

La vida con leucemia mieloide crónica



**algún día
es hoy**

Bienvenida y presentaciones

La vida con leucemia mieloide crónica (LMC)

Neil P. Shah, MD, PhD

Edward S. Ageno catedrático distinguido

en Hematología y Oncología

Líder, Programa de Neoplasias Hematopoyéticas

Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

University of California, San Francisco

San Francisco, CA

LMC: INFORMACIÓN GENERAL

LMC: características clínicas

- Aproximadamente 6,000 casos nuevos en los Estados Unidos por año
- La edad promedio al momento de presentarse es de **53 años**
- No podemos identificar factores de riesgo evidentes en la mayoría de los pacientes
- La enfermedad se divide clínicamente en dos fases
 - **Fase crónica**
 - **Fase avanzada**
 - **Fase acelerada**
 - **Fase de crisis blástica**

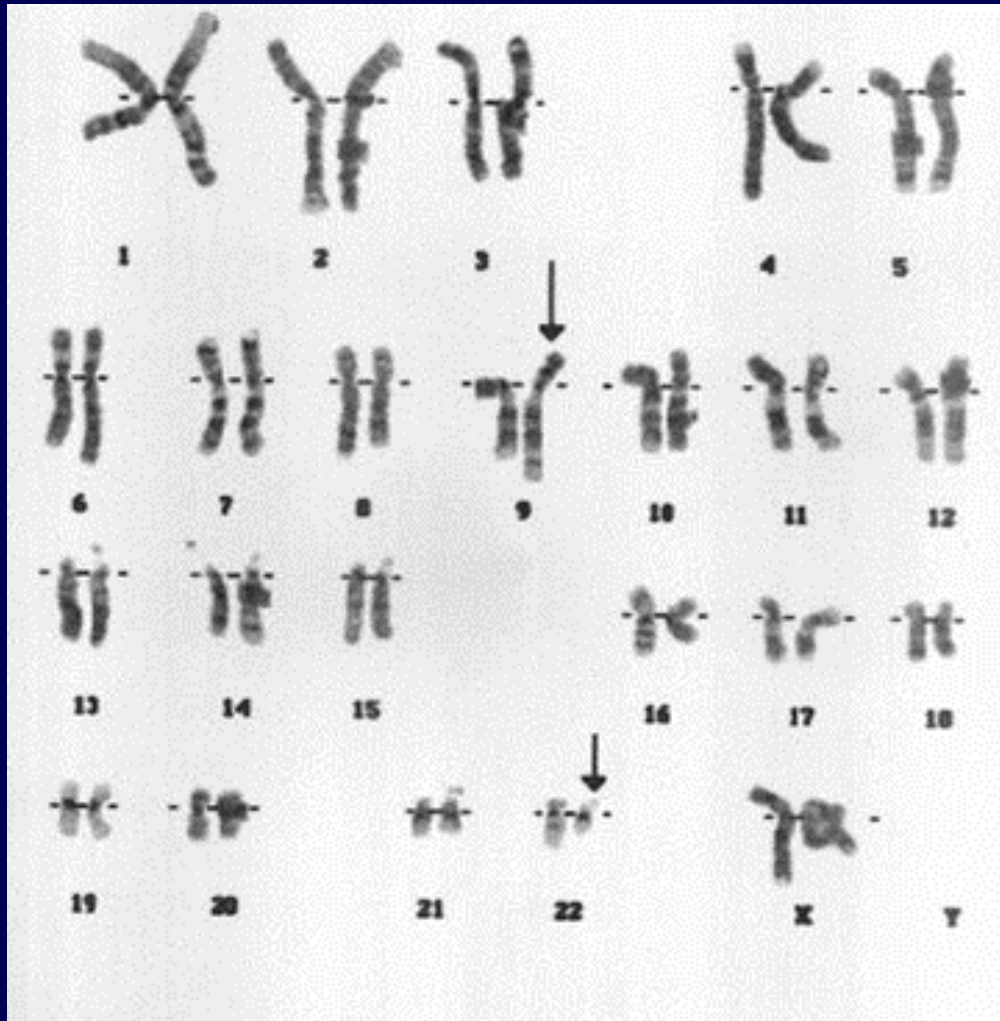
LMC: fase crónica

- Aproximadamente el 40 por ciento de los pacientes no tienen síntomas (pueden presentarse fatiga y sudoración nocturna)
- El 85 por ciento de los pacientes con un diagnóstico reciente de LMC están en la fase crónica
- Antes del 2000, la fase crónica por lo general duraba de 4 a 6 años aproximadamente, antes de convertirse en una enfermedad muy agresiva
 - Después del 2000: no está claro cuánto durará la fase crónica, pero es cierto que es mayor de 10 años y que su duración puede ser suficiente para permitir que la mayoría de los pacientes tengan una esperanza de vida normal
- Las intervenciones pueden producir respuestas duraderas en la fase crónica

