

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016

Oradora: Susan O'Brien, MD



algún día
es hoy

Diapositiva 1.



OPERADORA:

Buen día y bienvenidos a la presentación de **Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica**, un programa educativo ofrecido por teléfono e Internet.

Me complace presentar ahora a su moderadora, Lizette Figueroa-Rivera. Gracias, Srta. Figueroa-Rivera, puede comenzar.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Buen día y gracias a todos. En nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés), me gustaría darles una calurosa bienvenida a todos.

Tenemos a más de 1,200 personas que están participando en todo Estados Unidos y en varios países del mundo, entre ellos, Canadá, India, los Países Bajos, Suecia y Suiza.

Gracias especialmente a la Dra. Susan O'Brien por compartir su tiempo y conocimientos con nosotros el día de hoy.

Antes de comenzar, me gustaría presentar al Dr. Lee Greenberger, nuestro vicepresidente superior y director científico de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, quien compartirá unas palabras con nosotros. Lee, adelante, por favor.

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



**algún día
es hoy**

Oradora: Susan O'Brien, MD

DR. LEE GREENBERGER:

Gracias, Lizette. También me gustaría dar la bienvenida a los pacientes, cuidadores y profesionales médicos que nos acompañan en el programa hoy.

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma se dedica a buscar curas para todos los pacientes con cáncer de la sangre y a asegurarles el acceso a los tratamientos. Nuestra visión es simple: la de un mundo sin cáncer de la sangre.

Desde hace más de 60 años, LLS ha contribuido a liderar la innovación, como las terapias dirigidas e inmunoterapias que han mejorado las tasas de supervivencia y la calidad de vida de muchos pacientes con cáncer de la sangre. Hasta la fecha, hemos invertido más de mil millones de dólares en las investigaciones destinadas al avance de tratamientos para salvar vidas. Hasta que haya una cura, LLS seguirá financiando investigaciones prometedoras, desde el laboratorio hasta la práctica clínica.

Además, como este programa lo demuestra, somos una fuente líder de información, educación y apoyo gratuitos correspondientes al cáncer de la sangre, y llegamos a los pacientes en sus comunidades a través de nuestras 56 oficinas regionales en todo Estados Unidos.

LLS también sirve como voz de todos los pacientes con cáncer de la sangre. Abogamos por los pacientes, los sobrevivientes y sus familias, guiándolos en el tratamiento del cáncer y asegurándoles el acceso a una atención médica asequible, coordinada y de calidad.

Somos afortunados de contar hoy como ponente con la Dra. Susan O'Brien, una de las expertas nacionales más destacadas en leucemia. Ella es Directora Adjunta de Ciencias Clínicas del Centro Oncológico Integral de la Familia Chao y Directora Médica del Centro Sue y Ralph Stern para Ensayos Clínicos e Investigación sobre el Cáncer, con asiento en la Universidad de California, en Irvine. Ha sido la investigadora principal de más de 40 ensayos clínicos y autora de más de 600 artículos de revistas científicas, así como numerosos capítulos de libros, y es una verdadera experta en el campo.

Agradecemos su dedicación al apoyo de nuestra misión y su compromiso con el cuidado de los pacientes con cáncer de la sangre. Me gustaría agradecerle por ofrecernos, el día de hoy, información importante sobre la leucemia linfocítica crónica, y muchas gracias también a todos ustedes.

Y ahora, vuelvo a ceder el programa a Lizette.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, Lee.

Queremos reconocer y agradecer a Genentech y Biogen, Gilead, Infinity Pharmaceuticals, Pharmacyclics y Janssen por su apoyo de este programa, y a Teva Pharmaceuticals, que otorgó una subvención educativa.

Me complace presentar ahora a la Dra. Susan O'Brien del Centro Oncológico Integral de la Familia Chao en Irvine, California. Dra. O'Brien, tengo el privilegio de dejar el programa en sus manos.

Nota para el lector:

Algunas de las diapositivas contienen siglas y abreviaturas de enfermedades, tratamientos y organizaciones, así como términos correspondientes a los estudios y estadísticas mencionados en las figuras. El glosario a continuación se incluye como referencia.

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



**algún día
es hoy**

Oradora: Susan O'Brien, MD

Sigla / abreviatura:	Significado:
ALT	alanina transaminasa
AST	aspartato aminotransferasa
BCR	sigla en inglés de receptor de células B
BR	bendamustina y rituximab
BTK	sigla en inglés de tirosina quinasa de Bruton
CAL	conteo absoluto de linfocitos
CAR-T	sigla en inglés de célula T con receptores de antígenos quiméricos
CIRS	sigla en inglés de Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad
Clb; clb	clorambucilo
CRI	cociente de riesgos instantáneos
CTC	criterios de terminología común
d.v.d.	dos veces al día
DdR	duración de la respuesta
del	deleción
DNA-PK	sigla en inglés de proteína quinasa dependiente de ADN
EA	eventos adversos
EC	sigla en inglés de concentración efectiva
ECOG	sigla en inglés de Grupo Oncológico Cooperativo del Este
EE	enfermedad estable
EEM	error estándar de la media
EP	enfermedad progresiva
ERM	enfermedad residual mínima
FCR	fludarabina, ciclofosfamida y rituximab
FcεRI	abreviatura que se refiere al receptor de alta afinidad para IgE
FDA	sigla en inglés de Administración de Alimentos y Medicamentos
fMLP	abreviatura en inglés que se refiere a N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine
G-Clb	GA101 y clorambucilo
GCLLSG	sigla en inglés de Grupo Alemán de Estudio de la LLC
HSD	hematoma subdural
i.v.	intravenosa
IC	intervalo de confianza
IDT	intención de tratar
IGHV	sigla en inglés de gen de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina
IGHV-M	IGHV con mutación
IGHV-SM	IGHV sin mutación
IGL	índice de ganglios linfáticos
IRC	sigla en inglés de comité de revisión independiente
IRM	imágenes por resonancia magnética
IVRS	infección de las vías respiratorias superiores
IWCLL; iwCLL	sigla en inglés de Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica
LLC	leucemia linfocítica crónica
LLCP	linfoma linfocítico de células pequeñas
LMA/SMD sec.	leucemia linfocítica aguda/síndrome mielodisplásico secundario
LPA	sigla en inglés de ácido lisofosfatídico
MO	médula ósea
mSSP	mediana de supervivencia sin progresión
mTOR	sigla en inglés de diana de la rapamicina en mamíferos

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

N; n	número
NE	no estimable
NL	no lograda
P; p	probabilidad
PDGF	sigla en inglés de receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
PI3K	sigla en inglés de fosfatidilinositol 3 quinasa
PTI	púrpura trombocitopénica inmunitaria
R	rituximab
R/R	recaída/resistencia al tratamiento
RC	remisión completa
RCi	remisión completa con recuperación hematológica incompleta
R-C1b	rituximab y clorambucilo
resistencia a F	resistencia a fludarabina
RP	remisión parcial
RP+L	respuesta parcial con linfocitosis
RPn	respuesta parcial nodular
SFB	suero fetal bovino
SG	supervivencia general
SH	suero humano
SP	sangre periférica
SPD	suma de los productos de los diámetros
SSP	supervivencia sin progresión
STP	sin tratamiento previo
SYK	abreviatura en inglés de tirosina quinasa esplénica
TC	tomografía computarizada
TR-FRET	sigla en inglés de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo
TRG	tasa de respuesta general

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016

Oradora: Susan O'Brien, MD



algún día
es hoy

Diapositiva 2.

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

Susan O'Brien, MD
Directora Adjunta de Ciencias Clínicas, Chao Family Comprehensive Cancer Center
Directora Médica, Sue and Ralph Stern Center for Clinical Trials & Research
Profesora de Medicina, División de Hematología/Oncología, Departamento de Medicina
University of California
Irvine, CA

Jueves, 19 de mayo de 2016 2

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Buenos días a todos. Voy a darles un poco de información general sobre la leucemia linfocítica crónica, la enfermedad, y luego voy a usar la mayor parte del tiempo para hablar sobre las opciones de tratamiento que están disponibles.

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016

Oradora: Susan O'Brien, MD



algún día
es hoy

Diapositiva 3.

Divulgación

Susan O'Brien, MD, tiene afiliaciones con AbbVie, Johnson & Johnson, Pharmacyclics (*Departamento de Conferenciantes*), y también con TG Therapeutics, Pfizer, Shire, Pharmacyclics, Regeneron, Pronai, Roche (*Consejo Consultivo*).

Jueves, 19 de mayo de 2016

3

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Esta es mi divulgación.

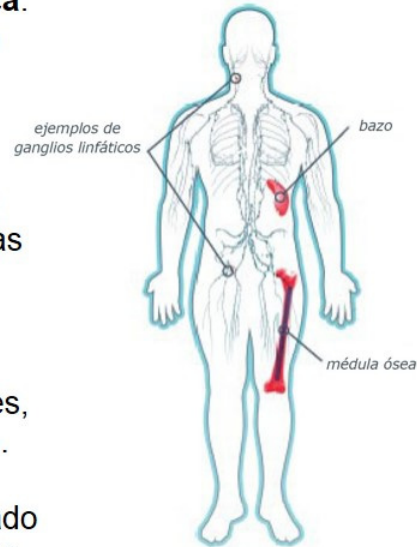
Diapositiva 4.

¿Qué es la LLC?

LLC es la sigla de **leucemia linfocítica crónica**. Es un tipo de cáncer de la sangre que afecta a los **linfocitos**, que son glóbulos blancos que ayudan a combatir las infecciones.

En la LLC, se acumulan linfocitos anormales en la sangre y la **médula ósea**. Con el tiempo, estas células anormales desplazan a las células sanas. El resultado es una menor cantidad de glóbulos blancos, glóbulos rojos y **plaquetas** sanos.

Esto acarrea problemas, tales como infecciones, **anemia** y un exceso de moretones y sangrado. Los linfocitos anormales también pueden acumularse en los **ganglios linfáticos**, el hígado o el **bazo**. Esto puede provocar la distensión de estos órganos.



4

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, ¿qué es LLC? LLC es la sigla de leucemia linfocítica crónica, y todos ustedes saben que es un tipo de cáncer de la sangre que, como pueden ver por el nombre, afecta a los linfocitos, uno de los componentes del sistema de glóbulos blancos que ayuda a combatir las infecciones. El otro lo constituyen los neutrófilos.

Así que, lo que ocurre en la leucemia linfocítica crónica es que los linfocitos no son normales y se acumulan en la sangre y la médula ósea. Y a veces, si la enfermedad afecta considerablemente a la médula ósea, que es el lugar en el cual se producen las células sanguíneas normales, esto puede provocar una especie de desplazamiento de las células normales y uno puede acabar teniendo anemia, que es una deficiencia de glóbulos rojos, o una deficiencia de plaquetas, que son el componente de la sangre que ayuda a la coagulación. De modo que las personas pueden presentar problemas de sangrado o síntomas de anemia, con fatiga, falta de aliento, etcétera.

Las infecciones también constituyen un problema frecuente en los pacientes con leucemia linfocítica crónica en etapa avanzada por el hecho de que, repito, los glóbulos blancos normales no son completamente normales y tampoco los linfocitos. Además, muchos de los tratamientos que usamos —y hablaré de esto más adelante— pueden a veces reducir la cantidad de los neutrófilos, que son los otros glóbulos blancos que nos ayudan a combatir las infecciones.

Asimismo, los linfocitos pueden acumularse en los ganglios linfáticos de manera que el paciente puede tener lo que generalmente llamamos ganglios hinchados, y también pueden producir un agrandamiento del bazo.

Diapositiva 5.

¿Cuáles son los síntomas de la LLC?

Los pacientes a menudo son asintomáticos. Los síntomas iniciales son generalmente secundarios al agrandamiento de los ganglios linfáticos o a la anemia.

Los síntomas a los cuales hay que estar atento incluyen:

Debilidad, sensación de cansancio, sensación de falta de aliento, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos

A medida que la enfermedad avanza, pueden aparecer los siguientes síntomas:

- Conteo elevado de linfocitos
- Linfadenopatía progresiva
- Agrandamiento del hígado +/- del bazo
- Anemia más grave
- Deficiencia de granulocitos o plaquetas

1. Dierlamm et al. *Cancer Genet Cytogenet*, 1997;94:27-35.

5

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Entonces, ¿cuáles son los síntomas de la leucemia linfocítica crónica? Bien, en realidad mucha gente recibe el diagnóstico sin presentar ningún síntoma. Y yo diría que hay dos maneras por las cuales comúnmente se diagnostica a las personas. Una de ellas es muy frecuente, y es cuando acuden a un examen médico de rutina; el médico les hace pruebas de sangre y los resultados de las pruebas indican que el conteo de linfocitos está elevado. Así que esa es una manera muy común. Es posible que esas personas no presenten ningún síntoma.

Otra manera en que la enfermedad se diagnostica a las personas es luego de que ellas mismas notan la presencia de un ganglio linfático agrandado, sobre todo en el cuello. Piensen en todas las veces que se tocan o rascan el cuello durante el día, por lo que uno podría tener un ganglio linfático agrandado y descubrirlo de esa manera, pero por lo demás no presentar ningún síntoma.

A medida que el tiempo pasa y la enfermedad progresa, las personas pueden presentar síntomas. Pueden sentir cansancio, falta de aliento, en particular si están anémicas, tener fiebre de bajo grado, sudores nocturnos. Son signos de la enfermedad el hecho de que el conteo de linfocitos está elevado, a veces hay agrandamiento de los ganglios linfáticos, como ya mencioné, el hígado o el bazo también pueden agrandarse y, repito, si las células de leucemia linfocítica crónica desplazan a las células normales, el paciente puede presentar anemia o una deficiencia de granulocitos o plaquetas.

Diapositiva 6.

Información sobre las pruebas médicas para la LLC

La LLC no se puede diagnosticar únicamente por los síntomas. La LLC se suele detectar por medio de chequeos médicos o análisis de sangre de rutina para otros problemas de salud. Las pruebas médicas también indican la ubicación de la LLC en el cuerpo.

Pruebas médicas frecuentes para el diagnóstico o para evaluar los resultados de tratamiento previo:

- **Examen físico:** el médico verifica la presencia de ganglios linfáticos hinchados, hígado o bazo distendidos, y otros signos de LLC
- **Conteos de células sanguíneas:** en pacientes con LLC el conteo de glóbulos blancos es alto
- **Biopsia**
- **Citometría de flujo:** una muestra de células, que se toma de la sangre o médula ósea

Entre las pruebas médicas frecuentes también se incluyen:

- **Pruebas de imagenología, tales como radiografías, tomografía computarizada o ultrasonido**

6

DRA. SUSAN O'BRIEN:

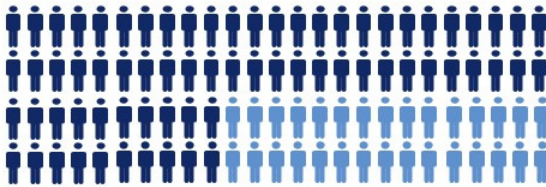
Bien, no se puede diagnosticar la leucemia linfocítica crónica solo por medio de los síntomas, sino que se suele realizar un examen físico, ya que el médico va a evaluar si hay cualquier agrandamiento de órganos o hinchazón de ganglios linfáticos, y el conteo de células sanguíneas, como acabo de mencionar. Quizás no sea necesario realizar una biopsia de ganglios linfáticos. Si el conteo de células sanguíneas indica claramente una cantidad elevada de glóbulos blancos, normalmente podemos diagnosticar la enfermedad realizando pruebas médicas exclusivamente en la sangre, y las personas no necesariamente deben someterse a una biopsia de ganglios linfáticos.

La citometría de flujo es una prueba que se realiza en los linfocitos de la sangre periférica para determinar si son malignos. A veces se realizan radiografías o tomografías computarizadas (CT scans, en inglés) para ver si las personas presentan agrandamiento de los ganglios linfáticos, por ejemplo, en el abdomen, los cuales son muy difíciles de palpar, a diferencia del cuello, debajo de los brazos o en la ingle, lugares en los cuales el médico suele sentir los ganglios fácilmente porque son superficiales.

Diapositiva 7.

Los pacientes con LLC tienen una mediana de edad al momento del diagnóstico de 71 años y la mayoría presenta enfermedades concomitantes

68% de los pacientes con LLC tienen 65 años o más:¹



- La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 71 años¹
- 40% de los pacientes tienen más de 75 años¹

89% de los pacientes con LLC tienen una o más enfermedades concomitantes:²



- 46% de los pacientes tienen por lo menos una enfermedad concomitante GRAVE²

1. Howlander N et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/. Consultado en febrero de 2015; 2. Thurmes P et al. *Leuk Lymphoma*, 2008; 49:49-56.

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, esta tiende a ser una enfermedad de personas mayores; la mediana de edad es de 71 años. La mediana es un número que indica que aproximadamente la mitad de los pacientes son mayores y la mitad menores que ese número. Eso es la mediana. Por lo tanto, pueden ver que algunas personas con esta enfermedad pueden ser de edad muy avanzada, casi 80 o 90 años; incluso he tenido pacientes de más de 90. Una cosa importante al respecto, al hecho de que las personas con esta enfermedad tienden a ser mayores, es que sabemos que a medida que las personas envejecen tienen más enfermedades concomitantes. Y ¿qué es una enfermedad concomitante?

Diapositiva 8.

Afecciones médicas coexistentes: efecto sobre el enfoque de tratamiento

- Las estrategias de tratamiento se basan en la etapa de la enfermedad y la gravedad de las afecciones coexistentes.
- Se han usado varias herramientas para clasificar a los pacientes en grupos distintos; un ejemplo, del GCLLSG, usa la Escala de Puntuación Acumulativa de Enfermedad (CIRS, por sus siglas en inglés). Cada grupo de pacientes se maneja de forma diferente.

Pacientes “go-go”	Pacientes “slow-go”	Pacientes “no-go”
<ul style="list-style-type: none">• Completamente independientes• Sin afecciones coexistentes• Expectativa de vida normal → Inmunoquimioterapia agresiva	<ul style="list-style-type: none">• Algunas afecciones coexistentes• Insuficiencia de un órgano• Estado funcional reducido → Enfoque menos agresivo	<ul style="list-style-type: none">• Gravemente discapacitados• Afecciones coexistentes muy graves• Expectativa de vida reducida → Atención paliativa

GCLLSG = sigla en inglés de Grupo Alemán de Estudio de la LLC

Eichhorst B et al. *Leuk Lymphoma*, 2009; 50:171–178; Leblond V. *Eur Oncol Haematol*, 2012; 8:52–57.

8

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Básicamente, cualquier otro tipo de problema médico. De modo que la hipertensión, la diabetes, la fibrilación auricular o ritmo cardíaco irregular, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en fumadores, cualquiera de estos se consideraría una enfermedad concomitante. Y todos ustedes saben que estos tipos de cosas se acumulan con el tiempo en las personas mayores.

