a una dosis doble accidental?

Dra. Sweet:

Bueno, eso dependería de qué medicamento se trate, pero si sucediera una vez, probablemente nada. O tal vez tenga un aumento de la fatiga o las náuseas o algo similar, sabe usted, durante las próximas 24 horas, más o menos. Pero en cuanto a toxicidad a largo plazo, probablemente nada. También depende de qué dosis del medicamento reciba la persona. Si ya recibe una dosis reducida de su TKI y accidentalmente la duplica, probablemente no pase nada. Y, honestamente, creo que si esto sucede solo una vez, probablemente esté bien. Pero definitivamente queremos asegurarnos de que las personas tengan un pastillero y que lleven un buen registro de sus dosis, porque podría ser peligroso si sucediera repetidamente.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dra. Sweet. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono, de Robert desde Florida.

Robert:

Tengo 54 años y me diagnosticaron en diciembre del 2017. He estado tomando Sprycel, 100 miligramos, desde entonces. Alcancé una respuesta molecular mayor en los primeros 6 meses. Sin embargo, en el último año parece que me he estancado en lo que respecta a mi nivel de BCR-ABL: 0.064, 0.044, 0.022 y ahora es 0.033. Mi médico quiere cambiarme a Bosulif, pero me preocupa un poco hacer esto. Me pregunto cuál es su opinión acerca de este cambio.

Dra. Sweet:

En realidad tengo muchas opiniones sobre eso. Yo no me preocuparía por la posibilidad de lograr una respuesta más profunda que la respuesta molecular mayor (la llamada MMR, en inglés). Como dije anteriormente, no es necesario que tenga un nivel indetectable. Su respuesta es fabulosa. El tratamiento le está yendo muy bien. Siempre que se haya logrado una respuesta molecular mayor, no es necesario que sea más profunda que eso. Y si la persona está tolerando bien su TKI, yo no cambiaría el tratamiento solo para tratar de obtener una respuesta más profunda, si se ha logrado una respuesta molecular mayor.

Dicho esto, tenemos un ensayo clínico que está abierto específicamente para personas como usted que están tomando nilotinib, dasatinib o bosutinib (o sea Tasigna, Sprycel o Bosulif), personas que tienen un nivel detectable de BCR-ABL, pero que tienen buenas respuestas al tratamiento. Utilizamos una combinación de tratamientos para tratar de hacer lograr respuestas moleculares más profundas, a fin de ver si podemos llevar a más personas hasta un punto en el que sean posibles candidatos a la suspensión del tratamiento.

En el caso de alguien que tolera bien el tratamiento, mi sincera opinión es que probaría algo así antes de cambiarlo a un medicamento diferente, porque esa respuesta está bien. Así pues, creo que usted puede probar un ensayo clínico, o puede seguir con Sprycel y no cambiar nada.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dra. Sweet. La siguiente pregunta de hoy es de Anne. Anne pregunta: ¿Cuál es el protocolo para un paciente masculino con CML que desea tener hijos, y cuáles son los riesgos?

Dra. Sweet:

Por lo que respecta a los riesgos —aunque esto nunca se ha estudiado de primera mano, porque nadie quiere hacer estudios en los que las personas tratan de concebir mientras toman un TKI— en el pasado solíamos recomendar que los hombres suspendan su tratamiento durante un tiempo. Cuando se hace lograr una respuesta lo suficientemente buena, se suspende el tratamiento mientras tratan de concebir, y luego se reinicia el tratamiento. Más recientemente ha habido algunos datos que sugieren que realmente no hay daño al feto si un hombre está tomando el TKI imatinib en el momento de la concepción. Pero es algo que yo consideraría según el caso de cada paciente. Si la respuesta es realmente buena y nos sentimos cómodos suspendiendo el tratamiento durante un par de meses, no veo nada malo en eso. Pero si no se observa una respuesta adecuada en alguien, creo que hay datos que sugieren que también está bien que los hombres permanezcan en tratamiento activo mientras intentan concebir.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaré la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono. Adelante, por favor.

Operador:

Gracias. Carol, desde Kansas, ¿tiene usted una pregunta para la Dra. Sweet? Tiene la línea abierta.