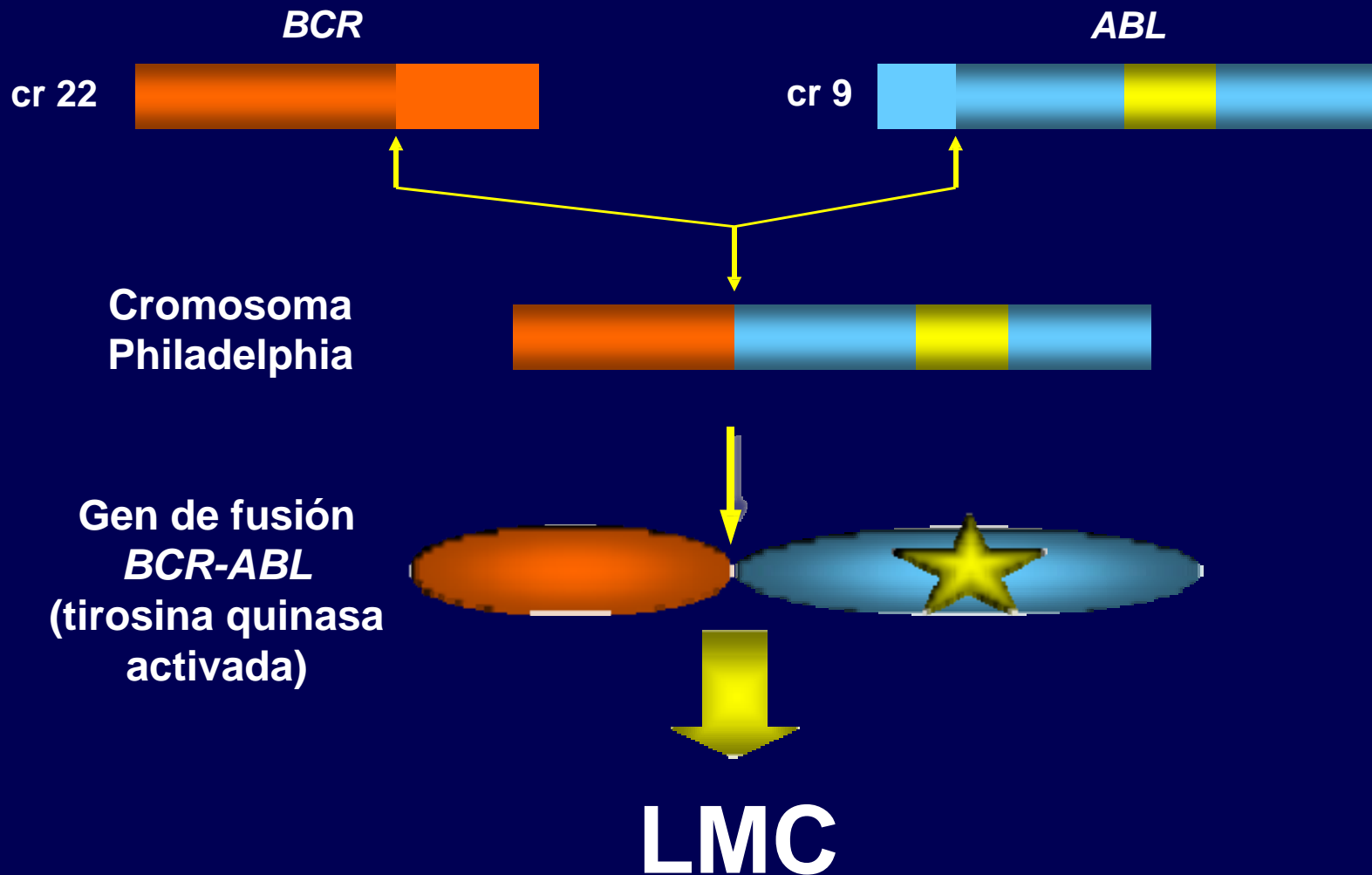
LMC: fase de crisis blástica

- Falla en el desarrollo de las células sanguíneas normales
- Responde mal a la intervención médica, incluso hoy
 - El sangrado, las infecciones y la anemia son comunes
- La supervivencia promedio es de 6 a 9 meses aproximadamente
 - El trasplante de médula ósea puede ayudar a curar la enfermedad en esta fase