La importancia de esto radica en que, hasta hace poco, todos nuestros tratamientos para la leucemia linfocítica crónica, de los cuales voy a hablar, se basaban en la quimioterapia. En resumidas cuentas, en el caso de los pacientes mayores, y especialmente en aquellos con muchas enfermedades concomitantes, es mucho más difícil que toleren la quimioterapia.

Por lo tanto, el Grupo Alemán de Estudio de la LLC desarrolló una manera de abordar a estos pacientes, repito, cuando todos nuestros tratamientos estaban basados en la quimioterapia, lo cual, como lo mencionaremos, ya no es así. Pues había un grupo al cual llamaron pacientes “go-go”, que pueden ser personas mayores, pero que no tienen ninguna enfermedad concomitante, tienen una expectativa de vida normal y están en muy buena forma, el tipo de personas que van al gimnasio un par de veces a la semana. Entonces definieron el término “slow-go”, que corresponde a personas que tienen algunas enfermedades concomitantes o alguna insuficiencia de un órgano, como insuficiencia renal, por ejemplo, y con estos pacientes usaban regímenes de quimioterapia menos agresivos. Y entonces hay el grupo al cual llamaron pacientes “no-go”, en el cual se incluyen los pacientes muy débiles y de edad avanzada, que están en cama la mayor parte del tiempo, que en realidad no están en condiciones de recibir ningún tipo de tratamiento. Y repito, esto se hizo con base en el hecho de que hasta hace poco todos nuestros tratamientos para la leucemia linfocítica crónica se basaban en la quimioterapia.

Diapositiva 9.

Inmunoquimioterapia: quimioterapia y regímenes de anticuerpos

- **FCR: fludarabina, ciclofosfamida y rituximab**
- **BR: bendamustina y rituximab**
- **obinutuzumab u ofatumumab y clorambucilo**

9

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Si consideramos las quimioterapias que tenemos, y hoy en día, prácticamente todas son lo que llamamos inmunoquimioterapia, lo cual significa que la quimioterapia se administra con algo que se llama anticuerpo monoclonal. El anticuerpo no es una quimioterapia en sí, sino una proteína que está diseñada para unirse o adherirse a las células de leucemia linfocítica crónica y, cuando lo administramos con la quimioterapia, el anticuerpo facilita que la quimioterapia mate las células de la enfermedad.

Entonces, el régimen terapéutico que administraríamos a los pacientes “go-go”, en general, es un régimen de tres medicamentos llamado FCR, que consta de dos medicamentos quimioterapéuticos, la fludarabina y la ciclofosfamida, más el anticuerpo, que es el rituximab.

Las personas que se clasifican en el grupo “slow-go”, pero que no obstante se consideran aptos para recibir algún tratamiento —así pues no hablamos de los pacientes realmente debilitados— recibirían bendamustina y rituximab, o si están más o menos frágiles pero su estado funcional todavía está bastante bien, podrían recibir un régimen basado en clorambucil. Así que, el clorambucil constituye una quimioterapia más suave que la combinación de fludarabina y ciclofosfamida o bendamustina, y por lo general se usan dos anticuerpos diferentes, el obinutuzumab o el ofatumumab.

Así que los tratamientos constan de quimioterapia, y les muestro aquí que más o menos van desde las más agresivas, por así decirlo, a las menos agresivas, y todas ellas se administran junto con un anticuerpo.

Ahora, ¿qué quiero decir con agresiva? ¿Cuál es el problema si se usa una quimioterapia más fuerte? Bien, parte del problema se trata de los efectos secundarios, como las náuseas, etcétera. Pero en realidad el riesgo mayor

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016

Oradora: Susan O'Brien, MD



**algún día
es hoy**

no se debe a los efectos secundarios directos de la quimioterapia, sino al hecho de que estos tratamientos sencillamente no son lo suficientemente específicos para matar únicamente a las células de leucemia linfocítica crónica. También matan a algunas células normales. Si uno empieza una quimioterapia, su conteo de glóbulos rojos inicialmente va a disminuir, su conteo de plaquetas va a disminuir, y sus granulocitos, que son los principales glóbulos blancos que combaten las infecciones, también van a disminuir. Y ese es simplemente un efecto secundario conocido de la quimioterapia.

Si disminuyen los granulocitos, el riesgo mayor es contraer una infección, y es probable que esta sea la complicación más importante de cualquier quimioterapia para la leucemia linfocítica crónica.

Diapositiva 10.

¿Por qué no tratar la LLC al momento del diagnóstico?

- **Enfermedad de baja malignidad**
- **Los pacientes a menudo son asintomáticos**
- **Mediana de edad: setenta y pocos**
- **Los pacientes a menudo tienen enfermedades concomitantes y mueren debido a otras causas**
- **La mayoría de los pacientes no se curan**

10

DRA. SUSAN O'BRIEN:

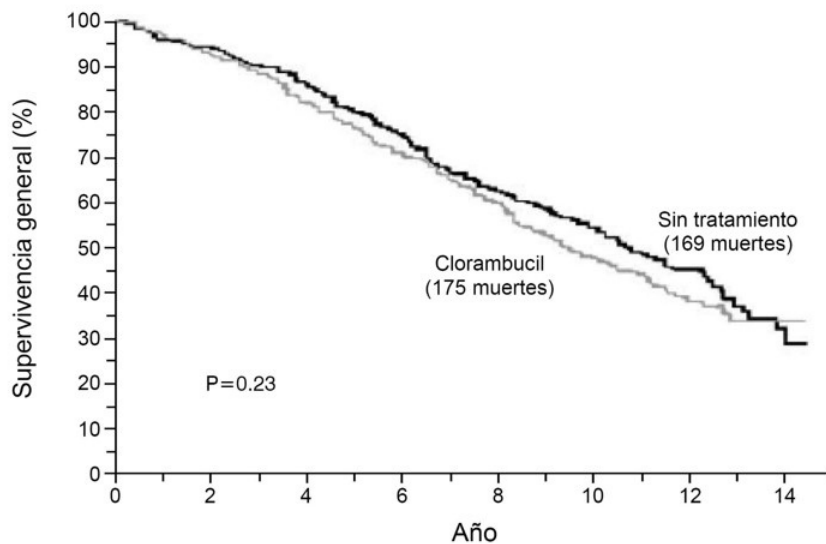
Bien, la leucemia linfocítica crónica es un tipo inusual de leucemia porque es probablemente una de las... no es la única leucemia, pero no necesariamente tratamos a las personas en el momento en que establecemos el diagnóstico. Por lo que usted podría decir, bien, ¿por qué no tratarlas? Bueno, muchas de ellas tienen una enfermedad de progresión muy lenta. De hecho, algunas personas, aproximadamente del 25% al 30%, nunca necesitan tratamiento para la enfermedad y mueren debido a otras causas por las cuales la gente muere a medida que envejece: otro tipo de cáncer, una enfermedad cardíaca, un ataque cerebral, etcétera.

Ya hemos hablado del hecho de que muchas personas no tienen ningún síntoma, y por eso surge la pregunta, ¿para qué tratarlas si se sienten bien? Esta es, repito, una población de edad avanzada, en promedio. Ya hemos comentado el hecho de que estas personas tienen enfermedades concomitantes y, repito, si el paciente es una persona de 80 años que tiene muchos otros problemas médicos y la extensión de la leucemia linfocítica crónica es mínima, es una buena suposición que no va a morir debido a la leucemia linfocítica crónica. Y si es asintomático, no necesita tratamiento. Y la mayoría de los pacientes no se curan, aunque algunos tal vez se curen.

Ahora, alguien que esté pensando en eso podría decir: bien, lo que dice la Dra. O'Brien no tiene mucho sentido porque sabemos que el paradigma en la terapia para el cáncer es que se debe tratar pronto, que una vez que está más avanzado, por supuesto, no se puede curar. Entonces, ¿por qué haríamos esto?, ¿por qué esperaríamos hasta que las personas tengan una enfermedad más avanzada y presenten más síntomas antes de tratarlas?

Diapositiva 11.

Supervivencia: clorambucil diario versus la observación



N.º EN RIESGO

Clorambucil	301	296	283	277	264	246	230	205	191	179	132	86	54	26	2
Sin tratamiento	308	291	284	266	247	230	213	196	179	159	114	70	39	17	7

Dighiero et al. *N Eng J.*

11

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, debido a que se hicieron varios ensayos clínicos en la década de 1980, y este es uno —y voy a explicarles esta curva en un momento— en el cual la pregunta del ensayo clínico fue la siguiente: ¿Sería más beneficioso el tratamiento más temprano en personas que por lo demás son asintomáticas, en comparación con nuestra estrategia estándar, que aún usamos y con la cual todos ustedes están completamente familiarizados, que es observar y esperar? O como algunas personas dicen, observar y preocuparse.

Este fue un ensayo aleatorizado, lo que significa que la mitad de los pacientes fueron asignados al azar, como cuando se lanza una moneda al aire, a recibir clorambucil, esa quimioterapia suave de la cual hemos hablado, o a permanecer en observación hasta que presentaran una enfermedad progresiva. Bien, déjenme explicarles qué es esto. Esta es una curva de supervivencia. Cada vez que muere un paciente, la curva baja. Y lo que pueden ver es que empezamos con todas las personas vivas y, a medida que pasa el tiempo, las personas mueren, no necesariamente debido a la leucemia linfocítica crónica, sino como hemos dicho, por otras razones. Pero lo importante que estoy tratando de demostrar aquí es que no hay diferencia entre estas dos curvas. Básicamente podemos superponerlas.

Dicho esto, bueno, podemos ver que el tratamiento en las primeras etapas de la enfermedad no hizo que las personas vivieran más tiempo. Ahora bien, alguien podría decirme, pero, ¿no cree que actualmente, en el año 2016, existen tratamientos mejores que el clorambucil? Y sí existen. Pero esto se realizó, allá por los... estos ensayos se realizaron en la década de 1980, cuando en realidad no había nada más que clorambucil. Y, por eso, esto condujo al uso del enfoque de observar y esperar, una norma que tal vez cambie ahora debido a los medicamentos más nuevos que están disponibles, pero que todavía es la norma que todos siguen.

Diapositiva 12.

Tipos de respuesta en la LLC

RP: remisión parcial. La enfermedad responde al tratamiento, así que los conteos de células sanguíneas se normalizan y los ganglios linfáticos (y el bazo, si está agrandado) disminuyen de tamaño, pero no recuperan su tamaño normal.

RC: remisión completa. No se puede detectar la enfermedad y los conteos de células sanguíneas, así como los resultados del examen físico y de la médula ósea, son normales.

ERM: enfermedad residual mínima. Prueba muy sensible para detectar la LLC cuando los conteos de células sanguíneas y los resultados de los exámenes son normales; puede detectar 1 célula en 10,000.

Cuanto mejor sea la respuesta, mayor será la duración.

Una RC dura más que una RP.

El paciente puede tener una RC con o sin ERM. Las remisiones sin ERM duran más que aquellas con ERM.

12

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Como vamos a hablar sobre el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, me gustaría hablar sobre los tipos de respuesta al tratamiento que uno puede presentar. Básicamente, una vez que el paciente recibe el tratamiento puede no presentar una respuesta... y eso es bastante obvio, no creo que necesite explicarlo, pero no es muy común. La mayoría de las personas presentarán algún signo de respuesta al tratamiento, especialmente si es su primer tratamiento. Ese tipo de respuesta puede ser una remisión parcial... y esto también es un poco intuitivo, significa que la enfermedad evidentemente mejoró, los conteos de células sanguíneas mejoraron, los ganglios linfáticos o el bazo se achicaron, no están muy agrandados, pero no recuperaron su tamaño normal. Por lo tanto, solo es parcial. Una remisión completa significa que los resultados de los exámenes son normales, los conteos de células sanguíneas son normales y la médula ósea es normal. Por lo tanto, obviamente es una mejor respuesta que la remisión parcial.

Ahora, puede que hayan escuchado que se usa el término ERM, en relación a si la respuesta se presenta con o sin ERM. ERM significa enfermedad residual mínima, y se asocia a una prueba muy sensible para detectar células de leucemia linfocítica crónica que no podemos ver de otra manera. En otras palabras, la prueba de ERM en promedio puede detectar aproximadamente una célula en 10,000, obviamente mucho más allá de nuestra capacidad de ver la célula en la sangre o en la médula ósea.

Por lo tanto, en general, cuanto mejor sea la respuesta, mayor será la duración. Una remisión completa durará más que una remisión parcial, y una remisión completa sin ERM, lo que significa que no podemos detectar ni siquiera una célula en 10,000 en el paciente, es generalmente muy, pero muy duradera y considerablemente más larga que una remisión completa con ERM detectable.

Diapositiva 13.

Otras definiciones importantes en relación con los ensayos clínicos

SSP: supervivencia sin progresión (después del tratamiento); indica cuántos pacientes están en remisión (la enfermedad no ha reaparecido) y vivos.

SG: supervivencia general; indica cuántos pacientes están vivos (ya sea que estén en remisión o no). La SG se mide desde el inicio del tratamiento.

13

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, hay otras dos definiciones importantes que van a surgir cuando hablemos de los resultados de los ensayos clínicos, en relación con los diferentes tratamientos. Una es la supervivencia sin progresión. Bueno, digamos que el paciente reacciona al tratamiento y está en remisión. En este caso estamos tratando de determinar cuánto durará esa remisión. En cuanto a la supervivencia sin progresión, que indica cuántos pacientes están en remisión, la enfermedad no ha reaparecido y los pacientes están vivos. Si alguien muere a causa de otro problema, la curva baja, y también baja en el caso de que alguien deje de estar en remisión. Estamos tratando de ver cuántas personas todavía están vivas y en remisión.

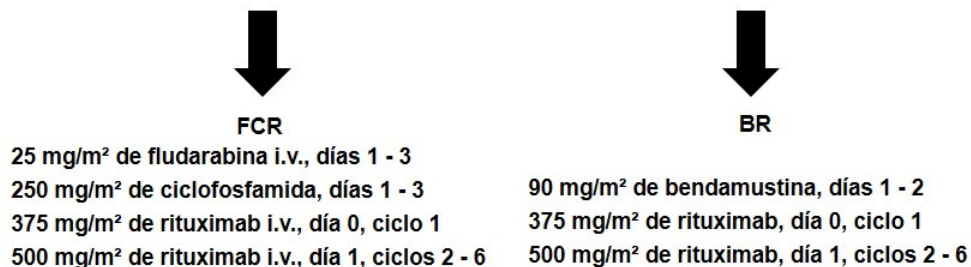
La supervivencia general, si la consideramos en el contexto de un ensayo clínico, básicamente empieza en el momento que empieza el ensayo y mide cuántas personas todavía están vivas.

Diapositiva 14.

Estudio CLL10: FCR versus BR en el tratamiento de primera línea

Diseño Pacientes en buen estado físico con LLC activa, no tratada, sin del(17p)
(CIRS \leq 6, depuración de creatinina \geq 70 mL/min)

Aleatorización



**BR no fue inferior a FCR en cuanto a SSP:
CRI (λ BR/FCR) menor de 1.388**

Eichhorst et al. ASH, 2014.

14

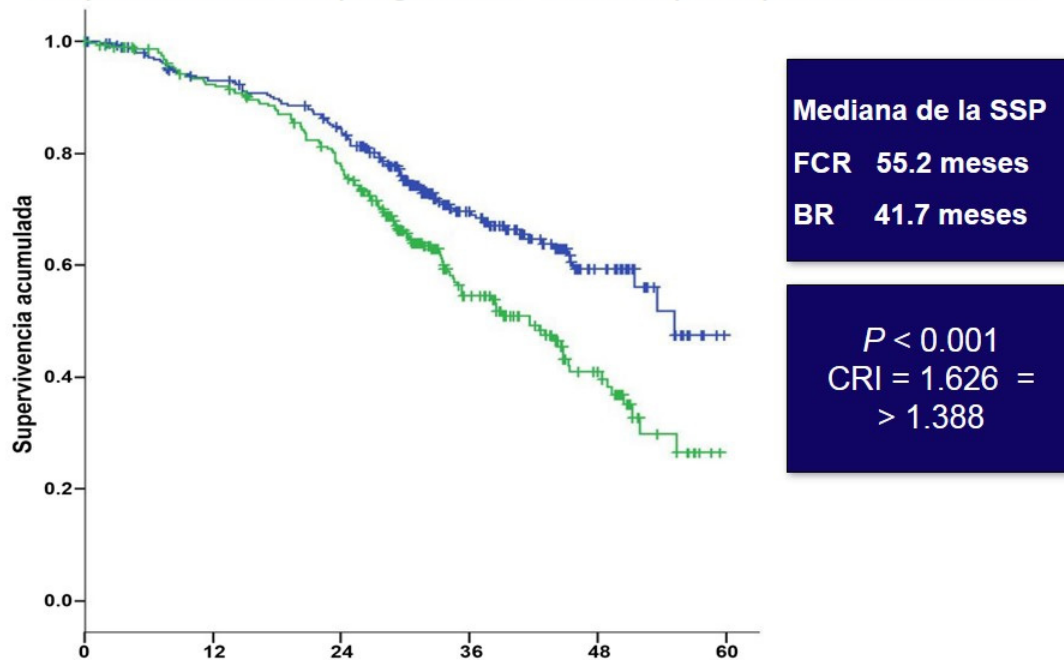
DRA. SUSAN O'BRIEN:

La pregunta de un ensayo clínico que se realizó recientemente fue: ¿es mejor la combinación FCR o la BR? Mencioné que ambos tratamientos son un poco más agresivos en cuanto a su impacto en los conteos de células sanguíneas, en comparación con el clorambucil. Además, a algunos les gusta la combinación FCR y a otros la BR, porque algunos médicos pensaron que FCR es un poquito más tóxica, pero es un tratamiento mejor. Y otros decidieron que BR es un tratamiento bastante bueno y les gustaría usarlo porque es menos tóxico.

Diapositiva 15.

Estudio CLL10: FCR versus BR en el tratamiento de primera línea

Supervivencia sin progresión = criterio principal de valoración



15

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, este es un ensayo hecho por los alemanes, en el cual asignaron a las personas al azar, repito, como cuando se lanza una moneda al aire, a recibir FCR o BR. Y esta es una curva de supervivencia sin progresión. Vemos que al principio tenemos 100%, el tiempo en meses es cero, y todas las personas están en remisión. Y tan pronto como alguien deja de estar en remisión o muere, la curva baja. ¿Entendido? Entonces pueden darse cuenta de que cuanto más extendida sea la curva, mejor será. Si, por ejemplo, miramos la marca correspondiente al 50% y desde allí trazamos una línea, veremos que, a los tres años, aproximadamente el 50% de las personas que recibieron BR, que se muestran en la línea verde, aún están en remisión. Pero, si miramos la curva azul y trazamos una línea desde la marca correspondiente al 50%, veremos que, en lugar de tres años, el resultado es casi cinco años. Por lo tanto, es evidente que la curva azul es mejor que la curva verde, y esto demostró que las remisiones duran más con la combinación FCR.