Carol:

Sí, gracias, tengo una pregunta. ¿Podría usted hablar sobre los efectos secundarios de la abstinencia del medicamento para los pacientes que están en remisión sin tratamiento? Mi oncólogo no cree que debería haber algo así, dado que el medicamento ya se ha eliminado de nuestro organismo. Pero estoy en un grupo de Facebook y veo que muchas otras personas tienen específicamente dolor en los huesos. Y es algo que continúa durante bastante tiempo, algunos de ellos lo tienen durante un período de un año o más. ¿Qué opina usted?

Dra. Sweet:

Usted está en lo cierto en que el síndrome de abstinencia de los TKI definitivamente es algo real. ¿Por qué sucede? La verdad es que no lo sabemos. Podría estar relacionado con algo llamado expresión KIT, pero lo cierto es que sea cual sea la causa, es real y sucede en aproximadamente un 25 a un 30% de las personas cuando se suspende la toma de su TKI. Suele comenzar al cabo de uno o dos meses, y en promedio dura 6 meses, más o menos. En algunas personas dura mucho menos, y en otras dura más tiempo. Por lo general se trata de una especie de dolor musculoesquelético de bajo grado que es algo difuso. No suele ser algo que impida que la gente realice sus actividades diarias, pero está ahí y es frustrante. A menudo se puede tratar con ibuprofeno u otros antiinflamatorios. Algunas personas encuentran que es beneficioso tomar Claritin®, el medicamento para la alergia. Con muy poca frecuencia tenemos que darle a alguien esteroides durante un breve período de tiempo, pero es algo que desaparece. Es importante señalar que lo que no

queremos hacer es reiniciar el tratamiento con un TKI simplemente debido a la abstinencia del TKI, porque es algo que desaparecerá. Y una vez más, suele ser algo que produce síntomas de muy bajo grado. Pero, por supuesto, no deje que nadie le diga que no es real, porque definitivamente lo es.

Srta. Figueroa-Rivera:

La siguiente pregunta viene de nuestra audiencia por Internet. Bárbara dice que tanto a ella como a su hermano les han diagnosticado CML, y nos pregunta si usted ha visto esto en otras personas. Les han dicho que no es ni genético ni hereditario, pero a ambos les han diagnosticado esta enfermedad.

Dra. Sweet:

Eso es interesante. La respuesta típica sería que la CML no es una enfermedad hereditaria, que ocurre por casualidad y no sabemos por qué. Tengo un paciente con CML en fase crónica cuya hermana tiene ese mismo diagnóstico. Fueron diagnosticados con tal vez dos años de diferencia. No sé cómo explicar eso porque, repito, no es algo hereditario. Puede que tenga que ver con alguna exposición medioambiental, no lo sabemos. Quizás el lugar donde ustedes crecieron, si es que hay algún tipo de exposición a la radiación o exposición a pesticidas o algo así, tal vez tenga que ver con eso. Pero, cuando alguien tiene hermanos con la misma enfermedad poco frecuente, es difícil argumentar que no hay ninguna correlación. No obstante, lo cierto es que no vemos ningún tipo de componente hereditario en la CML.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por Internet. Adelante, por favor.

Operador:

Jeannette, desde California, puede hacer su pregunta. La doctora la está escuchando.

Jeannette:

¿Ha oído hablar de algún caso en el que haya un diagnóstico de gammapatía monoclonal de inicio temprano?

Dra. Sweet:

¿En personas con CML? La gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, en inglés) no es infrecuente. Es un fenómeno bastante común que ocurre a medida que las personas envejecen. Suele ser una afección benigna que no se convierte en mieloma múltiple; tal vez haya un 1% de casos al año en los que se transforma. Por lo tanto, no se cree que esté relacionada con la CML. He visto a personas con ambas afecciones. Nuevamente, creo que es porque la MGUS es realmente bastante común, pero definitivamente no está relacionada con la CML.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por Internet. En realidad tengo preguntas de muchas personas sobre la fatiga, si hay algún tratamiento que puedan tomar para la fatiga. Y estas son preguntas de personas que toman diferentes tipos de TKI.