Primer indicio de la causa de la LMC: el cromosoma Philadelphia



El cromosoma Philadelphia (Ph) provoca la LMC



LMC en fase crónica: metas del tratamiento

- Prevención de la transformación de la enfermedad a la fase blástica
 - La LMC no amenaza la vida inmediatamente en la fase crónica, de manera que si la fase blástica se puede prevenir de manera indefinida, los pacientes lograrán una cura “funcional”
 - Casi con toda certeza necesitarán un tratamiento de por vida
 - Idealmente, los tratamientos administrados a los pacientes en la fase crónica deberían ser bien tolerados y mínimamente invasivos en cuanto a la vida diaria
- La verdadera cura de la enfermedad: permitir que los pacientes puedan dejar de recibir tratamiento
 - Alotrasplante de células madre (tasa de curación de ~70%)
 - Un riesgo de ~20% de muerte a corto plazo (1-2 años)
 - Un riesgo de ~50-60% de enfermedad injerto contra huésped en forma crónica
 - “el cambio de una enfermedad por otra”
- Interferón alfa
 - Probabilidad escasa, pero real, de lograr remisiones moleculares profundas y duraderas
 - Difícil de tolerar para muchos pacientes
 - Es posible que los preparados de acción prolongada sean mejor tolerados
 - Signos de actividad en la LMC, así como en afecciones relacionadas, como la policitemia vera

TIME

HAY NUEVAS MUNICIONES
EN LA GUERRA CONTRA EL

CÁNCER.

ESTAS SON LAS BALAS.

Los medicamentos revolucionarios como **GLEEVEC** combaten el cáncer dirigiéndose solamente a las células enfermas. ¿Es este el gran avance que hemos estado esperando?



Aprobación de
la FDA,
mayo de 2001

FDA = Food and Drug Administration
(Administración de Alimentos y Medicamentos).