Diapositiva 16.

Estudio CLL10: FCR versus BR en el tratamiento de primera línea

CTC para los eventos adversos de grados 3 - 4 (1.º ciclo hasta el fin del estudio)

Evento adverso	FCR (%) N = 279	BR (%) N = 278	valor de P
Neutropenia	84.2	59.0	<0.001
Anemia	13.6	10.4	0.20
Thrombocitopenia	21.5	14.4	0.03
Infecciones	39.1	26.8	<0.001
Neoplasia secundaria*	6.1	3.6	0.244
*LMA/SMD sec.: FCR = 6, BR = 1			
Mortalidad relacionada con el tratamiento	4.6	2.1	0.107
Infecciones	2.5	2.1	-
Neoplasia secundaria	1.1	0	-
Otros	1.0		

16

DRA. SUSAN O'BRIEN:

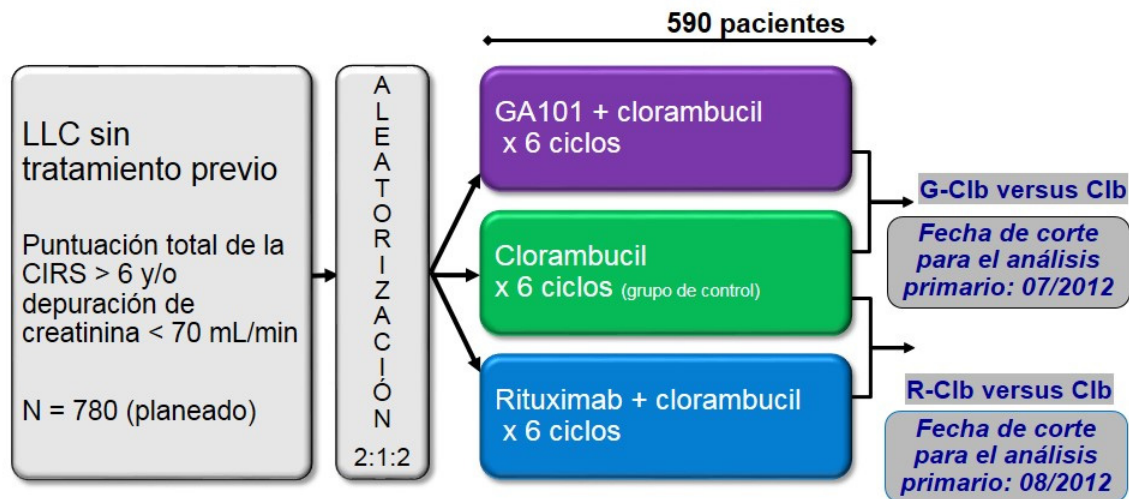
Bien, ¿hubo algún precio que pagar? Sí, claro. Como era de esperar, la combinación FCR causó más deficiencias de neutrófilos y, repito, eso acarrea el riesgo de infección. El 84% de los pacientes presentaron conteos muy bajos de neutrófilos, de grado 3 a 4, que es bastante bajo, en comparación con solo el 59% con la combinación BR. Y el valor de P nos indica si esta es una diferencia estadísticamente significativa. Cuanto más bajo sea el valor de P, más significativa es. Así que la diferencia es muy significativa, pero la verdad es que los números son tan diferentes que podríamos haber sabido eso sin el valor de P.

Si observamos ahora las infecciones —y repito, cuando uno tiene una deficiencia de neutrófilos, el riesgo mayor es la infección— veremos que el 39% de los pacientes que recibieron FCR presentaron infecciones de grado 3 o 4. Y esa no es simplemente una infección sin importancia, como un resfriado o algo así, sino que es algo como neumonía, o generalmente algo por lo cual el paciente debe hospitalizarse. Y solamente el 26.8% de las personas que recibieron la combinación BR contrajeron infecciones graves.

Así que FCR constituye un mejor régimen terapéutico, pero BR se tolera bien con mayor frecuencia. Por lo tanto, muchas veces los médicos elegirán usar FCR o BR, según, como ya lo dijimos, la edad y las enfermedades concomitantes del paciente.

Diapositiva 17.

Diseño del estudio CLL11



- GA101: 1000 mg días 1, 8 y 15 ciclo 1; día 1 ciclos 2–6, cada 28 días
- Rituximab: 375 mg/m² día 1 ciclo 1, 500 mg/m² día 1 ciclos 2–6, cada 28 días
- Clorambucil: 0.5 mg/kg día 1 y día 15 ciclos 1–6, cada 28 días
- Se permitió que los pacientes del grupo Clb con enfermedad progresiva se cambiaran al grupo de G-Clb

Goede et al. *N Engl J Med*. 20 de marzo de 2014; 370(12):1101-10.

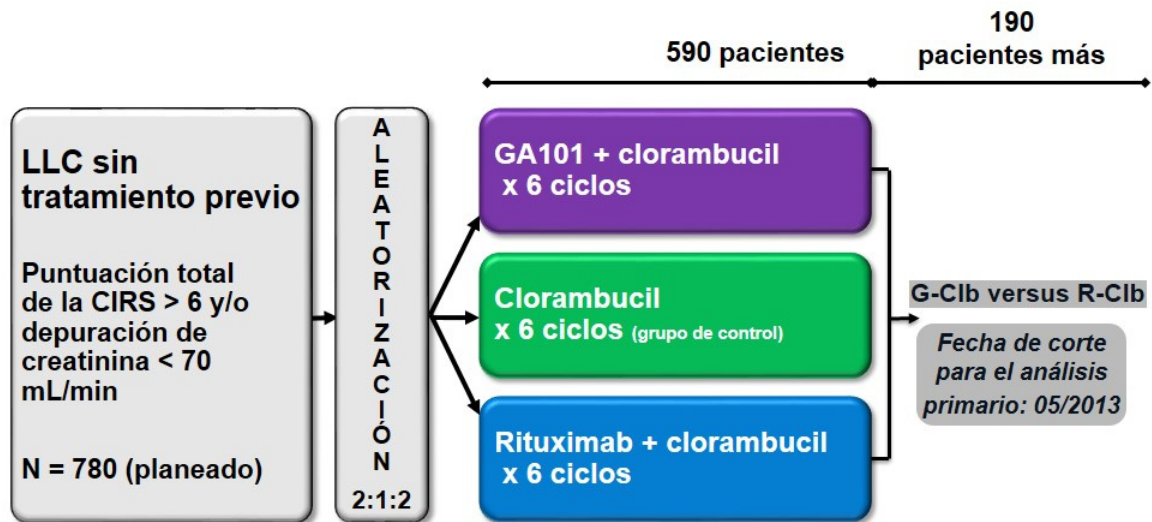
17

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, al mismo tiempo que se llevaba a cabo ese ensayo para comparar las dos quimioterapias más agresivas o mielosupresivas, FCR y BR, se realizaba este ensayo con clorambucil, que como les dije es un medicamento quimioterapéutico de administración oral y muy suave. Este también fue un ensayo aleatorizado, pero en este ensayo hubo tres grupos, así que los pacientes pudieron ser asignados al azar a cualquiera de los tres: clorambucil solo, clorambucil más GA101, cuyo nombre ahora es obinutuzumab —ese es uno de los anticuerpos que incluí en una diapositiva previa— o rituximab más clorambucil. Así, en el análisis inicial la pregunta fue: si añadimos un anticuerpo al clorambucil, ¿lo mejora?

Diapositiva 18.

Diseño del estudio CLL11



Goede et al. *N Engl J Med*, 20 de marzo de 2014; 370(12):1101-10.

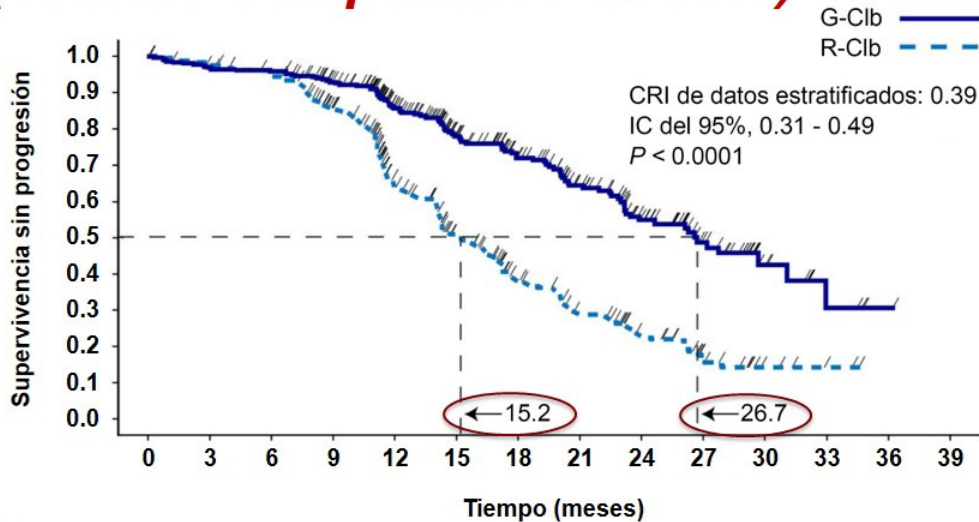
18

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Y luego, en el análisis secundario, la pregunta fue: ¿cuál de los anticuerpos es mejor?

Diapositiva 19.

Supervivencia sin progresión (estudio comparativo directo)



N.º en riesgo

G-Clb:	330	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0
R-Clb:	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0

Mediana del tiempo de observación: G-Clb, 18.8 meses; R-Clb, 18.6 meses

Error de tipo 1 controlado por medio de un procedimiento de prueba cerrada; el valor de P de la prueba global fue < 0.0001

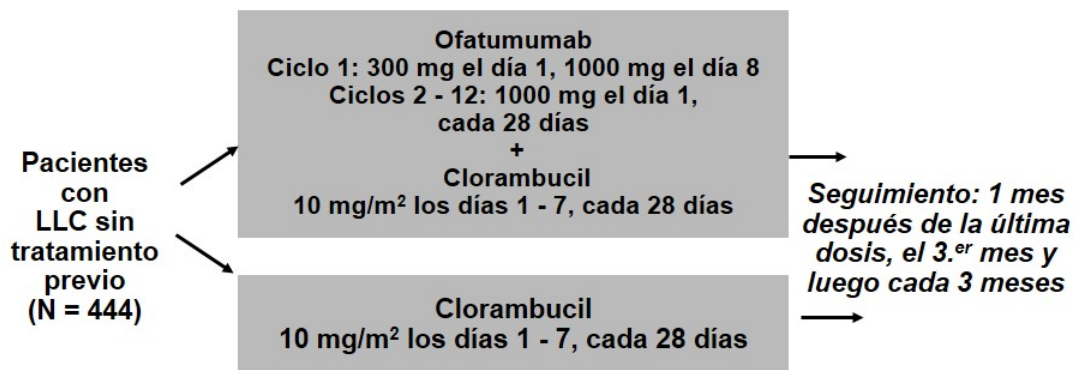
La supervivencia sin progresión (SSP) evaluada por el comité de revisión independiente concidió con la evaluada por el investigador 19

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Lo que hemos visto es que ambos anticuerpos mejoraron los resultados de los pacientes en comparación con el clorambucil solo. Así que repito, el elemento común es que un anticuerpo mejora la quimioterapia. Pero vemos en esta curva, y recuerden que les dije que la curva más extendida es la mejor... Aquí hemos usado líneas de puntos y flechas para indicarles en la diapositiva. Bien, con clorambucil y rituximab, aproximadamente la mitad de los pacientes habían dejado de responder al tratamiento a los 15 meses, mientras que con obinutuzumab y clorambucil, tomó más de un año que la mitad de los pacientes dejaran de responder. Por lo tanto, es evidente que el obinutuzumab funcionó mejor con el clorambucil, por lo menos mejor que el rituximab, y la FDA (la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos) aprobó ese régimen terapéutico de combinación.

Diapositiva 20.

Estudio COMPLEMENT1 de fase III: ofatumumab + clorambucil versus clorambucil solo



*3 ciclos como mínimo o hasta la mejor respuesta o EP; 12 ciclos como máximo; no se permitió que los pacientes se cambiaran de grupo.

Justificación de la dosis: la mayor SSP y TRG con la menor toxicidad en comparación con cualquier otro tratamiento con clorambucil.

Hillmen P et al. *Lancet*, 9 de mayo de 2015; 385(9980):1873-83.

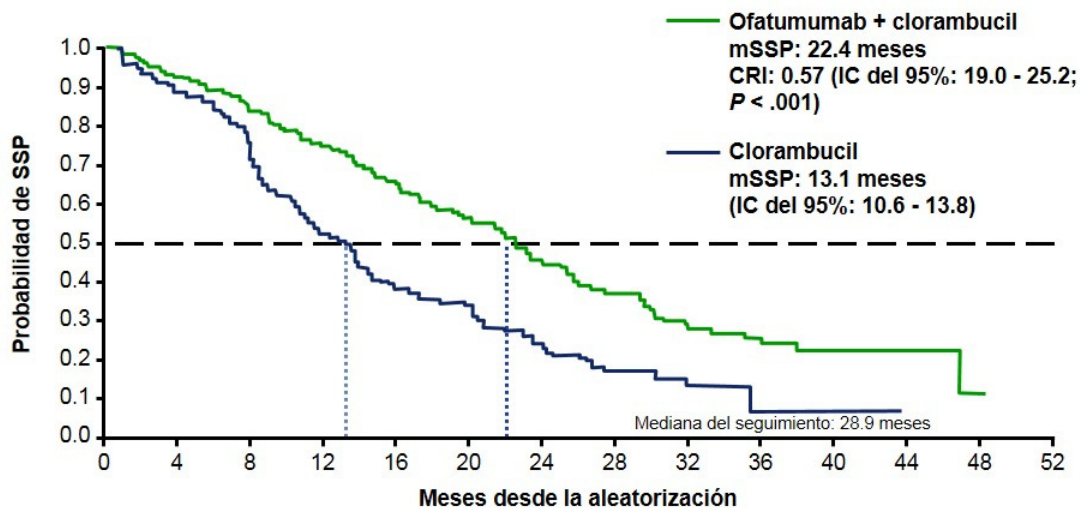
20

DRA. SUSAN O'BRIEN:

En Europa, principalmente en Inglaterra, se estaba llevando a cabo un ensayo parecido con dos grupos de pacientes. Bien, repito que estos tienden a ser pacientes mayores que están recibiendo su primer tratamiento. A ellos se les asignó aleatoriamente a recibir clorambucil o clorambucil con ese otro anticuerpo que mencioné anteriormente, el ofatumumab.

Diapositiva 21.

Ofatumumab + clorambucil versus clorambucil solo: SSP*



*Según la evaluación de un comité de revisión independiente

Hillmen P et al. *Lancet*, 9 de mayo de 2015; 385(9980):1873-83

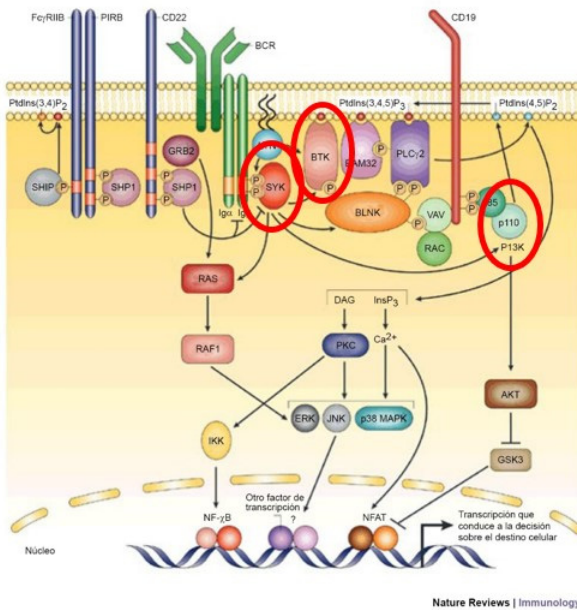
21

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Y aquí no tenemos el grupo de rituximab para comparar, solo el clorambucil en comparación con el clorambucil más un anticuerpo. Y otra vez, para que puedan ver mejor, se incluyeron las líneas de puntos en la diapositiva. Con clorambucil solo, aproximadamente la mitad de los pacientes habían dejado de responder al tratamiento poco después de un año, mientras que con ofatumumab y clorambucil, tomó casi dos años que la mitad de los pacientes dejaran de responder. Así que, claramente este es un régimen de tratamiento muy eficaz que también está aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Pero repito, generalmente el clorambucil se reserva para las personas que no tolerarían la combinación FCR ni la combinación BR.

Diapositiva 22.

Tratamiento dirigido a la señalización de BCR en la LLC



- Las quinasas asociadas a BCR (sigla en inglés de receptor de células B) son el objetivo de medicamentos nuevos en desarrollo preclínico y clínico
- Inhibidores de SYK (abreviatura en inglés de tirosina quinasa esplénica): R406, inhibidores de SYK de Portola¹
- Inhibidores de BTK (sigla en inglés de tirosina quinasa de Bruton): ibrutinib, CC-292, ONO-4059, ACP196
- PI3K (sigla en inglés de fosfatidilinositol 3 quinasas): inhibidor selectivo de isoformas de PI3-quinasas², idelalisib, IPI-145, TGR-1202

¹ Quiroga MP et al. *Blood*, 114(5):1029-37, 7/2009.

² Niedermeier M et al. *Blood*, 113(22):5549-57, 5/2009.