Dra. Sweet:

La fatiga es, con diferencia, el efecto secundario más común de los TKI. Hay algunos estudios que muestran que más del 80% de las personas tienen fatiga debido a los TKI, y eso es un desafío. Esta fatiga puede ser de bajo grado, más bien una molestia que un problema grave, o puede ser verdaderamente intensa. Hicimos un estudio aquí en el centro Moffitt, con nuestro grupo de salud conductual y el grupo de investigación sobre resultados, para pacientes con CML en fase crónica que tienen fatiga relacionada con su TKI. Suena muy sencillo, pero el estudio consistió en una terapia cognitivo-conductual y también actividades diarias, ejercicio diario y unos buenos hábitos de sueño. La gente comenzó caminando tal vez

5 minutos al día, y al cabo de una semana aumentaron el tiempo a 6 y luego a 7 y luego a 8 minutos. Y la verdad es que vimos una mejora importante en cuanto a la fatiga en las personas que estaban en ese grupo de intervención del estudio, que estaban aumentando su nivel de ejercicio y haciendo cambios en sus hábitos de sueño. Esas personas tuvieron una mejora importante en lo que respecta a su fatiga.

Yo tuve una paciente joven que, cuando la conocí, me dijo que tenía que pedir una licencia por incapacidad en el trabajo porque su fatiga era tan intensa. Arreglé su inscripción en ese ensayo y, en cuestión de meses, estaba caminando de 5 a 7 millas al día. Ella probablemente sea la persona más enérgica que he tenido como paciente. Me entusiasma verla porque es tan feliz y tiene tanta energía todo el tiempo, simplemente gracias a esas intervenciones.

A otro paciente mío, un hombre, le pasaba lo mismo. Al principio tenía fatiga intensa, participó en ese estudio y aumentó su nivel de ejercicio, asegurándose de acostarse a la misma hora todas las noches y despertarse a la misma hora todos los días. En cuestión de meses estaba entrenando para las carreras Spartan y se sentía fenomenal.

La fatiga es muy común y es algo realmente desalentador para la gente. Pero lo mejor que se puede hacer para aliviar la fatiga es mantenerse activo, asegurarse de acostarse a la misma hora todas las noches, despertarse a la misma hora todos los días, hablar con su red de apoyo sobre cómo se siente y recibir algo de aliento de los que lo rodean. La mejor manera de afrontar la fatiga es seguir haciendo estas cosas.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Sé que esto ha sido una gran inquietud de la mayoría de nuestros pacientes.

Dra. Sweet:

Es una inquietud muy real, no hay ninguna duda al respecto.

Srta. Figueroa-Rivera:

Y continuamos. Michael pregunta: ¿Cómo puedo hablar sobre la posibilidad de reducir la dosis, con un oncólogo que es reacio a hacerlo?

Dra. Sweet:

Creo que la pregunta sería..., bueno, serían dos preguntas. La primera es: ¿por qué se quiere reducir la dosis? Y la segunda es: ¿por qué es el médico reacio a hacerlo? Si se debe a los efectos secundarios, pero la respuesta al tratamiento está bien, entonces probablemente sea razonable hacerlo. No obstante, también creo que si alguien tiene una pregunta como esa, si es razonable reducir la dosis, ese es el momento en el que tiene mucho sentido obtener una segunda opinión. Porque si usted consulta con un especialista, este podría darle un poco más de información sobre cuándo es seguro reducir la dosis, o si es seguro hacerlo y por qué lo es, y cuánto se debe reducir la dosis. Pero es cierto que yo tengo una gran cantidad de pacientes que toman dosis reducidas de los TKI debido a los efectos secundarios, y aun así les va muy bien. Es decir, que es algo razonable para la persona correcta en el momento adecuado. Si es algo que es sumamente importante para usted, yo le diría que pida una segunda opinión para ver si alguien diferente puede ayudar a responder esas preguntas.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. La siguiente pregunta viene de la audiencia por teléfono.

Operador:

Hola Bruce, desde Minnesota. Tiene la línea abierta.

Bruce:

Me pregunto por qué el tratamiento es tan costoso y cómo puedo reunir los requisitos para recibir un precio reducido, porque me está costando un ojo de la cara.