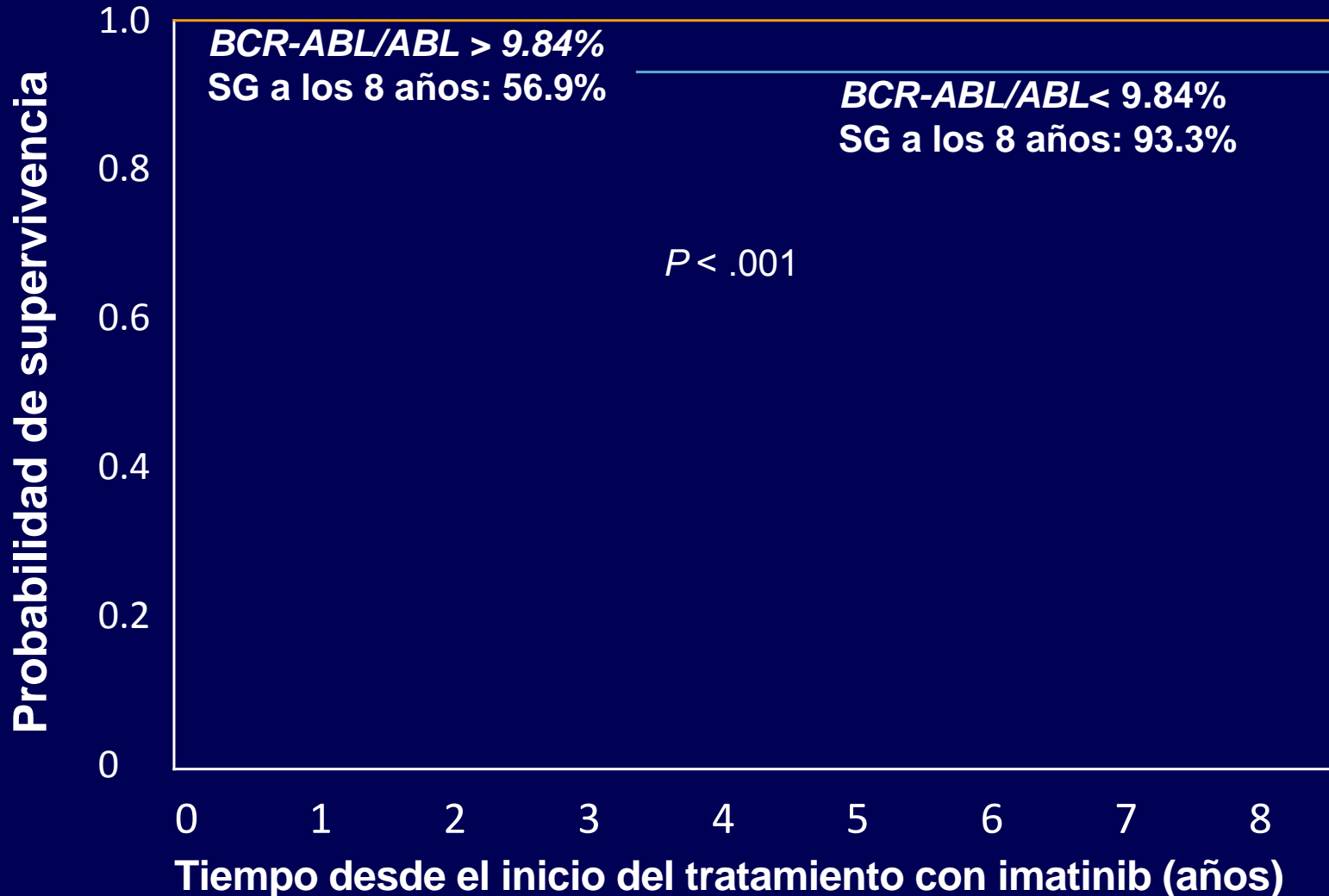
Imatinib: conclusiones

- En el 2001, el imatinib en dosis de 400 mg diarios fue adoptado ampliamente como tratamiento estándar de primera línea para la LMC en fase crónica
- La supervivencia general que se observó con imatinib (85% después de ocho años) sobrepasa todos los tratamientos anteriores para la LMC
 - El 7% de los pacientes murieron debido a la LMC durante un plazo de ocho años de seguimiento médico
- El 82% de los pacientes tratados con imatinib lograron una respuesta citogenética completa, lo cual se asocia con una supervivencia más prolongada
 - No obstante, solo el 55% aproximadamente de todos los pacientes tratados con imatinib todavía tomaban el medicamento después de ocho años, y casi todos lograron una respuesta citogenética completa
- La pérdida de respuesta no es común, y si sucede, por lo general se presenta en el plazo de los primeros 3 a 4 años
- No se han observado nuevos efectos secundarios preocupantes mediante el seguimiento médico a largo plazo
 - Muchos pacientes sufren efectos secundarios molestos