DRA. SUSAN O'BRIEN:

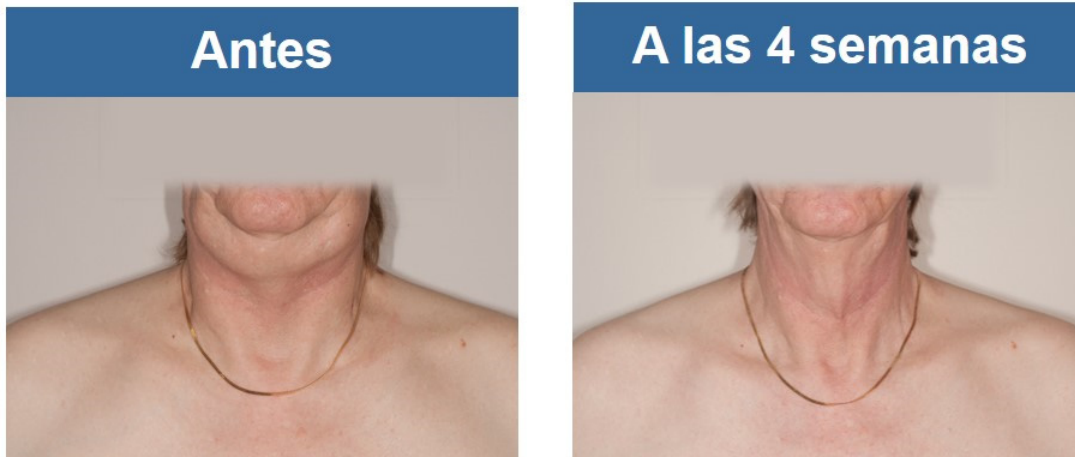
Ahora bien, probablemente de lo que todos han oído hablar es de algunos de los medicamentos más nuevos que se han aprobado en los últimos dos a tres años, que son medicamentos muy interesantes. Son interesantes porque no son medicamentos quimioterapéuticos, por lo tanto no tienen los mismos efectos secundarios de la quimioterapia ni tampoco los mismos riesgos en cuanto a infecciones. Son medicamentos orales, y a la gente le gusta eso. Los pacientes no tienen que acudir a un centro para recibir tratamiento intravenoso, como en el caso de FCR o BR, o incluso del clorambucil, porque a pesar de que el clorambucil es oral, los anticuerpos correspondientes se administran por vía intravenosa. A la gente le gusta la idea de que no sea necesario acudir a un centro para los tratamientos intravenosos.

Y los dos medicamentos que voy a mencionar el día de hoy se conocen como inhibidores del receptor de células B, o BCR, por sus siglas en inglés, como aparece en esta diapositiva. Entonces, ¿cuál es la idea aquí? Esta es una célula de leucemia linfocítica crónica, ¿entendido? Si se activa este receptor de la superficie celular, la señal se transmite al interior del núcleo. El núcleo es lo que está por debajo de la línea de puntos, en la parte inferior de la imagen. Esa señal le dice a la célula que crezca, y la ayuda a proliferar y sobrevivir. Pero no queremos que eso suceda en las células de leucemia linfocítica crónica. Así pues, la idea aquí es que vamos a tratar de interrumpir esa señalización. Vamos a tomar una de estas enzimas, que también se llaman quinasas, que simplemente es una palabra técnica para referirnos a una enzima o proteína, y vamos a tratar de inhibirla. Y, si inhibimos esto, es posible que el mensaje no se pueda transmitir al núcleo, y por eso la célula no se desarrollará porque estamos interrumpiendo el envío de este mensaje.

Así que, hay tres enzimas que han sido el objetivo de estos medicamentos, y las encerré en círculos rojos. Pero los dos medicamentos que están aprobados son el ibrutinib, cuyo objetivo es la tirosina quinasa de Bruton, o BTK, y el idelalisib, cuyo objetivo es la fosfatidilinositol 3 quinasa o PI3K. Vamos a hablar de esos dos medicamentos.

Diapositiva 23.

Ibrutinib en la LLC con delección 11q resistente al tratamiento



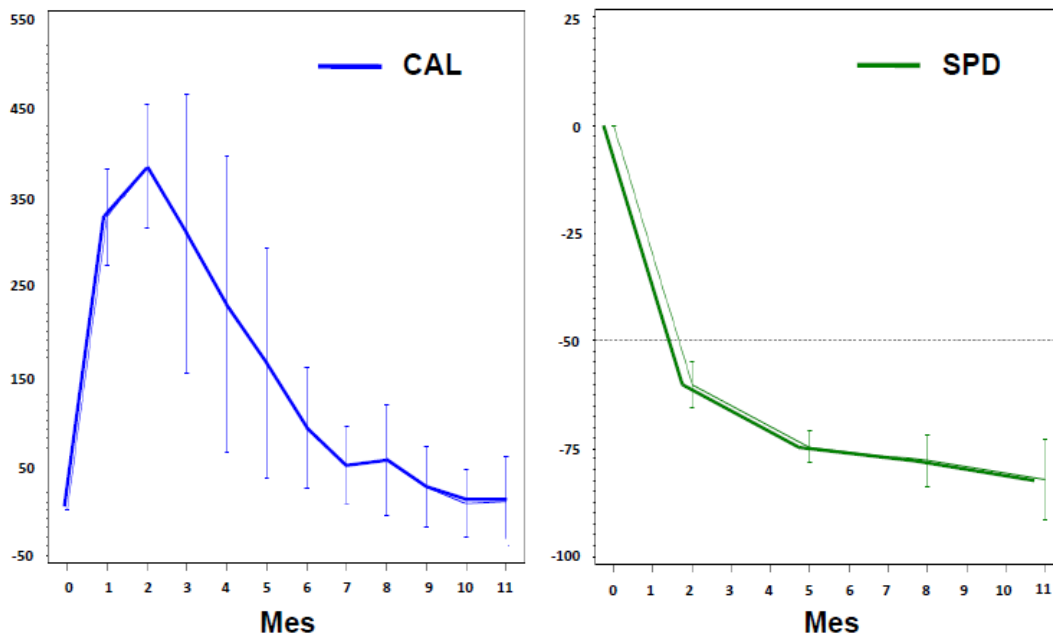
23

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, algo que observamos cuando usamos ibrutinib, y voy a hablarles de ese medicamento primero, es que logramos una reducción muy, pero muy rápida del tamaño de los ganglios linfáticos. Este es un paciente mío, y como pueden ver, ni siquiera tuve que examinarlo para ver lo grande que eran sus ganglios linfáticos, porque uno puede verlos sobresaliendo allí a la izquierda. Y después de cuatro semanas de tomar ibrutinib una vez al día, casi desaparecieron por completo. Por lo tanto, hubo una respuesta muy rápida y considerable en los ganglios linfáticos.

Diapositiva 24.

Tendencia de la respuesta: linfocitos de la sangre versus ganglios linfáticos



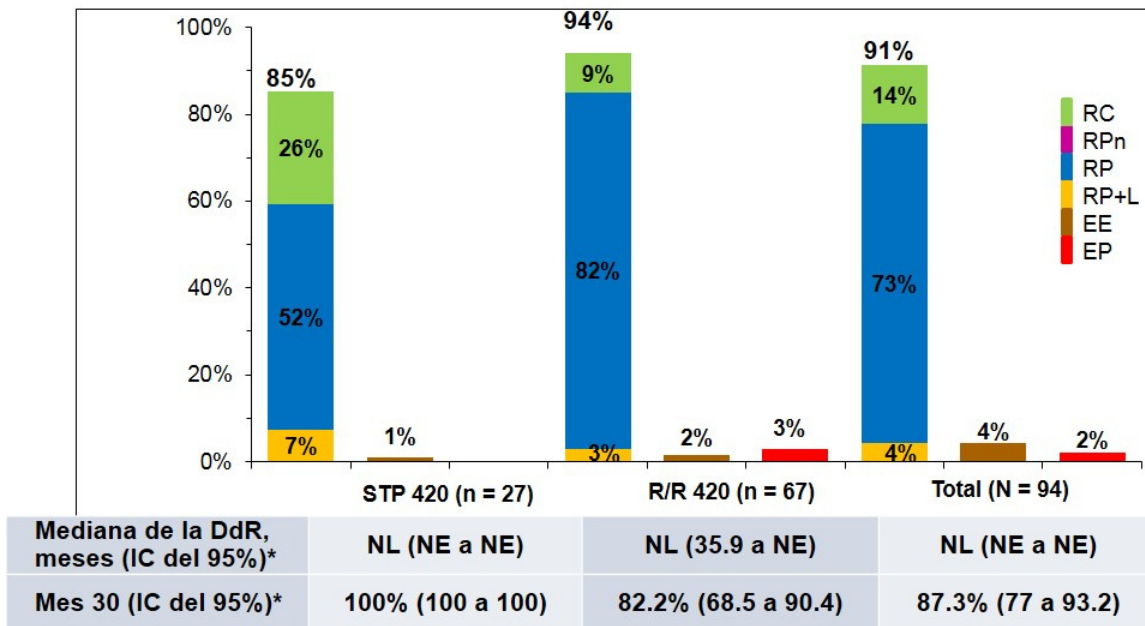
24

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Pero, al mismo tiempo que eso está pasando... y estos son los ganglios linfáticos en la curva de la derecha, correspondiente a SPD, un término que se refiere al tamaño de los ganglios linfáticos. Ustedes pueden ver esa disminución considerable del tamaño de los ganglios linfáticos, y siguen disminuyendo con el tiempo. Lo que ven a la izquierda es el conteo absoluto de linfocitos, el CAL. Eso indica la cantidad de linfocitos que se encuentran en el paciente. ¡Guau!, fijense lo mucho que sube. Eso es porque lo que este medicamento también hace es interferir con algunas otras proteínas que mantienen a las células adheridas al interior del ganglio linfático. Así que, inicialmente, en realidad tenemos esta descarga de células fuera de los ganglios linfáticos hacia la sangre periférica. Ahora bien, la buena noticia es que las personas con cantidades muy elevadas de linfocitos pueden caminar sin ayuda y por lo general son asintomáticas. Por lo tanto, no nos preocupamos mucho por esto, pero es importante darse cuenta de este punto porque, si usted es un paciente que está recibiendo el medicamento y esto empieza a ocurrir, puede tener un ataque de pánico y pensar: huy, ¿qué está pasando aquí, por qué está subiendo mi conteo de linfocitos? Pero esa es la forma en que funcionan los medicamentos. Lo que pueden ver es que alcanza el pico máximo en uno a dos meses, después de lo cual empieza a bajar gradualmente con el tiempo, de modo que, más adelante, los linfocitos, los ganglios linfáticos y la sangre periférica se normalizan, si el paciente logra una respuesta completa. Pero eso puede tomar varios meses.

Diapositiva 25.

Estudio de fase 2 sobre el ibrutinib: mejor respuesta (evaluado por el investigador)



*STP: n = 21, R/R: n = 61, total: N = 82.

25

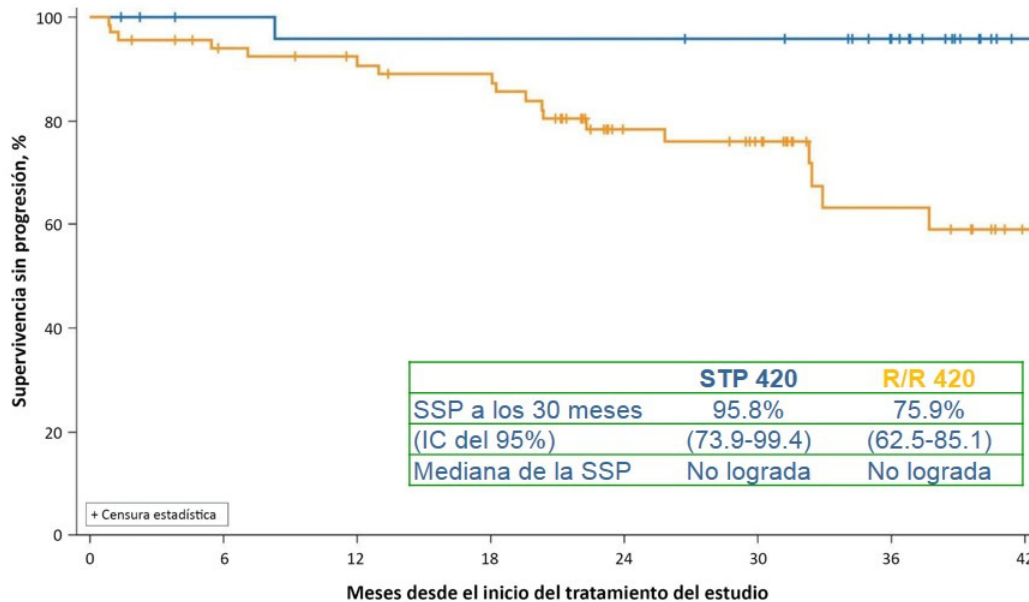
DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, estos son los datos a más largo plazo sobre el ibrutinib con los que actualmente contamos, y fueron dos grupos de pacientes los que se trataron en este ensayo. Este no fue un ensayo aleatorizado. Todos recibieron ibrutinib. El grupo a la izquierda, donde dice STP, corresponde a los pacientes sin tratamiento previo. Estas son personas que nunca recibieron una quimioterapia, pero necesitaban recibir tratamiento para su enfermedad, y todas eran de 65 años o mayores. La R/R significa pacientes que han presentado una recaída o resistencia al tratamiento, representados en la segunda barra, pues son personas que han recibido otros tratamientos, otras quimioterapias, pero cuya enfermedad ha reaparecido. Y la última barra es simplemente el conjunto de resultados de la primera y la segunda barra.

Así que, lo primero que uno puede notar cuando mira el gráfico de barras es que —y para eso es útil mirar los números de arriba— guau, las tasas de respuesta son realmente altas con este medicamento. El 85% de los pacientes del grupo sin tratamiento previo respondió el medicamento, así como el 94% de las personas que no tuvieron un resultado exitoso con la quimioterapia. Por lo tanto, las tasas de respuesta con ibrutinib fueron muy altas.

Diapositiva 26.

Supervivencia sin progresión



AACR, 2015.

26

DRA. SUSAN O'BRIEN:

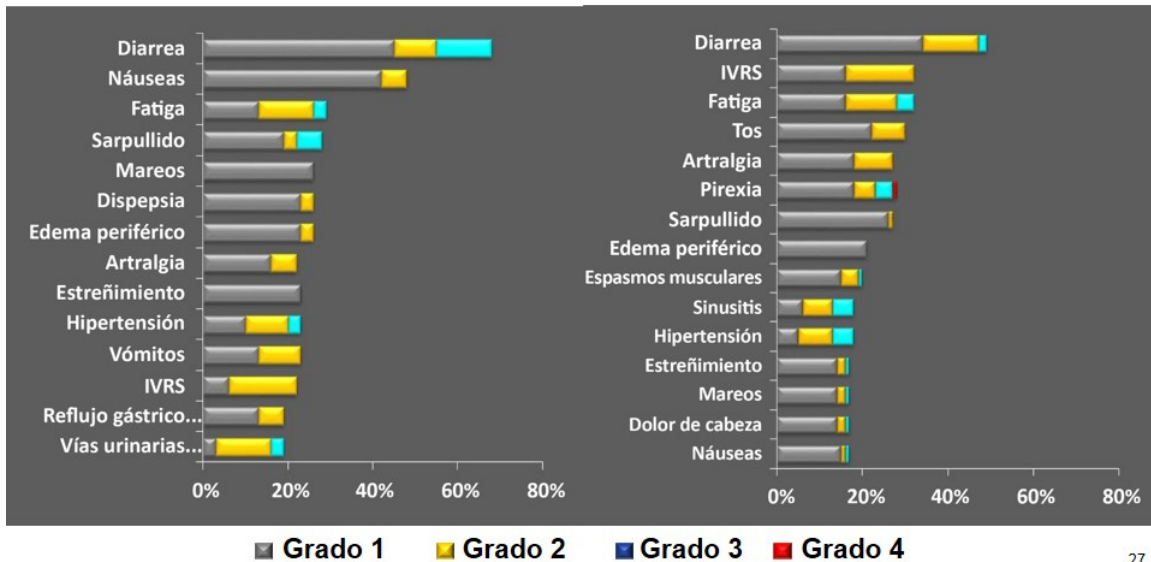
Ahora volvemos a nuestra curva de supervivencia sin progresión. La línea azul corresponde a los pacientes sin tratamiento previo, así que, como era de esperar, les va mejor porque no han presentado resistencia a la quimioterapia. Son un grupo que no ha recibido tratamiento anteriormente. Pueden ver que solamente hay un punto en que baja esa curva, y corresponde a un paciente que dejó de responder al tratamiento bastante pronto. Y pueden ver que, si miran abajo, en la línea correspondiente al tiempo, estamos a los 36 a 42 meses, completamente hacia la derecha. Y si se fijan en la línea azul, pueden ver las pequeñas marcas hacia el final de la línea, que representan a las personas que todavía están en tratamiento. Lo importante es que, la mayoría de las personas todavía están recibiendo este medicamento, ahora por más de cuatro años, y no han dejado de responder al tratamiento. Solo ese único paciente que dejó de responder al tratamiento pronto. Y eso es bastante impresionante.

Si miramos la línea amarilla, nos muestra a los pacientes en recaída o con resistencia al tratamiento que todavía están bastante bien. A los 42 meses, el 60% de ellos están en remisión. El número promedio de tratamientos anteriores que tuvo este grupo es cuatro. Si hubiéramos tratado de administrar quimioterapia a estas personas, hubiéramos tenido suerte si respondieran por tres o seis meses porque ya habían presentado tanta resistencia a la quimioterapia. Así que este es realmente un hallazgo espectacular. Las tasas de respuesta no solamente son altas, sino que son bastante duraderas.

Ahora bien, ¿duran diez años? No lo sabemos, porque lo que acabo de mostrarles es el seguimiento más reciente que tenemos. Generalmente esto se actualiza cada año en varias reuniones científicas, así que probablemente tendremos una actualización de esos datos este año. Pero no tenemos datos de diez o quince años, como sí los tenemos con la quimioterapia, y voy a volver a ese punto al final.

Diapositiva 27.

Ibrutinib: EA frecuentes (todos los grados, sin considerar la causalidad)



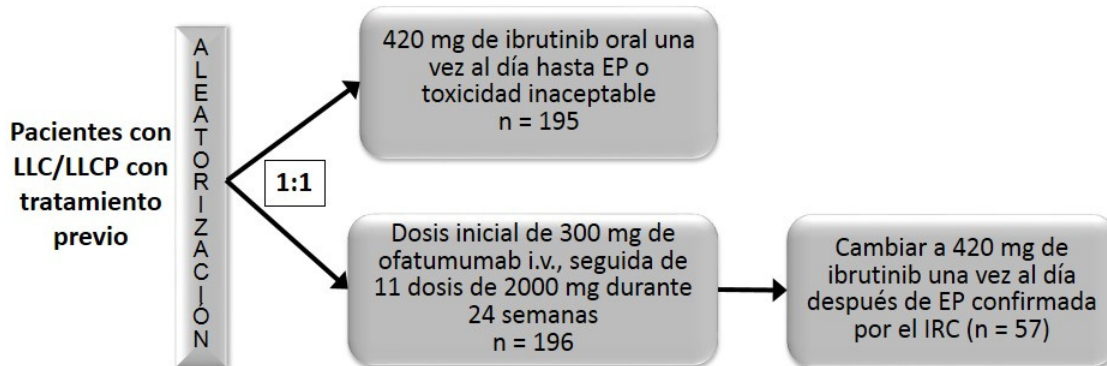
27

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, este es otro gráfico de barras, con la diferencia de que las barras van hacia la derecha, y básicamente los números de abajo indican el porcentaje de pacientes que presentan el efecto secundario. Pueden ver que la barra que va más a la derecha es la de diarrea, así que ese es el efecto secundario más común, justo arriba de todos los demás. Pero generalmente es leve, de grado 1 a 2. Pueden ver el grado por las cajas en colores que están en la parte de abajo de la diapositiva. No se ven eventos adversos de grado 4 por ningún lado. Y generalmente es autolimitado, es decir que mucha gente tiene diarrea leve cuando empieza a tomar el medicamento, pero cuando sigue tomándolo la diarrea de hecho desaparece.