Dra. Sweet:

Estos medicamentos son muy costosos, y ese tema sobre el costo de los productos farmacéuticos, especialmente los medicamentos contra el cáncer, por sí solo es algo para tratar en una charla completamente diferente. Lo que puedo decirle es que hay programas disponibles para ayudar a cubrir el costo de estos medicamentos. Requiere un esfuerzo por parte del médico y el farmacéutico, pero la verdad es que no he tenido ni un solo paciente para quien no haya podido comenzar un tratamiento debido al costo del medicamento. La mayoría de estas empresas tienen programas de asistencia con los copagos que las personas pueden solicitar. Además, si por algún motivo no reúnen los requisitos, suelen estar disponibles fondos de alguna fundación. Algunas personas obtienen asistencia económica a través de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, y también hay otras fundaciones que pueden proporcionar apoyo económico para que usted pueda pagar su medicamento.

Pero, en lo que a mí respecta, el tratamiento del cáncer no es algo que deba ocasionar problemas financieros. El gasto no debería ser una carga para usted. Y si en efecto lo es, entonces se debe hacer que el médico y la farmacia busquen programas para ayudar a compensar parte de ese costo.

Srta. Figueroa-Rivera:

¡Exactamente! Más adelante voy a dar el número de nuestro Centro de Recursos Informativos. Puede llamarlos y tratarán de encontrarle asistencia económica a través de LLS u otra organización que proporcione asistencia para pacientes con CML en este momento.

La siguiente pregunta es de Tom. Tom pregunta: ¿Hay una mayor incidencia de cáncer secundario en pacientes con CML?

Dra. Sweet:

Esa es una buena pregunta, pero no lo sabemos. De hecho, es algo que ya analizamos y, al evaluar todos los datos, realmente es algo contradictorio. Algunos datos sugieren que hay una mayor incidencia de cáncer secundario, mientras que otros datos sugieren que los medicamentos como el imatinib podrían ofrecer protección contra la aparición de un cáncer secundario. En última instancia, es algo que no está del todo claro. Creo que cuando a alguien se le diagnostica CML, obviamente tiene sentido tratar la enfermedad, incluso si hay un riesgo ligeramente mayor de cáncer secundario porque cuando se trata de manera adecuada, la esperanza de vida para esa persona es la misma que la de la población general. Así que, debemos tratar a las personas con CML y también continuar la realización de exámenes de detección del cáncer adecuados para la edad, como colonoscopias, mamografías, controles de la piel y ese tipo de cosas, para tratar de detectar de forma precoz un cáncer, si de hecho se desarrolla alguno.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por Internet. Adelante, por favor.

Operador:

Hola y bienvenida, Christie, desde Texas.

Christie:

Sí. Quería saber si la CML imita cualquier otra enfermedad.

Dra. Sweet:

Esa es una pregunta interesante. La CML forma parte de la familia de las neoplasias mieloproliferativas, por lo que hay otras neoplasias malignas de la médula ósea, como la mielofibrosis, la policitemia vera y la trombocitemia esencial, que están en la misma familia. Pero, generalmente, no es el caso. La CML se caracteriza por el cromosoma Filadelfia, así que una vez que se observa eso, es confirmación de un diagnóstico de CML.

He visto a una persona que presentaba conteos sanguíneos que parecían indicar CML, quien en realidad tuvo cáncer de pulmón, lo cual fue verdaderamente extraño. Pero esa persona no tenía el cromosoma Filadelfia. Así que solo su hemograma parecía un caso clásico de CML, pero no lo era. Por lo que la verdad es que no, la CML no suele imitar otros tipos de cáncer.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias por esa pregunta. También estamos recibiendo preguntas, como la de Mary, sobre los trasplantes. ¿Cuándo es un trasplante de células madre una opción de tratamiento para un paciente con CML?

Dra. Sweet:

En las personas con CML, el trasplante de células madre solo es apropiado si la enfermedad ha progresado a una fase avanzada. Es decir, si alguien tiene CML en fase acelerada o blástica, es entonces cuando consideraríamos el trasplante, o si la persona no ha respondido a múltiples terapias en la fase crónica. Hoy en día, los trasplantes son infrecuentes para los pacientes con CML. Los efectos secundarios y los riesgos del trasplante son mucho mayores que los efectos secundarios y los riesgos del uso de por vida de un TKI. Por lo tanto, definitivamente no recomendamos el trasplante a menos que la enfermedad de la persona haya progresado a una fase avanzada o no haya respondido a múltiples TKI.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por Internet. David pregunta sobre el efecto de Tasigna en el hígado y lo que puede hacer si la bilirrubina se eleva demasiado.