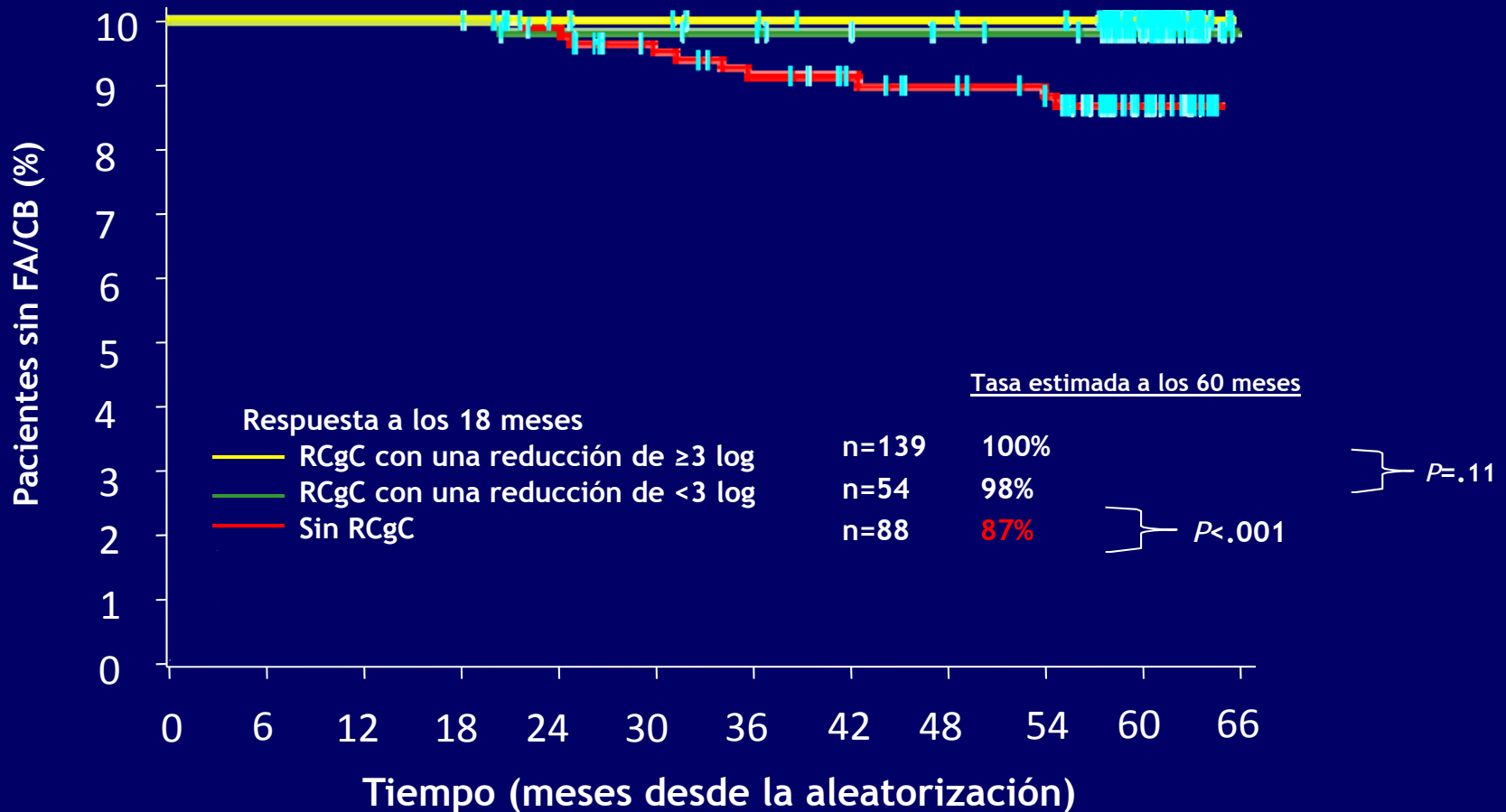
RESISTENCIA AL IMATINIB

¿Puede el seguimiento de la enfermedad identificar a pacientes en riesgo de tener resultados desfavorables?

El nivel de *BCR-ABL* después de 3 meses de imatinib predice la supervivencia general (RCP)



La respuesta del cromosoma después de 12 a 18 meses de imatinib predice el resultado



FA/CB = fase acelerada/crisis blástica;
RCgC = respuesta citogenética completa.

LMC: recomendaciones para el seguimiento

- En el momento del diagnóstico deberían realizarse una biopsia de médula ósea con análisis cromosómico, una HISF para la detección del *BCR-ABL*, y una prueba cuantitativa de RCP para medir el nivel de *BCR-ABL*
- La prueba de RCP debe hacerse cada tres meses después del inicio del tratamiento
- Primer hito del tratamiento: nivel de *BCR-ABL* de $\leq 10\%$ en la Escala Internacional después de 3 a 6 meses de tratamiento
- Segundo hito del tratamiento: nivel de *BCR-ABL* de $\leq 0.1\%$ o una respuesta citogenética completa después de 12 a 18 meses de tratamiento
 - Si no se logra un hito, debería cambiarse el tratamiento
- Análisis para detectar mutaciones resistentes al medicamento en cualquier paciente con pérdida de respuesta al tratamiento (suponiendo que el paciente esté tomando el medicamento de manera confiable)

HISF = hibridación *in situ* con fluorescencia.

OPCIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO

Tratamiento de la resistencia o intolerancia al imatinib

- La resistencia al imatinib suele ser causada por mutaciones en el *BCR-ABL*, el objetivo del imatinib
 - El dasatinib y el nilotinib retienen actividad contra la mayoría de las mutaciones resistentes al imatinib, y fueron aprobados por la FDA en el 2006 y el 2007, respectivamente, para los pacientes que presentan resistencia o intolerancia al imatinib
 - El bosutinib retiene actividad contra la mayoría de las mutaciones resistentes al imatinib, y fue aprobado por la FDA en el 2012 para los pacientes que presentan resistencia o intolerancia al imatinib
- La mutación T315I es resistente a estos cuatro medicamentos, pero es sensible al ponatinib, que fue aprobado por la FDA en el 2012
 - El ponatinib se asocia con una tasa preocupante de eventos trombóticos, y debería usarse solamente si todas las demás opciones de inhibidores de la tirosina quinasa no han dado resultado

Tratamiento de la resistencia o intolerancia al imatinib sin emplear los ITQ

- El alotrasplante de células madre puede ser curativo, pero suele reservarse para los pacientes en la fase crónica con antecedentes de la fase avanzada de LMC, resistencia o intolerancia a los ITQ aprobados, o la mutación T315I
- La omacetaxina fue aprobada por la FDA de los Estados Unidos en el 2012 como inhibidor de la síntesis de proteínas de administración por inyección que es activo en una minoría de casos en que hay resistencia o intolerancia a dos o más ITQ previos
 - Pueden presentarse conteos bajos de células sanguíneas e hiperglucemia
 - Las respuestas no parecen ser muy duraderas
- Se sabe que el interferón es sumamente activo y duradero en una minoría de casos de LMC recién diagnosticados, y se cree que es seguro para el uso durante el embarazo
 - Son comunes los efectos secundarios parecidos a la gripe

ITQ = inhibidor de la tirosina quinasa.

LMC: tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica

- En el 2010, la FDA de los Estados Unidos aprobó el nilotinib y el dasatinib para el tratamiento de pacientes con un diagnóstico reciente de leucemia mieloide crónica en fase crónica con base en las tasas de respuesta citogenética y molecular que son superiores al imatinib
 - Muchos pacientes (pero no todos) toleran estos nuevos medicamentos mejor que el imatinib
- La dosis inicial recomendada de estos medicamentos es:
 - Nilotinib 300 mg dos veces al día con el estómago vacío
 - Si se presentan efectos secundarios, una opción posible es cambiar la dosis a 150 mg dos veces al día
 - Dasatinib 100 mg una vez al día con o sin alimentos
 - Si se presentan efectos secundarios, una opción posible es cambiar la dosis a 20, 40, 50, 60, 70 u 80 mg una vez al día

Nilotinib y dasatinib: algunas características distintivas

Nilotinib

Se toma dos veces al día con el estómago vacío

Riesgo de hiperglucemia

Riesgo de pancreatitis

Es necesario realizar electrocardiogramas periódicos (al inicio, después de una semana y luego mensualmente), debido a la advertencia de “recuadro negro” de la FDA correspondiente a la prolongación del intervalo QT y muerte súbita

Indicios, después de su disponibilidad en el mercado, de enfermedad arterial periférica oclusiva y cardiopatía isquémica

Dasatinib

Se toma una vez al día con o sin alimentos

Riesgo de derrame pleural

Riesgo de sangrado

Indicios, después de su disponibilidad en el mercado, de hipertensión arterial pulmonar

Efectos secundarios notables de los ITQ aprobados para la LMC

Imatinib

Edema/retención de líquidos, dolor muscular, bajo nivel de fosfatos, efectos gastrointestinales (diarrea, náuseas)

Ponatinib

Pancreatitis, hipertensión, toxicidad en la piel, eventos trombóticos

Nilotinib

Pancreatitis, hiperglucemia, cambios en el electrocardiograma, eventos cardiovasculares, sarpullido

Efectos comunes

Conteos bajos de células sanguíneas, toxicidad en el hígado, fatiga, cambios en los electrolitos