Diapositiva 28.

Diseño del estudio de fase 3 RESONATE™



- Criterio principal de valoración: SSP
- Estratificación según:
 - Enfermedad resistente a la inmunoterapia con análogo de purinas (sin respuesta o < 12 meses)
 - Presencia o ausencia de 17p13.1 (del 17p)
- En el momento del análisis intermedio, la mediana del tiempo en el estudio fue de 9.4 meses

Byrd et al. *N Engl J Med*, 17 de jul. de 2014; 371(3):213-23

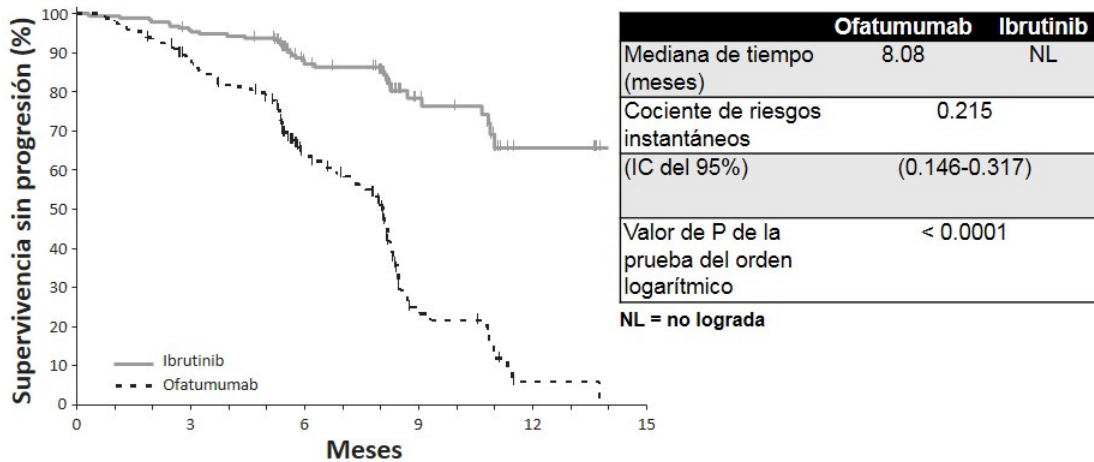
28

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, entonces hubo un ensayo aleatorizado, porque, para aprobar un medicamento, generalmente la FDA quiere que la compañía farmacéutica demuestre que su medicamento es mejor que el medicamento estándar. Así que este es un ensayo aleatorizado en el cual las personas fueron asignadas al azar, repito, como cuando se lanza una moneda al aire, a recibir ibrutinib, en una dosis de 420 miligramos, que ahora es la dosis estándar, una vez al día, o a recibir ofatumumab, el anticuerpo.

Diapositiva 29.

Supervivencia sin progresión



Esto representa una disminución del 78% en el riesgo de EP o muerte con ibrutinib, en comparación con ofatumumab.

La transformación de Richter se confirmó en 2 pacientes de cada grupo.

Otro paciente del grupo de ibrutinib presentó una transformación a leucemia prolinfocítica.

29

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Y lo que esto demostró es que las remisiones fueron mucho más largas con ibrutinib, y ahora pueden ver cuán notablemente diferentes son las curvas. Por lo tanto, claramente es mejor que un anticuerpo estándar.

Diapositiva 30.

Seguridad: fibrilación auricular y eventos adversos relacionados con sangrados

- **Fibrilación auricular de cualquier grado: n = 10 con ibrutinib, n = 1 con ofatumumab**
 - **Suspensión de ibrutinib en solo 1 paciente**
Los pacientes tuvieron ≥ 60 años de edad (mediana de edad 73)
La mayoría tenía factores de riesgo predisponentes (antecedentes de fibrilación auricular o en el ámbito de una infección pulmonar)
- **EA de cualquier grado relacionados con sangrados: más frecuentemente Petequias y equimosis**
44% con ibrutinib, 12% con ofatumumab
 - **Sin diferencia en cuanto a eventos de sangrado intenso/considerable:**
ibrutinib n = 2, ofatumumab n = 3, 1 HSD con ibrutinib
 - **Un paciente suspendió el ibrutinib debido a sangrados**
 - **Antiplaquetarios o anticoagulantes concomitantes**
50% con ibrutinib y 39% con ofatumumab

Byrd et al. *N Engl J Med*, 17 de jul. de 2014; 371(3):213-23.

30

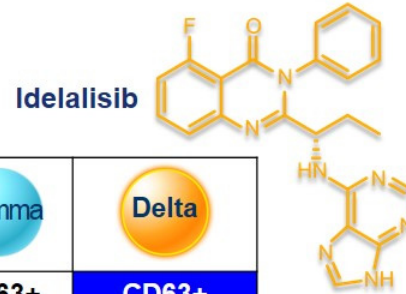
DRA. SUSAN O'BRIEN:

Ahora bien, una cosa que averiguamos con ese ensayo es que, si se evalúa la fibrilación auricular —mencioné esto antes, es un ritmo cardíaco irregular—, diez personas que tomaron ibrutinib presentaron ese problema, pero solo una de las que tomó ofatumumab. Bien, obviamente esa es una gran diferencia. De manera que este ensayo nos llevó a reconocer que hay un pequeño porcentaje de pacientes que presentaron un ritmo cardíaco irregular con el uso de ibrutinib. Y como pueden ver en la información de esta diapositiva, muchos tenían factores predisponentes, como antecedentes de fibrilación auricular, presión arterial alta o algún tipo de enfermedad cardíaca.

El otro efecto secundario muy común del ibrutinib se relaciona con el sangrado, y por cierto, EA significa evento adverso. Sin embargo, el sangrado generalmente es muy leve: Petequias o equimosis. Equimosis es simplemente una palabra técnica para los moretones. Y pueden ver que casi el 44% de las personas que recibieron ibrutinib presentaron moretones. Ustedes saben que, a menos que vayan a participar en un concurso de belleza, los moretones no son tan preocupantes. Solamente el 12% presentó moretones con ofatumumab. Por lo tanto sí, los problemas de sangrado son de alguna manera más probables con ibrutinib, pero si analizamos los eventos de sangrados intensos o considerables, fueron bastante raros, solamente dos con ibrutinib y tres con ofatumumab, por lo que el sangrado grave es un riesgo, pero un riesgo con una incidencia muy baja.

Diapositiva 31.

Idelalisib es una pequeña molécula biodisponible por vía oral que inhibe a la PI3 quinasa delta de forma potente y selectiva



Isoforma de la PI3 quinasa de clase I	Alfa	Beta	Gamma	Delta
Actividad celular	Fosforilación de Akt inducida por PDGF	Fosforilación de Akt inducida por LPA	CD63+ inducido por fMLP	CD63+ inducido por FcεR1
EC ₅₀ (nM)	> 20,000	1,900	3,000	8

La selectividad relacionada con las isoformas de la PI3 quinasa de clase I tiene una función en la señalización de la insulina y otras actividades fisiológicas
Sin actividad colateral sobre las PI3 quinasas de clase II o III, mTOR o DNA-PK
Sin actividad colateral observada en el cribado de > 350 proteína quinasas (Ambit KINOMEscan™)

31

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, hablemos del idelalisib. Este es otro fármaco que inhibe a la fosfatidilinositol 3 quinasa delta, o PI3K delta. Es una enzima diferente, pero se encuentra en esa vía del receptor de células B. Este fármaco también es muy potente para reducir el tamaño de los ganglios linfáticos, y lo hace muy rápidamente.

Diapositiva 32.

Se observaron reducciones considerables de la linfadenopatía periférica

Antes del tratamiento

Con el tratamiento con idelalisib



Paciente de 38 años con LLC resistente al tratamiento y 5 tratamientos previos

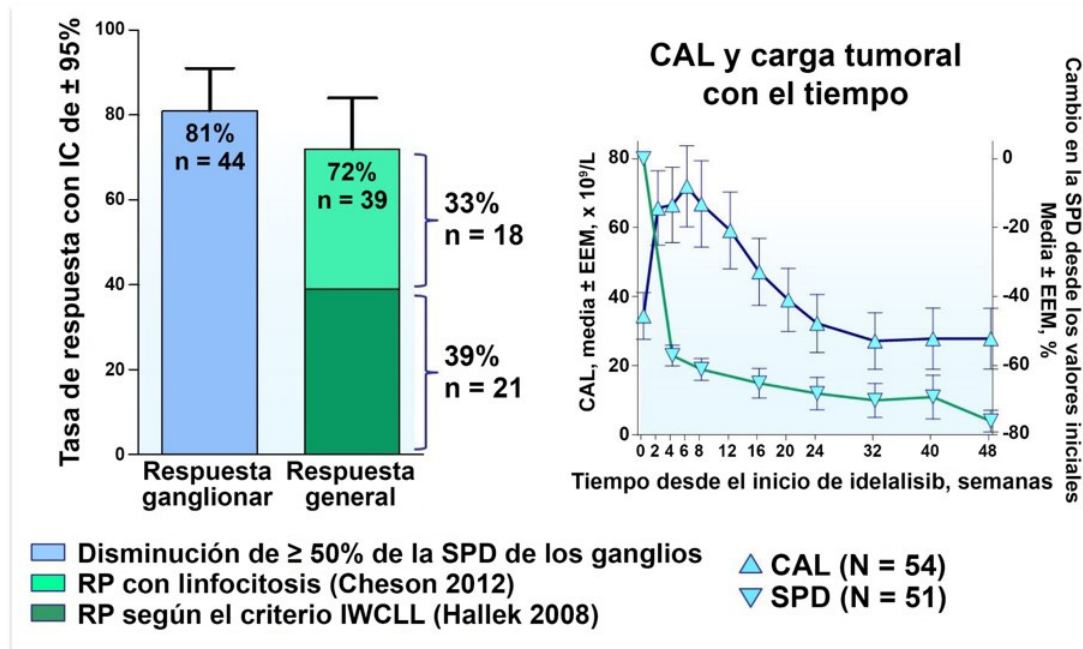
32

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Nuevamente pueden observar la enorme cantidad de ganglios linfáticos inflamados que tenía esta mujer en el cuello, y cómo desaparecieron todos con el tratamiento con idelalisib. Así que este medicamento también produce reducciones rápidas y considerables de los ganglios linfáticos.

Diapositiva 33.

Idelalisib: tasa de respuesta ganglionar y general



33

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Si analizamos la tasa de respuesta —y este fue el ensayo original de fase I, lo que significa que fue un ensayo en el cual se evaluaron diferentes dosis, pero todos recibieron idelalisib—, el 81% de los pacientes presentaron una reducción de más del 50% en el tamaño de los ganglios linfáticos. Así que esto es aproximadamente lo mismo que vimos con el ibrutinib. Pero, si miran a la derecha, el conteo de linfocitos subió, como se esperaba, y luego bajó lentamente y casi se estabilizó con este medicamento. De verdad no parecía que iba a volver completamente a la normalidad. Por lo tanto, la compañía farmacéutica decidió desarrollar este medicamento junto con un anticuerpo, igual que cuando usamos un anticuerpo con la quimioterapia. Así que, aunque el ibrutinib está aprobado como monofármaco, para tomarse solo, el idelalisib está aprobado para tomarse en combinación con rituximab, y voy a mostrarles el ensayo que condujo a esa aprobación.

Diapositiva 34.

Idelalisib: eventos adversos ($\geq 15\%$) y anomalías en análisis de laboratorio seleccionados (N = 54)

EA, n (%)	Cualquier grado, (%)	Grado ≥ 3 , (%)
Fatiga	17 (32)	1 (2)
Diarrea	16 (30)	3 (6)
Pirexia	16 (30)	2 (4)
Tos	13 (24)	2 (4)
Dolor de espalda	12 (22)	0
Sarpullido	12 (22)	0
IVRS	12 (22)	0
Neumonía	11 (20)	10 (19)
Sudores nocturnos	10 (19)	0
Escalofríos	9 (17)	0
Anomalía en análisis de laboratorio, n (%)		
Aumento de la AST*	13 (24)	1 (2)
Aumento de la ALT*	10 (19)	1 (2)

*15 sujetos en total con elevaciones de las transaminasas

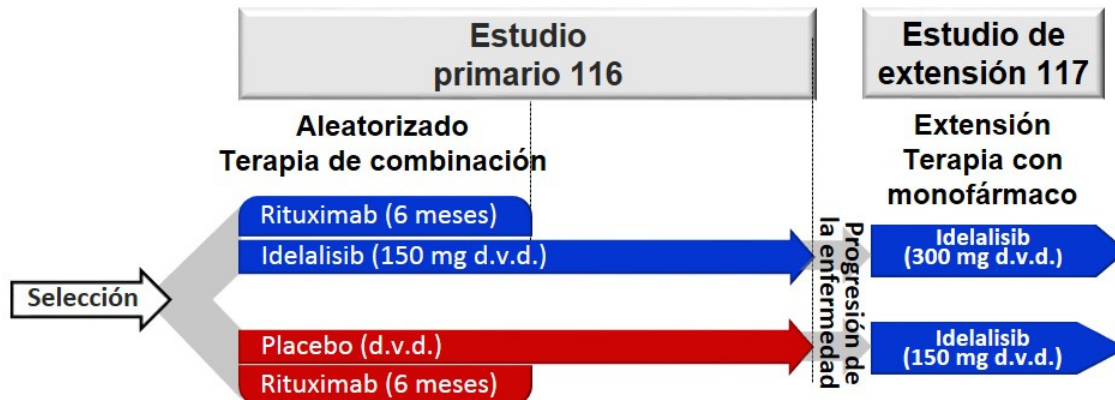
34

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, estos son los efectos secundarios. En esta primera columna de números están los efectos de grado 1 a 2, es decir leves. Y en la segunda columna están los de grado 3 a 4, es decir más graves. Y pueden ver que los efectos secundarios más graves son bastante raros con este medicamento. En la parte inferior de la tabla, bajo el texto que dice anomalía en análisis de laboratorio, las siglas AST y ALT se refieren a pruebas hepáticas que realizamos en sangre periférica. Las personas pueden tener niveles elevados de enzimas hepáticas según esta prueba y sentirse bien, por lo que ese no es un efecto secundario que necesariamente causa molestias, pero es un efecto secundario frecuente con el medicamento.

Diapositiva 35.

Estudio 116: estudio aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo



Administración de rituximab

- 375 mg/m², luego 500 mg/m² cada 2 semanas x 4, luego 500 mg/m² cada 4 semanas x 3

Criterios clínicos de valoración

- Primarios: SSP según la evaluación del IRC
- Eventos: progresión de la enfermedad o muerte
- Secundarios: TRG, IGL, SG

Análisis intermedios programados después de 50% y 75% de los eventos

Furman et al. *N Engl J Med*, 13 de mar. de 2014; 370(11):997-1007.

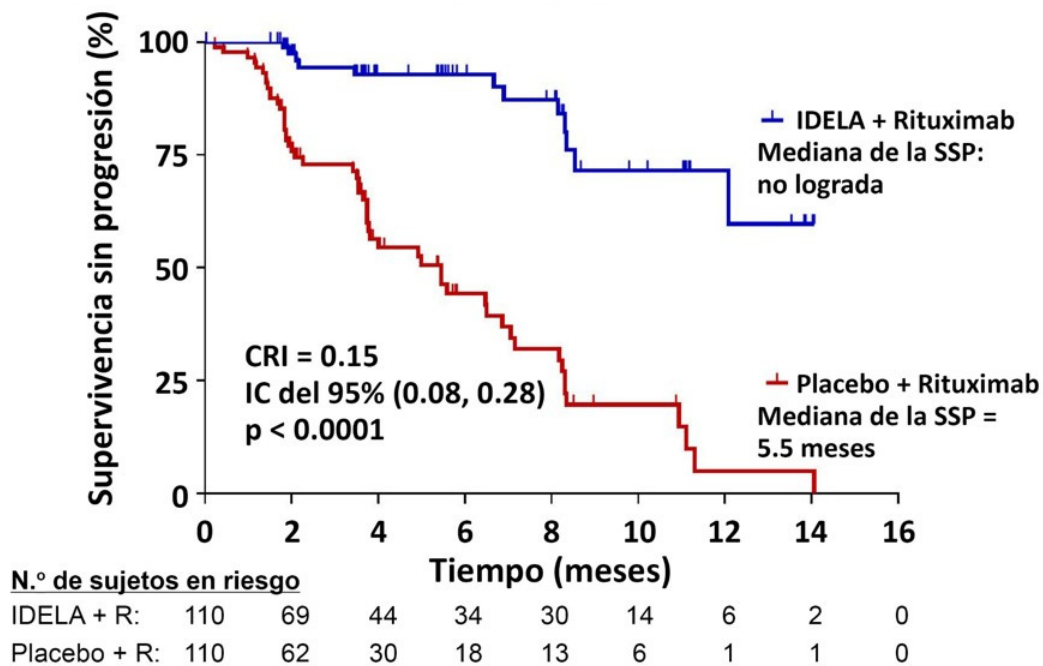
35

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Entonces, el ensayo que llevó a la aprobación y, como mencioné antes, a la FDA le gusta que se realicen ensayos aleatorizados de manera que puedan ver que el nuevo medicamento es mejor que algún tipo de tratamiento estándar... Este fue un ensayo con rituximab e idelalisib en comparación con placebo y rituximab, por lo que las personas recibieron idelalisib o placebo. Si los pacientes respondieron al rituximab y luego dejaron de responder, de hecho podían cambiarse al otro grupo de tratamiento. En otras palabras, si las personas fueron asignadas al azar a recibir placebo, presentaron una respuesta al rituximab solo y luego dejaron de responder, de hecho podían recibir el idelalisib.

Diapositiva 36.

Criterio principal de valoración: supervivencia sin progresión



36

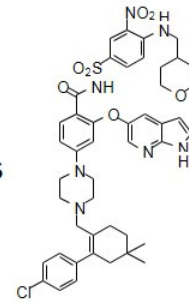
DRA. SUSAN O'BRIEN:

De nuevo, si analizamos la supervivencia sin progresión, podemos ver que la línea azul se ve mucho mejor que la roja. Hubo una mejora importante en cuanto a la supervivencia sin progresión en comparación con el rituximab solo, y eso es lo que llevó a la aprobación. Pero, como les mencioné, esta es una combinación.

Diapositiva 37.