Dra. Sweet:

Tasigna puede causar una elevación benigna en el nivel de bilirrubina en algunas personas. No suele ser algo que nos preocupe demasiado. Si se eleva en exceso, por ejemplo, si vemos un nivel de bilirrubina de 7 u 8, yo probablemente suspendería el uso de Tasigna y cambiaría a un TKI diferente. Todos los TKI pueden irritar el hígado, aunque no necesariamente aumenten el nivel de bilirrubina como lo hace Tasigna, pero pueden irritar el hígado y causar una elevación de las enzimas hepáticas. Sin embargo, la mayoría de las veces, cuando vemos un nivel elevado de bilirrubina, esto es algo benigno que no nos preocupa demasiado. Simplemente sabemos que es algo que puede suceder con Tasigna.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. También he recibido muchas preguntas sobre la nutrición en general, además de si la gente debe tomar algún tipo de multivitaminas o suplemento mientras está en tratamiento activo.

Dra. Sweet:

No tengo consejos de nutrición que pueda darles que realmente afecten la respuesta al tratamiento de la CML. En lo que respecta a los suplementos, suelo recomendar un suplemento multivitamínico diario para todo el mundo, y un suplemento de calcio diario para las mujeres, pero nada más. No hay nada que realmente demuestre que altas dosis de otras vitaminas o suplementos sean beneficiosas. Pero simplemente no lo sabemos. Esto no se ha estudiado, y no sabemos cómo ciertas cosas interactúan con los TKI, así que yo seguiría adelante con tan solo una multivitamina, así como un suplemento de calcio para las mujeres.

 **FREE LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES**

- **Information Specialists**
Master's level oncology professionals, available to help cancer survivors navigate the best route from diagnosis through treatment, clinical trials and survivorship.
 - EMAIL: infocenter@LLS.org
 - TOLL-FREE PHONE: 1-800-955-4572
- **Additional Information about Leukemia:**
 - www.LLS.org/leukemia
- **Education Booklets:**
 - www.LLS.org/booklets
- **Telephone/Web Programs:**
 - www.LLS.org/programs
- **Weekly CML Online Chat:**
 - www.LLS.org/chat



BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 43: RECURSOS EDUCATIVOS Y DE APOYO GRATUITOS DE LLS

Srta. Figueroa-Rivera:

En primer lugar, quiero agradecer a la Dra. Sweet su dedicación continua a los pacientes. Y a todos ustedes que participaron en el programa de hoy, esperamos que la información presentada los ayude, a ustedes y a sus familias, en los próximos pasos.



LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

- 

• **LLS Podcast, *The Bloodline with LLS***
Listen in as experts and patients guide listeners in understanding diagnosis, treatment, and resources available to blood cancer patients: www.thebloodline.org
- **Education Videos**
Free education videos about survivorship, treatment, disease updates and other topics: www.LLS.org/educationvideos
- **Patti Robinson Kaufmann First Connection Program**
Peer-to-peer program that matches newly diagnosed patients and their families: www.LLS.org/firstconnection
- 

• **Free Nutrition Consults**
Telephone and email consultations with a Registered Dietitian: www.LLS.org/nutrition
- **What to Ask**
Questions to ask your treatment team: www.LLS.org/whattoask
- **Other Support Resources**
LLS Community, discussion boards, blogs, support groups, financial assistance and more: www.LLS.org/support

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 44: RECURSOS EDUCATIVOS Y DE APOYO DE LLS

Pueden llamar a un Especialista en Información de LLS al 1-800-955-4572 (de 9 a. m. a 9 p. m., hora del Este) o pueden comunicarse con nosotros por correo electrónico a infocenter@LLS.org. Nuestros Especialistas en Información están disponibles para responder sus preguntas sobre las opciones de tratamiento, incluidos los ensayos clínicos, y otras preguntas que pudieran tener sobre los servicios de apoyo, entre ellos la asistencia económica para el tratamiento. Y, por supuesto, si es un participante internacional, no dude en enviarnos un correo electrónico o llamarnos. Se ofrecen servicios de interpretación.



Diapositiva 45: GRACIAS

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

Dra. Sweet, gracias nuevamente por brindarnos su tiempo el día de hoy. Les deseamos lo mejor. Adiós.

FIN