Bosutinib

Diarrea, náuseas y vómitos, sarpullido

Dasatinib

Derrames pleurales, riesgo de sangrado, hipertensión arterial pulmonar

**COMUNICACIÓN CON SU EQUIPO DE
PROFESIONALES MÉDICOS SOBRE LOS
ASPECTOS DE LA CALIDAD DE VIDA**

Efectos secundarios relacionados con el tratamiento

- Mucha gente que vive con LMC padece efectos secundarios molestos por causa de su tratamiento con los ITQ
- Dado que en la actualidad se recomienda continuar el tratamiento indefinidamente, es particularmente importante elevar al máximo la calidad de vida
- A veces puede ser difícil estar seguros de si unos síntomas en particular están relacionados con el tratamiento de la LMC o con otra causa
 - Puede ser útil suspender el tratamiento con los ITQ por 2 semanas para evaluar si los síntomas están relacionados o no con el tratamiento de la LMC
 - Dependiendo del síntoma, los tratamientos de apoyo pueden ser beneficiosos; otra alternativa es reducir la dosis apropiadamente o cambiar a otro tratamiento
 - ¡Tener múltiples opciones es muy buena noticia para los pacientes!
 - En la mayoría de los casos, es posible encontrar un medicamento que sea tanto lo suficientemente activo como bien tolerado

OPCIONES EMERGENTES DE TRATAMIENTO

ABL001

- El ABL001 se une al *BCR-ABL* en una región distinta de aquella a la cual se unen los cinco ITQ aprobados, y está diseñado para forzar al *BCR-ABL* a convertirse en una conformación inactiva
 - Actualmente está en evaluación en un ensayo clínico de fase I y muestra señales de actividad
 - Es probable que se combine con el nilotinib en el futuro en un esfuerzo por suprimir aún más las mutaciones resistentes a los medicamentos, y esperamos que mejore aún más los resultados del tratamiento y sea más seguro que el ponatinib

¿Suspensión del tratamiento?

- Una proporción importante de pacientes tienen remisiones muy profundas, hasta el punto en que incluso la RCP, la prueba más sensible que hay disponible, ya no puede detectar la LMC
 - Cientos de personas con niveles indetectables de *BCR-ABL* durante períodos sostenidos (>1-2 años) se han inscrito en ensayos que estudian el impacto de la suspensión del tratamiento
 - Aproximadamente el 50% de los pacientes en esta situación permanecen en remisiones moleculares profundas por 5 años o más
 - En la actualidad, la suspensión del tratamiento solo debería hacerse en el contexto de un ensayo clínico, donde los pacientes pueden observarse atentamente

Resumen

- Hay tres ITQ aprobados para los pacientes con LMC en fase crónica recién diagnosticados, los que son activos en la mayoría de los casos y son razonablemente bien tolerados
- Hay otros dos ITQ aprobados para los pacientes con resistencia a por lo menos un ITQ
 - El trasplante de células madre, el interferón y la omacetaxina son tratamientos usados con menos frecuencia
- El seguimiento atento de la carga de la enfermedad es esencial para lograr los mejores resultados posibles del tratamiento
- Es muy importante comunicarse con su equipo de profesionales médicos sobre los aspectos de la calidad de vida. La primera meta del tratamiento es lograr una remisión profunda. Una vez que eso se logra cobran más importancia reducir al mínimo los efectos secundarios y elevar al máximo la calidad de vida y la productividad. Si está indicado, se puede intentar reducir la dosis del ITQ bajo supervisión médica, o se puede administrar un tratamiento con un ITQ alternativo.
- Los tratamientos nuevos que se están desarrollando actualmente prometen mejorar incluso más los resultados, y es necesario que los pacientes con LMC sigan participando en ensayos clínicos para facilitar el mayor progreso.

Sesión de preguntas y respuestas

Las diapositivas del orador se pueden descargar en
www.LLS.org/programas

Recursos para tomar decisiones fundamentadas sobre el tratamiento

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) ofrece:

- Sesiones de conversación (chats) semanales en directo por Internet, que ofrecen un foro amigable para compartir experiencias y comunicarse con otros sobre cualquier cosa, desde la fase inicial del diagnóstico hasta el tratamiento y la supervivencia. Cada chat es moderado por un trabajador social especializado en oncología y está protegido con contraseña.

➤ **PÁGINA WEB:** www.LLS.org/chat

- Hay publicaciones gratuitas disponibles que van desde información específica de las enfermedades hasta opciones de seguro médico y recursos para ayudar a los pacientes y sus familias a manejar los aspectos económicos del cáncer.

➤ **PÁGINA WEB:** www.LLS.org/materiales

- Para obtener más información sobre los tipos de cáncer de la sangre y otros programas de LLS, comuníquese con un Especialista en Información de LLS.

➤ **TELÉFONO DE LLAMADA GRATUITA:** (800) 955-4572

➤ **CORREO ELECTRÓNICO:** infocenter@LLS.org