Venetoclax: inhibición potente y selectiva de Bcl-2

- Molécula pequeña, biodisponible por vía oral
- Alta afinidad por Bcl-2, menor afinidad por Bcl-x_L, Mcl-1
- Selectividad funcional mejorada más de 100 veces por Bcl-2 en comparación con Bcl-x_L en análisis con líneas celulares tumorales



ABT-199

Fármacos	Afinidad				Eficacia celular, EC ₅₀ , nM				
	TR-FRET				FL5.12, 3% SFB			Líneas tumorales humanas, 10% SH	
	Bcl-2	Bcl-x _L	Bcl-w	Mcl-1	Bcl-2	Bcl-x _L	Selectividad funcional	RS4;11 (Bcl-2)	H146 (Bcl-x _L)
Navitoclax	0.04	0.05	7	>224	20	13	0.6	110	75
ABT-199	< 0.01	48	21	>440	4	261	65	12	3600

S. Jin, P. Kovar, P. Nimmer, M. Smith, Y. Xiao.

37

DRA. SUSAN O'BRIEN:

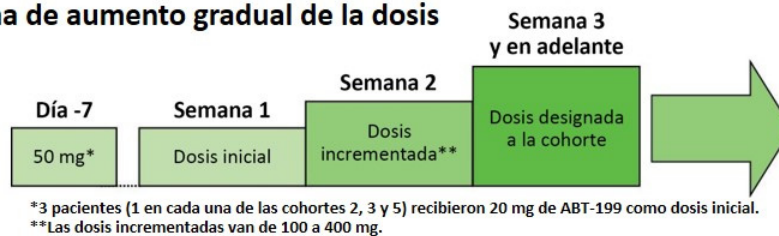
Y el último medicamento del que quiero hablar, que literalmente acaba de ser aprobado por la FDA hace unas dos semanas, pero para una indicación específica, es para los pacientes con leucemia linfocítica crónica en recaída con deleción 17p. No hablamos sobre esto, pero algunos de ustedes probablemente saben que la deleción 17p, que es una anomalía cromosómica que puede estar presente en las células leucemia linfocítica crónica, generalmente hace que esas células sean bastante resistentes a la quimioterapia. Por lo tanto, los pacientes con la deleción 17p presentan una respuesta al ibrutinib y también al idelalisib y al rituximab, pero su respuesta a la quimioterapia es muy débil. Eso significa que, antes de que tuviéramos estos medicamentos nuevos, esos pacientes tenían resultados muy desfavorables y una supervivencia reducida debido a la incapacidad de presentar una respuesta a la quimioterapia.

El venetoclax no es un inhibidor del receptor de células B, sino un inhibidor de BCL-2. BCL-2 es una proteína en las células de leucemia linfocítica crónica que está muy elevada en pacientes con esta enfermedad, y ayuda a que la célula no muera. Es una proteína que actúa contra la muerte celular. De manera que si pudiéramos disminuir los niveles de BCL-2, tal vez podríamos inducir la muerte de las células de leucemia linfocítica crónica. Este también es un medicamento oral, pero funciona de una manera un poco distinta.

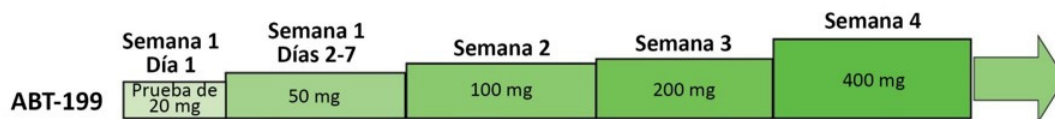
Diapositiva 38.

Administración de venetoclax: esquema de aumento gradual de la dosis

Esquema de aumento gradual de la dosis



Introducción a la dosis designada a la cohorte: cohorte de seguridad ampliada



Mediana del tiempo en el estudio: 10.9 meses

Seymour et al. EHA, 2014.

38

DRA. SUSAN O'BRIEN:

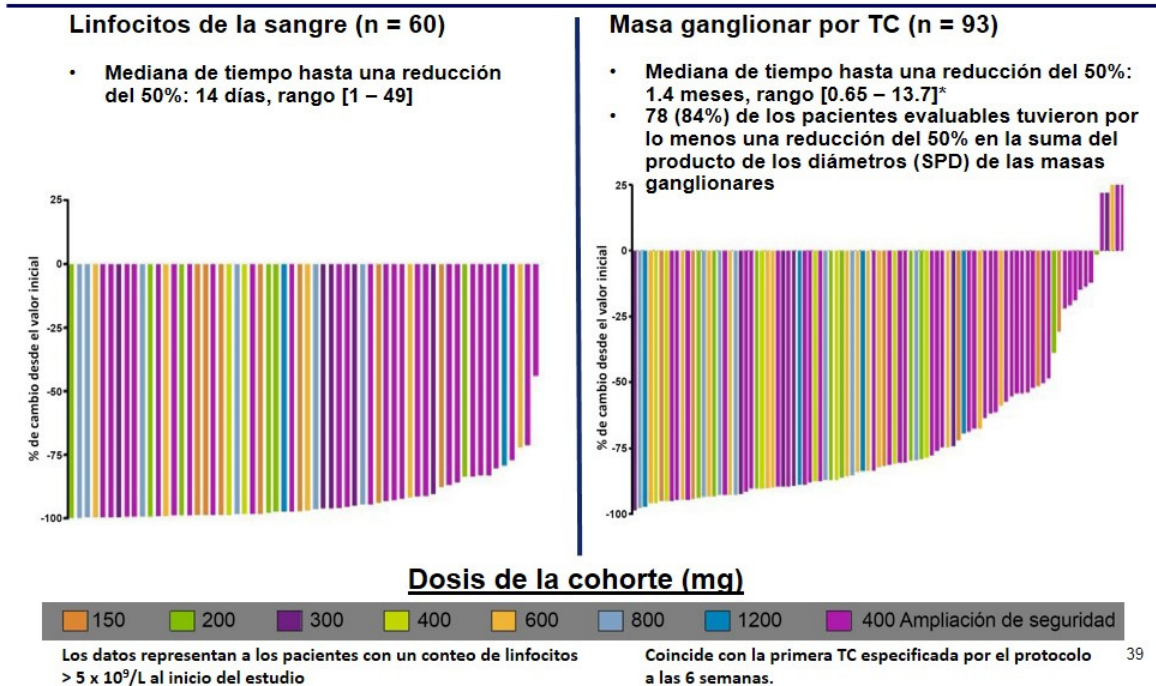
Con este medicamento, no empezamos con la dosis completa. El esquema original, que se encuentra arriba, es la manera en que se empezó la administración. Inicialmente se administró en ensayos clínicos, y el esquema de abajo es el actual, el que está aprobado por la FDA. Así que pueden ver, si se fijan en los cuadros verdes, que empezamos con una dosis de prueba de 20 miligramos, y a partir de allí posiblemente pasemos a 50, luego a 100, 200 y 400 miligramos, que es nuestra dosis objetivo. De manera que, una vez que las personas llegan a 400 miligramos, permanecen indefinidamente en esa dosis. Y realmente debería mencionar —y voy a volver a este punto al final— que en el caso de todos estos medicamentos orales, se administran indefinidamente. De manera que seguimos administrando los medicamentos a las personas hasta que dejan de responder o presentan toxicidad y no pueden tomarlo más.

Ahora bien, ¿por qué tenemos este esquema de incremento de dosis con venetoclax? Porque con el venetoclax, el efecto secundario que observamos es la lisis tumoral. Para aquellos que no saben lo que significa lisis tumoral, es una especie de mezcla de todo. A los médicos les gusta cuando ven que hay lisis tumoral porque, lo que eso significa es que el medicamento está disminuyendo la cantidad de leucemia tan rápidamente que las células se rompen y causan de cierto modo una obstrucción de la sangre. Sin embargo, si el paciente tiene una lisis tumoral perjudicial, eso puede obstruir los riñones y provocar arritmias cardíacas y muerte, por lo que podría ser un efecto secundario muy peligroso.

La manera en que evitamos esto es administrando el medicamento con pequeños incrementos de dosis en lugar de administrar los 400 miligramos justo al principio, lo cual provocaría una reducción masiva de células, con todas las células muertas acumulándose en el torrente sanguíneo y posiblemente causando lisis tumoral.

Diapositiva 39.

Mejor cambio porcentual desde el valor inicial en el conteo de linfocitos de la sangre y en la masa ganglionar por TC



DRA. SUSAN O'BRIEN:

Este es un gráfico que les muestra el conteo de linfocitos a la izquierda, cuánto disminuye. A esto se le llama gráfico en cascada y, en cierto modo, pueden ver por qué. Cada una de estas líneas representa a un paciente individual, y lo que pueden ver allí, en la parte de arriba, es que dice que la mediana de tiempo hasta una reducción del 50% en el conteo de linfocitos es de dos semanas. Eso significa que si el paciente empezó con un conteo de glóbulos blancos, o sea un conteo de linfocitos de 200,000, en solo dos semanas generalmente ese número ya disminuye a 100,000. Así que se produce una disminución rápida del conteo de glóbulos blancos. Al mismo tiempo, a la derecha, les muestro los ganglios linfáticos. El tiempo promedio para una reducción de 50% en el tamaño de los ganglios linfáticos es 1.4 meses, es decir unas cinco semanas. Lo que estoy tratando de decir aquí es que, a diferencia de los inhibidores del receptor de células B, el ibrutinib e idelalisib —con los cuales, inicialmente, el conteo de linfocitos aumenta mientras que los ganglios linfáticos se achican—, con este medicamento todo disminuye muy rápidamente al mismo tiempo, tanto el conteo de linfocitos como el tamaño de los ganglios linfáticos. Esa es la razón por la cual este medicamento acarrea el riesgo de síndrome de lisis tumoral, porque todo disminuye muy, pero muy rápidamente, y esto puede hacer que eventualmente se produzca la obstrucción del torrente sanguíneo y los riñones, causando así el síndrome. Por lo tanto, esa es la razón del incremento de la dosificación en este caso.

Diapositiva 40.

Respuestas objetivas en pacientes tratados con venetoclax

<u>Respuestas</u>	<u>Todos n (%), n = 78</u>	<u>del (17p) n (%), n = 19</u>	<u>Resistencia a F n (%), n = 41</u>	<u>Sin mutación n (%), n = 24</u>
Respuesta general	60 (77)	15 (79)	31 (76)	18 (75)
Respuesta completa (RC/RCi) [#]	18 (23)	5 (26)	9 (22)	7 (29)
Respuesta parcial [*]	42 (54)	10 (53)	22 (54)	11 (46)
Enfermedad estable	10 (13)	2 (11)	7 (17)	2 (8)
Progresión de la enfermedad	2 (3)	1 (5)	1 (3)	2 (8)
Suspendido antes de la evaluación [†]	6 (8)	1 (5)	2 (5)	2 (8)

Algunos pacientes pueden tener más de un marcador de alto riesgo.

[#]4 pacientes presentan RCi; ^{*}Primera evaluación a las 6 semanas

[†]3 pacientes tuvieron evaluaciones confirmatorias por TC en un intervalo menor de 8 semanas (5, 6 y 7 semanas)

- Hasta el 9 de abril, 78 pacientes se sometieron a dos TC, realizadas con un intervalo de unas 8 semanas (n = 55 de la cohorte de aumento gradual de la dosis y n = 23 de la cohorte de seguridad ampliada).
- Un total de 26 pacientes de la cohorte de seguridad ampliada todavía no son evaluables (12 pacientes tuvieron una RP según su primera tomografía, 14 aún no se han sometido a su primera evaluación).
- Aún no se ha alcanzado la mediana de duración de la respuesta.

40

DRA. SUSAN O'BRIEN:

En el ensayo original realizado, el venetoclax produjo una tasa de respuesta general del 77%, como vemos en la primera columna de la tabla. Y pueden ver que, entre los pacientes con delección 17p, el grupo de alto riesgo que mencioné, que se muestra en la siguiente columna, el 79% respondió al medicamento. Así pues, se tuvo una hermosa tasa de respuesta en los pacientes con delección 17p, y con este medicamento pueden ver que casi un cuarto de los pacientes en realidad presentaron una respuesta completa. Tengan en mente que, en todos estos pacientes que recibieron quimioterapia previamente —y, en promedio, cuatro regímenes de quimioterapia previos—, para ver una respuesta completa, es decir la ausencia de enfermedad detectable en pacientes que no tuvieron resultados exitosos con cuatro regímenes de quimioterapia previos, eso es muy impresionante. Así que este es otro medicamento muy prometedor, y también a veces vemos la ausencia de enfermedad residual mínima con este medicamento.

Diapositiva 41.

Enfermedad residual mínima (ERM): análisis preliminares

- **11/18 pacientes con RC/RCi evaluados para detectar ERM**
- **Cuantificación por citometría de flujo de 4 colores en un laboratorio local**
- **MO: ERM ⊖ = 6**
(3 con un número subóptimo de células)
ERM +
nivel bajo = 4 (0.17%, 0.7%, 0.75%, 1.5%)
- **SP: ERM ⊖ = 1 (sin ERM en MO)**
- **ERM en MO ⊖ 1 con resistencia a F y del17p-**
3 con resistencia a F
1 con del17p

Seymour et al. EHA, 2014.

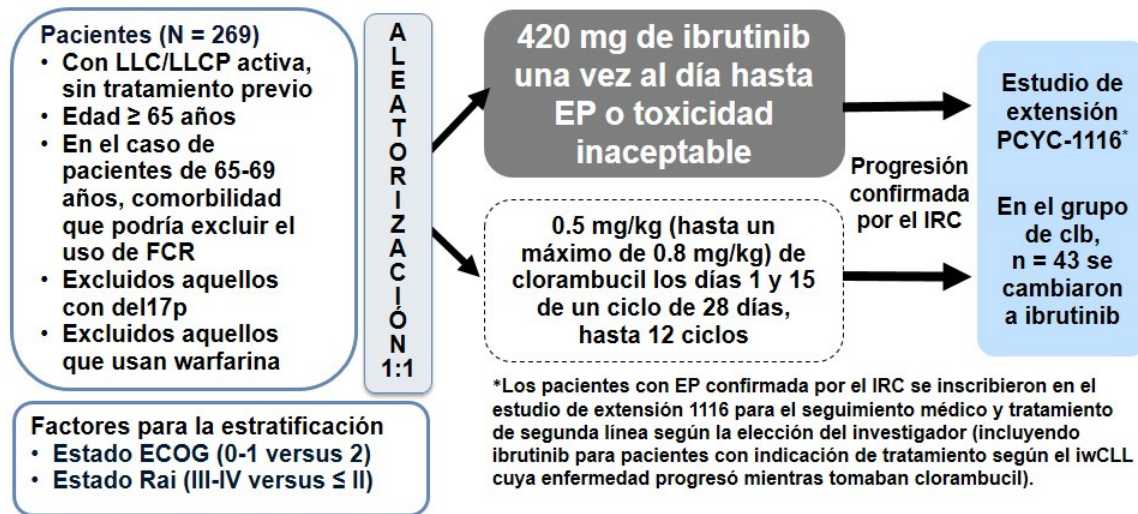
41

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, todos estos medicamentos —el ibrutinib, el idelalisib, el rituximab y el venetoclax— han sido aprobados para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en recaída, con la estipulación que el venetoclax solo está aprobado para pacientes en recaída que tienen la delección 17p. Pero voy a hablar un poco más sobre esta diapositiva en un momento.

Diapositiva 42.

Diseño del estudio RESONATE™-2 (PCYC-1115)



- Estudio multicéntrico, internacional y abierto de fase 3
- Criterio principal de valoración: SSP evaluada por el IRC (criterios de iwCLL del 2008)^{1,2}
- Criterios secundarios de valoración: SG, TRG, mejoría hematológica, seguridad

1. Hallek et al. *Blood*, 2008;111:5446-5456; 2. Hallek et al. *Blood*, 2012; carta electrónica, 4 de junio de 2012.

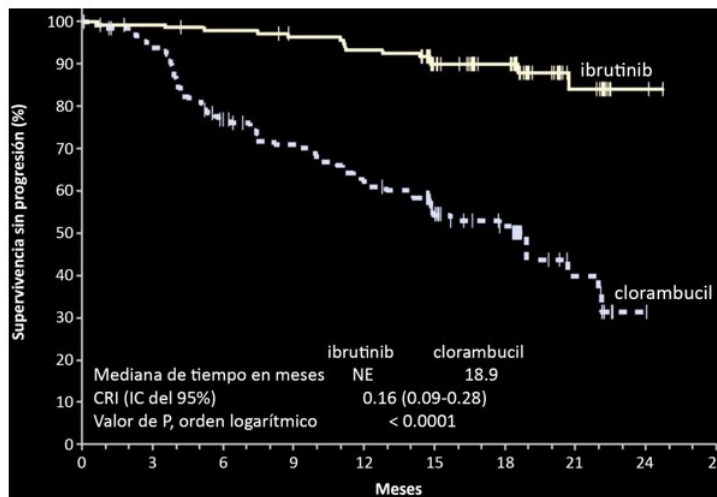
DRA. SUSAN O'BRIEN:

Entonces, ¿qué significa si esa es la razón, la aprobación de la FDA? Bien, una vez que un medicamento esté aprobado, los médicos, los oncólogos pueden administrarlo a cualquier persona que ellos creen que podrían beneficiarse de ello. De manera que sí, podría estar aprobado para las recidivas de la leucemia linfocítica crónica, pero si usted es un paciente que aún no ha recibido tratamiento, podría decir, bueno, creo que me gustaría recibir eso antes de la quimioterapia. El problema es que, aunque el médico pueda recetarlo —nadie le prohíbe hacerlo—, el seguro tiene que pagarlo. Estos son medicamentos caros y, como ya les mencioné, los pacientes los toman indefinidamente, lo que significa posiblemente años. Por eso, es posible que las compañías de seguro —y varía mucho de una compañía a otra— digan, bien, la FDA no aprobó esto como terapia inicial, por lo tanto usted puede tomarlo si quiere, pero nosotros no vamos a pagarlo. Entonces, esa es una de las maneras en las cuales la FDA... o más bien, lo que cubre la aprobación de la FDA es en realidad muy importante porque tiene un gran impacto en cuanto a lo que las compañías de seguro pagarán. Repito, no tiene nada de malo que un médico recete un medicamento aprobado por la FDA, para lo que sea que ellos quieran recetarlo. Pero, en el caso de medicamentos muy caros, el otro componente importante de la pregunta es: ¿pagarán las compañías de seguro por el medicamento?

La razón por la cual estoy hablando de esto ahora es que ninguno de estos medicamentos tenía lo que nosotros llamamos una aprobación para su uso como tratamiento de primera línea, hasta hace muy poco. El ibrutinib es el único que ahora cuenta con aprobación como tratamiento de primera línea, lo que significa que se puede usar para tratar a las personas que necesitan tratamiento pero que nunca han recibido ninguna quimioterapia. Y esto se basó en un ensayo aleatorizado —otra vez, como les dije, a la FDA le gustan los ensayos aleatorizados— en el cual las personas fueron asignadas al azar, nunca habían sido tratadas y todas eran mayores de 65 años. ¿Por qué? Porque hemos hablado del hecho de que, en las personas mayores con leucemia linfocítica crónica, es mucho más difícil administrar quimioterapia.

Diapositiva 43.

SSP según una evaluación independiente



- 84% de reducción en el riesgo de progresión o de muerte con ibrutinib
- Tasa de SSP a los 18 meses: 90% con ibrutinib versus 52% con clorambucil
- Mediana del seguimiento: 18.4 meses

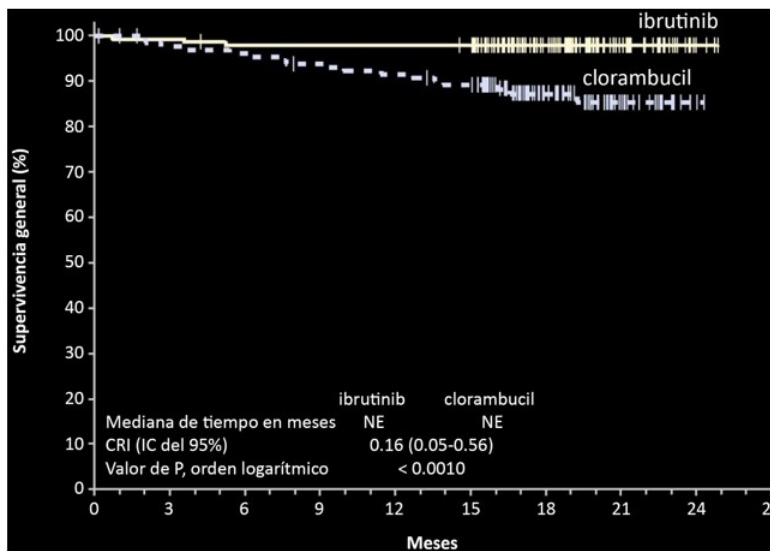
43

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir la dosis estándar de ibrutinib, 420 miligramos una vez al día, hasta presentar EP, lo que significa enfermedad progresiva, o toxicidad, o a recibir el viejo tratamiento estándar con clorambucil. Lo que observamos en este ensayo, en estos pacientes que no fueron tratados anteriormente y que reciben ibrutinib como su primera terapia, es que fue mucho mejor que el clorambucil. Miren lo alta que es esa curva. Más del 80% de las personas todavía están en remisión a los dos años con ibrutinib, en comparación con menos de la mitad en el caso del clorambucil. Y eso fue lo que condujo a la aprobación.

Diapositiva 44.

Supervivencia general



- 84% de reducción en el riesgo de muerte con ibrutinib
- Tasa de SG a los 24 meses: 98% con ibrutinib y 85% con clorambucil
- 3 muertes en el grupo de ibrutinib versus 17 muertes en el grupo de clorambucil

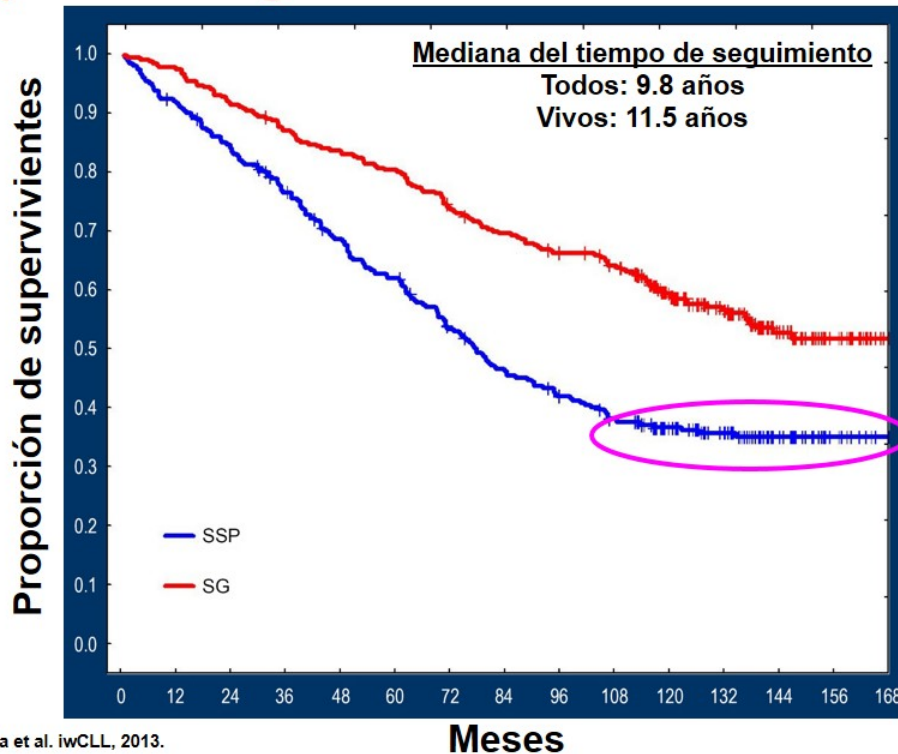
44

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Y de hecho hubo una ventaja para la supervivencia, en comparación con el clorambucil. Permítanme enfatizar esto. Este es un ensayo aleatorizado, en el cual el ibrutinib fue comparado con un agente quimioterapéutico muy débil. Y ustedes podrían decirme, bien, soy una persona en buen estado físico y buena salud, así pues no me darían clorambucil. Si necesitara tratamiento, recibiría FCR o BR. ¿Qué tal si lo comparamos con esos tratamientos? Actualmente no tenemos ningún dato. Se están realizando ensayos clínicos en los Estados Unidos, dos ensayos diferentes, uno para comparar el ibrutinib con la combinación BR y el otro para comparar el ibrutinib con la combinación FCR. Puede que algunos de ustedes estén participando en esos ensayos, pero aún no contamos con ningún dato al respecto. Por eso, lo que definitivamente podemos decir es que el ibrutinib es mucho mejor que el clorambucil. ¿Pero es mejor que FCR o BR? Eso, aún no lo sabemos. Ese es un punto importante. Porque, si en primer lugar no iba a recibir clorambucil, entonces ¿cómo lo ayuda este ensayo? Bien, puede recibir ibrutinib porque la aprobación de la FDA no incluye restricciones en cuanto a edad. Así que, si usted está en muy buena forma, tiene 55 años y necesita tratamiento, puede recibir ibrutinib. La pregunta es, y me voy a referir a esto en un momento hacia el final, cómo decidir si aún no contamos con datos.

Diapositiva 45.

FCR300: supervivencia sin progresión y supervivencia general



Wierda et al. iwCLL, 2013.

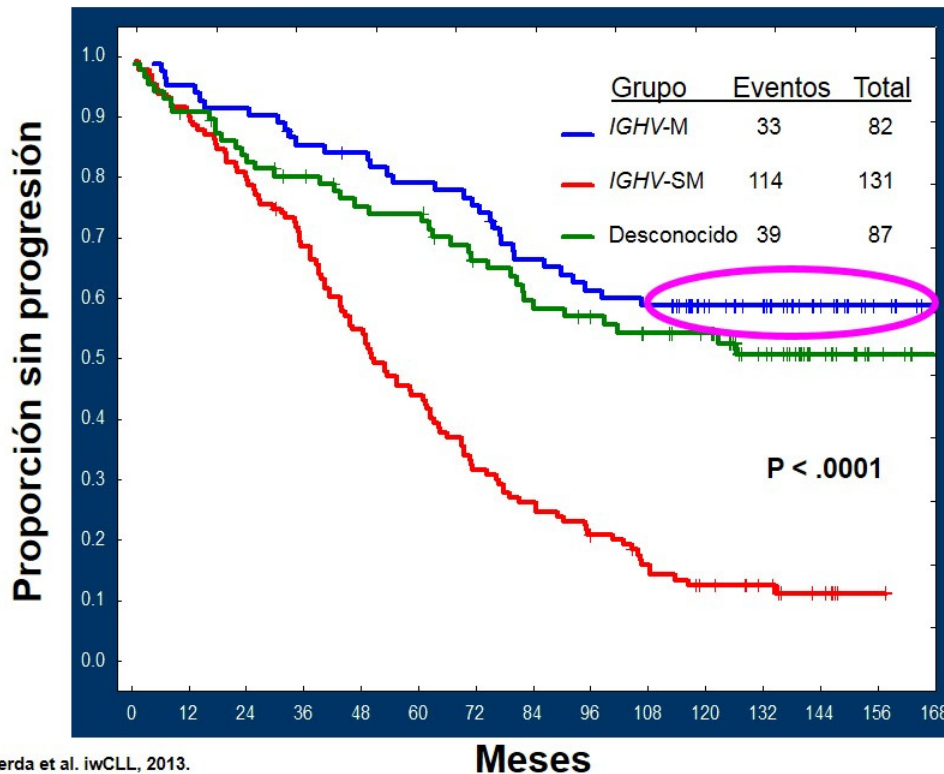
45

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Estos son datos a largo plazo del centro MD Anderson, donde se desarrolló la combinación FCR, que reflejan la evaluación de los resultados a largo plazo con FCR. Y si miran la parte de abajo, donde están los meses, pueden ver lo lejos que se extiende esta curva, casi a los 14 años. Estos son datos realmente a largo plazo. Y lo que vemos, si se fijan en esta curva azul, es que hay un subconjunto de pacientes que, a los 10 a 14 años, aún están en remisión y no parecen presentar recaídas, lo cual plantea la pregunta: ¿es posible que estas personas en realidad estén curadas? No están presentando recaídas, como se puede ver en el aplanamiento de la curva. El tratamiento ya no está fallando. Entonces, ¿representa lo que está en círculo un subconjunto de pacientes que podrían estar curados?

Diapositiva 46.

FCR300: SSP por el estado mutacional del IGHV



46

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, el centro MD Anderson está investigando eso actualmente. Pero lo importante es que, incluso si no están curados, ¡guau!, recibieron seis meses de quimioterapia y debo enfatizar que —voy a hablar sobre esto en mi última diapositiva—, con eso terminaron su tratamiento, no están tomando ningún medicamento y todavía están en remisión después de 12 años. ¿Sabemos en cierta medida quienes son esas personas? La abreviación IGHV-M, en la parte superior de la diapositiva, les indica lo que representa esa curva azul; esas son las personas que tienen una mutación del gen IGHV. Así que, si evaluamos a todos los pacientes con leucemia linfocítica crónica en este ensayo, aproximadamente la mitad de ellos tiene esta mutación y la mitad no. Aquellos que no la tienen aún logran remisiones bastante buenas con FCR —eso es lo que pueden ver en la curva roja, que las remisiones duran años—, pero esas remisiones se pierden con el tiempo, porque la curva sigue bajando. Mientras que en el grupo que tiene la mutación, ¡guau!, en realidad podría haber una fracción curada en ese grupo, lo que significa que una proporción de esos pacientes podrían estar curados.

Diapositiva 47.

Moléculas pequeñas de uso oral en la LLC

- **El ibrutinib está aprobado por la FDA para la:**
 - Terapia inicial
 - Recidiva después de la quimioterapia
- **El idelalisib está aprobado por la FDA:**
 - En combinación con rituximab para la recidiva de la enfermedad
- **Venetoclax está aprobado por la FDA para la:**
 - Recidiva en pacientes con delección 17p

47

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Entonces, para resumir en mis últimas dos diapositivas, el ibrutinib está aprobado por la FDA, ahora está aprobado tanto para la terapia inicial como para el tratamiento de las recaídas. Aunque el ensayo aleatorizado del ibrutinib solo se hizo en pacientes como terapia inicial, y solo en pacientes mayores de 65 años para quienes el clorambucil sería el tratamiento estándar, en lugar de una quimioterapia más intensiva, la FDA no puso límites a la aprobación. Es decir, según la aprobación los médicos pueden usarlo como terapia inicial sin ninguna restricción de edad.

La pregunta a la cual me voy a referir en la última diapositiva es la siguiente: si usted es una persona joven, ¿cómo decide si quiere recibir una quimioterapia o el tratamiento con ibrutinib?

El idelalisib está aprobado en combinación con rituximab para la recidiva de la enfermedad, y no será desarrollado como terapia de primera línea.

Y finalmente el venetoclax, como les mencioné, también está aprobado para los pacientes en casos de recidiva de la enfermedad, pero específicamente para el grupo que tiene la delección 17p.

Diapositiva 48.

Consideraciones sobre el ibrutinib versus la inmunoterapia como terapia inicial para la LLC

- **Comprimidos versus vía intravenosa**
- **Tiempo definido de tratamiento**
 - FCR o BR: **6 meses**
 - Terapia basada en clorambucil: **6-12 meses**
 - Ibrutinib: **indefinido**
- **Resultados a largo plazo**
 - Ibrutinib: **4 años de seguimiento es muy poco para hablar de una cura**
 - FCR: **más de 10 años, posiblemente un grupo curado**
- **Costo para el paciente**
 - **Tratamiento basado en quimioterapia: ninguno**
 - **Ibrutinib: copago**

48

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Ahora, con mi última diapositiva quisiera presentar algunas consideraciones sobre lo que debería pensar como paciente, si usted es joven y/o está en buena forma y llega el momento en el cual va a necesitar empezar su tratamiento y está intentando decidir, bien, ¿debería preguntarle a mi médico si el ibrutinib es mejor —y es obvio que tiene que hablarlo con su médico— o debería recibir FCR o BR?

Entonces, estas son algunas consideraciones. El ibrutinib es un comprimido. La quimioterapia se administra por vía intravenosa. Una diferencia grande es el tiempo definido de tratamiento. En el caso de FCR o BR es de seis meses. La quimioterapia basada en clorambucil puede durar de seis a doce meses, pero no más de doce. En el caso del ibrutinib es indefinido, como ya hemos hablado. Tres comprimidos al día indefinidamente. Un excelente medicamento, pero debe tomarlo indefinidamente.

¿Y qué hay de los resultados a largo plazo? Quizás me diga, bien, Dra. O'Brien, usted me ha mostrado los datos a largo plazo con FCR, pero muéstreme los datos a largo plazo correspondientes al ibrutinib. Pero no contamos con datos a largo plazo; el medicamento es demasiado nuevo. Tenemos tal vez unos cuatro o cinco años de seguimiento, como máximo. Es cierto que no estamos hablando de una cura. ¿Podría existir una fracción de los pacientes que estén curados? Por supuesto que sí. Simplemente no tenemos todavía el seguimiento a largo plazo para saberlo.

Con la combinación FCR, y por cierto, les mostré los datos del centro MD Anderson, pero hay otras dos publicaciones recientes que muestran lo mismo: que un subconjunto de pacientes con FCR aún están en remisión

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016

Oradora: Susan O'Brien, MD



**algún día
es hoy**

más allá de los diez años, y repito, solo recibieron quimioterapia por seis meses.

El costo es un problema. Con los tratamientos que se basan en la quimioterapia, generalmente el seguro médico cubre todos los costos. En el caso de los medicamentos orales, la mayor parte de los pacientes tienen algún copago. He mencionado que estos son medicamentos muy caros, pero generalmente las compañías farmacéuticas tienen programas de asistencia. Sin embargo, algunas personas no reúnen los requisitos para ser beneficiarios de esos programas. Puede que sus ingresos no estén por debajo del umbral de pobreza, y su copago podría ser una considerable cantidad de dinero para un medicamento que es bastante caro.

Por lo tanto, creo que esto es algo que obviamente debe hablarlo con su médico, si usted es joven, está en buena forma y llega el momento en el cual va a necesitar empezar su tratamiento. Y como ustedes saben, todas estas son consideraciones que hay que tomar en cuenta, y debe solicitar el consejo de su médico.

Lo que no mencioné aquí es que la elección del tratamiento podría depender del estado de la leucemia linfocítica crónica, como el estado mutacional. Pero repito, esto es algo que se debe comentar con el médico. Solamente les estoy mostrando las consideraciones hasta que tengamos los datos de esos ensayos aleatorizados en los cuales se compara el ibrutinib con FCR o BR.

Y creo que esa es mi última diapositiva, así pues voy a pasar el programa de nuevo a manos de Lizette.

Diapositiva 49.

Sesión de preguntas y respuestas

Las diapositivas y transcripciones de esta presentación, así como otras presentaciones de LLS, están disponibles para descargarse en:

www.LLS.org/programs

La página web está en inglés, pero algunos de los materiales de los programas educativos están disponibles en español.

49

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Muchas gracias, Dra. O'Brien, por un resumen tan amplio y agradable sobre la leucemia linfocítica crónica. Ha llegado el momento en nuestro programa de las preguntas y respuestas.

Y tomaremos la primera pregunta de la audiencia por Internet. Dra. O'Brien, Kathy pregunta: "En el caso de las mujeres con leucemia linfocítica crónica, ¿es verdad que tienen más probabilidades de presentar fatiga crónica? y ¿cómo se puede manejar eso?"

DRA. SUSAN O'BRIEN:

No creo que las mujeres tengan más probabilidades. Creo que los hombres también pueden presentar fatiga crónica. La fatiga es un síntoma complicado porque es impreciso. Conozco a muchas personas, a veces yo incluido, que no tienen leucemia y sienten fatiga. Así que una cosa que hacemos cuando hablamos con un paciente que en realidad no tiene muchos problemas a causa de la enfermedad, lo que significa que su volumen de enfermedad es bajo y no tiene ningún otro síntoma aparte de la fatiga, es reconocer la importancia de asegurarnos de que no haya otras causas que expliquen esa fatiga. Porque lo que pasa es que a veces las personas asumen que se sienten cansadas debido a la leucemia. Eso no siempre es verdad, especialmente si hay muy pocas células de leucemia linfocítica crónica en el paciente.

Por ejemplo, yo siempre evalúo la tiroides del paciente. Aproximadamente el 20% de la población de los Estados Unidos presenta niveles bajos de hormonas tiroideas, y esa es una causa muy común de fatiga. En el caso de los

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

hombres, evalúo los niveles de testosterona y los niveles de vitamina D. Existen muchas razones por las cuales una persona puede sentir fatiga. ¿Estoy diciendo que no puede ser a causa de la leucemia linfocítica crónica? No, porque es cierto que puede ser a causa de la leucemia linfocítica crónica. Pero lo que quiero decir es que, si la fatiga es tal que de hecho vamos a iniciar el tratamiento, debemos asegurarnos de que la fatiga sea a causa de la leucemia linfocítica crónica, porque no queremos administrar tratamiento a una persona que no lo necesita. Pero, si la fatiga es un problema importante, eso puede ser una indicación para iniciar el tratamiento de la enfermedad subyacente.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias por la pregunta, Kathy. Y gracias, doctora. Nuestra siguiente pregunta viene de la audiencia por teléfono.

OPERADORA:

La siguiente pregunta es de Richard, desde Nueva York. Por favor, haga su pregunta.

RICHARD:

Sí, hola. Me acaban de recetar ibrutinib y no he empezado a tomarlo porque tengo dolor de garganta. El 4 de mayo me extrajeron un diente y tengo dolor de oídos y garganta. Llamé a mi oncólogo y quiere verme mañana, pero me gustaría saber su opinión al respecto. ¿Debería acudir a un otorrinolaringólogo para descartar la posibilidad de una infección? Y, si tuviera una infección leve, por ejemplo un dolor de garganta, ¿debería posponer el tratamiento hasta que la infección y el dolor desaparezcan?

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Creo que su oncólogo está siendo razonable. Normalmente, en el caso de la leucemia linfocítica crónica no hay ninguna urgencia para iniciar el tratamiento, y generalmente no queremos empezar a tratar a una persona que tiene un problema. Normalmente, preferimos esperar hasta que el problema se resuelva. Por lo tanto, creo que eso es bastante razonable. En cuanto a acudir a un especialista, creo que debe consultar con su médico, en general, y si cree que esto está fuera de su ámbito, puede remitirlo a un especialista. Creo que eso es algo que debe consultar con su médico. Pero, creo que es bastante razonable posponer un poco el tratamiento hasta que desaparezca la infección.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Y la siguiente pregunta viene de nuestra audiencia por Internet. Fred pregunta: "Han pasado seis años desde mi último tratamiento y estoy en remisión. ¿Es normal que aún tenga sudores nocturnos y los sentidos muy aguzados?"

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, los sudores nocturnos pueden ser a causa de otras cosas. Por ejemplo, en las mujeres, obviamente los sofocos, etcétera, pueden presentarse durante la menopausia, y muchos años después, por lo que repito, no siempre se debe a la leucemia linfocítica crónica. En los hombres, si los niveles de testosterona bajan a medida que la persona envejece, a veces se presentan sudores. Y algunas personas en condiciones normales sudan en cierta medida. Así que, repito, algunos de estos síntomas, incluso los sudores, son bastante inespecíficos y no siempre están asociados con la leucemia linfocítica crónica, pero podrían estar causados por la enfermedad. Por eso, si alguien está en remisión y no tiene ningún indicio de la enfermedad, yo buscaría otras causas para explicar los sudores.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Y la siguiente pregunta viene de nuestra audiencia por Internet. Daryl pregunta: "¿Hay algún ensayo para los pacientes en etapa cero? y ¿corren riesgo nuestros hijos o hermanos?"

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, primero voy a responder a la segunda parte de la pregunta. En aproximadamente el 5% de los pacientes con leucemia linfocítica crónica, la enfermedad tiende a heredarse. Pero, no se hereda como los ojos azules o marrones. Es posible que alguien en la familia tenga la enfermedad y que sus hijos no la tengan, pero su primo sí. Así que hay personas en cuyo caso parece que la leucemia linfocítica crónica se hereda. Pero, solo representan el 5% de la población total que padece leucemia linfocítica crónica. Entonces, la respuesta simple, en la mayoría de los casos, es no, sus hijos no deberían preocuparse de nada. Pero, si muchos otros familiares tienen la enfermedad, entonces usted podría pertenecer a una de esas familias en las cuales la enfermedad se hereda. En los Institutos Nacionales de la Salud, o NIH, por sus siglas en inglés, se están llevando a cabo investigaciones para averiguar qué es lo que sucede en esa situación, en el caso de que la enfermedad se herede, pero actualmente no sabemos por qué sucede eso en esas familias.

¿Hay algún ensayo para la etapa cero? Bien, sé de bastantes ensayos que se llevan a cabo en los Estados Unidos, pero no puedo decir que conozco todos y cada uno de ellos. El personal de LLS en realidad podría ayudarlo con esa pregunta. Entiendo el motivo de su pregunta. Mencioné anteriormente en mi presentación que elegimos el enfoque de observar y esperar debido a que los ensayos que se hicieron en la década de los ochenta no mostraron ningún beneficio por el tratamiento inicial con clorambucilo. Bien, obviamente el ibrutinib es un medicamento mucho mejor que el clorambucil; pudieron ver eso a partir de los datos del ensayo aleatorizado que mostré, y es un medicamento mucho más eficaz. Así que, la pregunta sería si deberíamos repetir esos ensayos aleatorizados. Es decir, realizar un ensayo con pacientes asintomáticos en el cual se administra ibrutinib a algunos y con otros se usa el enfoque de observar y esperar, pero actualizando el ensayo al siglo XXI, ahora que tenemos tratamientos mejores.

Hay un ensayo que se está llevando a cabo en Alemania para determinar si el ibrutinib es mejor que el enfoque de observar y esperar al inicio. No sé si hay alguno en los Estados Unidos. Para aquellos que no lo sepan, creo que LLS es muy útil para las personas que necesitan ayuda para buscar ensayos clínicos. Pero, así de pronto, no sé si hay un ensayo en los Estados Unidos específicamente para personas asintomáticas en la etapa inicial de la enfermedad.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Sí, Dra. O'Brien, tenemos un Centro de Recursos Informativos y nuestros Especialistas en Información, con quienes uno puede comunicarse por teléfono o por Internet, pueden realizar búsquedas individualizadas de ensayos clínicos según sus necesidades, y voy a darles detalles sobre cómo comunicarse con ellos más adelante, durante esta llamada.

Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por Internet.

OPERADORA:

La siguiente pregunta es de Trudi, desde Florida. Por favor, haga su pregunta.

TRUDI:

Sí, hola. Tengo dos preguntas. Primero, ¿es normal que las personas con un diagnóstico de leucemia linfocítica crónica tengan edema angioneurótico? Y la siguiente pregunta es, en el caso de la leucemia linfocítica crónica, ¿existe alguna relación entre la enfermedad y la colitis ulcerosa y el edema angioneurótico?

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, algunas personas con leucemia linfocítica crónica presentan lo que llamamos síndromes paraneoplásicos, y estos a menudo son autoinmunitarios. El tipo de cosas que mencionó, el edema angioneurótico, que es más o menos urticaria, y la colitis ulcerosa, fuera del ámbito de la leucemia linfocítica crónica, son afecciones autoinmunitarias. Así que, en otras palabras, son afecciones en las cuales, por cualquier razón, el propio sistema

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

inmunitario de la persona la ataca de cierta forma y produce estos efectos secundarios. Entonces, en la colitis ulcerosa, obviamente la inflamación del colon, y en el edema angioneurótico, bueno, básicamente una hinchazón, una hinchazón repentina, como la que se produce en los labios, en la boca o en otros lugares... No hay una asociación específica entre ninguno de ellos y la leucemia linfocítica crónica, excepto en el sentido de que los síndromes paraneoplásicos, y hay muchos de ellos, pueden estar asociados con la enfermedad. Y esa es la mejor respuesta que puedo darle en cuanto a ese punto. Si me pregunta si existe una asociación conocida, digamos con la colitis ulcerosa, la respuesta es no. Pero hay personas que presentan manifestaciones autoinmunitarias inusuales que pueden o no estar relacionadas con la leucemia linfocítica crónica.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias. Y la siguiente pregunta, doctora, viene también de la audiencia por Internet. Deena pregunta, con respecto a los conteos de células sanguíneas, ¿cuánto pueden subir antes de que los síntomas se manifiesten?

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Generalmente, no queremos que los pacientes presenten síntomas, y por eso intervenimos antes de que eso ocurra. Lo que quiero decir con eso es que, probablemente la complicación que veríamos con un conteo de glóbulos blancos realmente alto, y varía un poco de persona a persona, pero voy a decir que, en general, no la veríamos por debajo de 600,000. Aunque tampoco permitiría que el conteo de linfocitos llegara a ser muy elevado... Pero déjenme explicarles.

Lo que pasa es que si los conteos de linfocitos llegan a ser realmente altos, digamos 700,000, 800,000, 900,000, un millón... En realidad he visto a pacientes que acudieron con un millón, a los cuales todavía no se les había diagnosticado la enfermedad. Pero eso es raro; piensen en la cantidad de células que se encuentran en la sangre. Entonces, ¿qué está pasando en estas personas? Hasta cierto punto, su sangre se parece al lodo. Así que, en cualquier lugar en el cual haya vasos sanguíneos pequeños, especialmente en el cerebro, es difícil que la sangre circule, por lo que las personas se sientan mareadas y pueden sentir confusión debido a que el flujo sanguíneo se ve tan afectado en los vasos sanguíneos pequeños. Pueden llegar a tener un ataque cardíaco si es un vaso coronario el que se obstruye. Por lo tanto, uno no quiere que el conteo de glóbulos blancos llegue a ser tan alto.

Generalmente, empezariamos el tratamiento con un conteo más bajo de células sanguíneas, pero les diré que es bastante raro que una persona necesite tratamiento solamente debido a sus conteos de glóbulos blancos. He visto este tipo de casos pero, en gran parte, cuando los conteos de linfocitos suben, los ganglios linfáticos se agrandan, y un problema más grande que el conteo de linfocitos mismo es que, como pueden imaginar, si dicho conteo llega a ser tan alto, la médula ósea está prácticamente inundada con la enfermedad. Por lo tanto, el problema mayor, por el cual queremos intervenir mucho antes de que el conteo de linfocitos esté cerca de los cientos de miles, es que las personas empiezan a presentar anemia o una disminución de plaquetas, y esa es una clara indicación para empezar el tratamiento. No queremos que las personas tengan anemia, sientan falta de aliento o fatiga, guarden cama, etcétera.

Así que, en mi experiencia, generalmente el conteo mayor de linfocitos no es el factor determinante, sino el hecho de que, a medida que van subiendo y la enfermedad avanza, la cantidad de glóbulos rojos o plaquetas empieza a disminuir, y ese es el momento en el que intervenimos.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

OPERADORA:

La siguiente pregunta es de Gloria, desde Wisconsin. Por favor, haga su pregunta.

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

GLORIA:

¿Está bien tomar cosas como curcumina, MSM o sulfato de glucosamina con el ibrutinib?

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Sé que a muchas personas les gusta tomar ese tipo de cosas. No estoy al tanto de ninguna interacción con ellas, pero existen ciertos medicamentos que generalmente elevan los niveles de ibrutinib, si se toman junto con él. Un ejemplo muy común son los antifúngicos. Entonces, lo que les quiero decir es que no recuerdo en este momento las interacciones de cada uno de los medicamentos, pero si va a empezar a tomar algo, definitivamente debe hablarlo con su médico. Porque hay fármacos que pueden interactuar, elevando así las concentraciones, por lo que en realidad estaría tomando una dosis mayor. En realidad existen algunos, aunque esto es menos común, que reducen las concentraciones de ibrutinib, y por eso es posible que reciba una dosis ineficaz. Por lo tanto, eso es muy importante. En el caso específico de la curcumina, no estoy al tanto de ninguna interacción. Sin embargo, cada vez que va a tomar un fármaco nuevo, ya sea de venta libre o recetado, es absolutamente necesario que hable de ello con su médico antes de empezar a usarlo.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias por la pregunta, Gloria. Doctora, la siguiente pregunta de la audiencia por Internet viene de Dennis. Dennis pregunta: "¿Cuál es la diferencia entre la leucemia linfocítica crónica y el linfoma no Hodgkin?"

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bueno, hay muchos tipos diferentes de linfoma no Hodgkin; es una categoría muy amplia que solamente significa, como su nombre dice, que no es un linfoma de Hodgkin. Existe un subconjunto de linfoma no Hodgkin, que básicamente es una leucemia linfocítica crónica sin la afectación de la sangre, y se llama linfoma linfocítico de células pequeñas, o LLC/LLCP. En otras palabras, si un paciente se presenta con agrandamiento de un ganglio linfático, pero los conteos de células sanguíneas son normales, el médico necesita realizar una biopsia de ese ganglio linfático para averiguar lo que está pasando. Si se examina el ganglio linfático de una persona con linfoma linfocítico de células pequeñas, se ve igual que el de una persona con leucemia linfocítica crónica. Sin embargo, por definición, para que sea una leucemia linfocítica crónica debe haber afectación sanguínea, porque es una leucemia, ¿verdad?, lo que implica sangre. La mismísima enfermedad, básicamente, si solo se encuentra en los ganglios linfáticos y no en la sangre, se llama linfoma linfocítico de células pequeñas. Tiene un comportamiento clínico muy parecido a la leucemia linfocítica crónica. Los tratamientos son los mismos. Esa es la razón por la cual a menudo, cuando uno busca ensayos clínicos, digamos en clinicaltrials.gov, en los requisitos de participación para muchos de ellos se ve LLC/LLCP, o más bien "CLL/SLL", las siglas en inglés de estas enfermedades, porque el linfoma linfocítico de células pequeñas es básicamente una leucemia linfocítica crónica sin afectación sanguínea. Existen muchos otros tipos de linfoma no Hodgkin. Solamente estamos hablando de un subconjunto pequeño, probablemente 5% de todos los linfomas son linfomas linfocíticos de células pequeñas. Más frecuentemente son linfomas foliculares o linfomas de células grandes.

Pero, es una buena pregunta porque a veces la gente se confunde. Acuden a una consulta y dicen, es que alguien me dijo que tengo linfoma y otra persona que tengo leucemia. Bien, si la persona no tenía ninguna afectación sanguínea en ese momento, la enfermedad se hubiera llamado linfoma. Y si la persona tiene afectación sanguínea, ahora se llamaría leucemia, pero básicamente, el linfoma linfocítico de células pequeñas y la leucemia linfocítica crónica son la misma enfermedad.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

OPERADORA:

La siguiente pregunta es de Rita, desde Missouri. Por favor, haga su pregunta.

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

RITA:

Gracias, Dra. O'Brien. Tengo LLC/LLCP, de lo cual acabamos de escuchar. Lo he tenido por 22 años. Me diagnosticaron en 1994. Pero en 1999 me diagnosticaron cáncer de colon. Me extirparon los intestinos, pero no recibí tratamiento. Ahora, he estado tomando Imbruvica® durante dos años y tengo que lidiar con la diarrea y todo eso. Estoy bien, pero está llegando la fecha de mi colonoscopia, y en un par de semanas voy a cumplir 83 años. Me pregunto si todavía necesito someterme a dicha colonoscopia. No he tenido problemas con ese procedimiento pero, por supuesto, ahora que tomo Imbruvica tengo diarrea o estreñimiento periódicamente. Un médico dice que no necesito la colonoscopia porque tengo 83 años, y el otro dice que debería hacerme una más. En realidad no quiero someterme al procedimiento, porque me preocupa la preparación. ¿Ha tenido algún paciente que se haya sometido a colonoscopias y esté tomando Imbruvica?

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, generalmente, si alguien va a someterse a una colonoscopia, porque no sabemos si tendrá un pólipo o algo que podría dar lugar a la necesidad de una biopsia, le decimos que deje de tomar Imbruvica, que por cierto, para las personas que no lo saben, es el ibrutinib. Disculpen, estoy acostumbrada a usar los nombres genéricos, porque en medicina académica no usamos las marcas de los productos. Pero, Imbruvica, y debería decirle, ya que estamos hablando del tema, que en el caso de idelalisib, el nombre del producto es Zydelig®.

Entonces, debido al riesgo de sangrado con el ibrutinib, del cual les he hablado, y por el hecho de que, digamos, un paciente que se somete a una colonoscopia podría necesitar una biopsia, aconsejamos a las personas que dejen de tomar el medicamento durante siete días antes y después del procedimiento.

Ahora, si usted ha estado tomando este medicamento por años, dejar de tomarlo por siete a catorce días no va a causar ningún daño. Es perfectamente seguro hacer eso. Así que eso solo no es razón para no someterse a una colonoscopia. Sin embargo, según su caso particular y debido a su edad, etcétera, creo que es algo que realmente debe hablarlo con su médico, porque conocerá sus otros problemas médicos y cosas como esas, por lo que estará mejor preparado para aconsejarla al respecto. Pero, en general, es importante que, si una persona va a tener cualquier tipo de procedimiento quirúrgico, deje de tomar Imbruvica durante siete días antes y después del procedimiento.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Y Dillard tiene otra pregunta sobre ibrutinib o Imbruvica. Él pregunta: "Tengo entendido que el ibrutinib puede producir hematomas subdurales. Debido a que los síntomas pueden ser inespecíficos, ¿debería realizarse periódicamente una IRM o TC si hay pocos síntomas, pero no son concluyentes?"

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, de lo que hablamos aquí es que hay un síndrome llamado hematoma subdural. Un hematoma no es nada más que un coágulo sanguíneo, y subdural indica que está fuera del cerebro. Es decir, se presenta un coágulo sanguíneo entre el cráneo y el cerebro. En la mayoría de los casos en que las personas los tienen, si son lo suficientemente grandes, causan síntomas, como es de esperar, síntomas neurológicos, confusión o debilidad, o cosas como esas. Rara vez pueden ser asintomáticos. Si son asintomáticos y pequeños, no hacemos nada al respecto. En otras palabras, el coágulo se reabsorbe lentamente con el tiempo. Por lo general los hematomas se deben a un trauma, por ejemplo, alguien se golpea la cabeza. Pero, a veces, vemos a personas, como nos están preguntando, que son asintomáticas, y las descubrimos por casualidad o por alguna otra razón. Pero, como no hacemos nada al respecto, en realidad no hay ninguna razón para realizar exploraciones periódicas que expondrían al paciente a radiación por largos periodos de tiempo. Porque recuerde, uno puede tomar Imbruvica por años. Y especialmente si es asintomático, el médico probablemente no va a hacer nada al respecto. Es posible que piense en la posibilidad de suspender el medicamento si cree que contribuyó al hematoma, pero en cuanto a realmente hacer algo para tratar el coágulo sanguíneo, no, no si es asintomático. Y eso es muy raro. Así que, debido a la infrecuencia y al hecho de que estaríamos haciendo dichas pruebas a miles de personas durante

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016

Oradora: Susan O'Brien, MD



**algún día
es hoy**

años y años, realmente no es algo que haríamos.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

OPERADORA:

La siguiente pregunta es de Mary, desde Pennsylvania. Por favor, haga su pregunta.

MARY:

Hola, doctora. Tengo 55 años y me han diagnosticado leucemia linfocítica crónica recientemente, además soy asintomática. La única cosa que me está pasando es que constantemente me contagio de cualquier resfriado o infección si estoy con cualquier grupo de personas. ¿Hay algo que pueda hacer al respecto? Ante todo, ¿es normal? y ¿hay algo que pueda hacer para evitar que esto ocurra? Gracias.

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Algunas personas con leucemia linfocítica crónica contraen más infecciones y algunas no, y no está completamente claro por qué ocurre eso. Sin embargo, una cosa que su médico puede evaluar, especialmente si las infecciones son de los senos paranasales o de los pulmones, es sus niveles de gammaglobulinas. Porque, en una persona asintomática que nunca ha recibido tratamiento, es menos probable que los niveles sean bajos, pero puede ocurrir. En pacientes que han tenido muchos tratamientos anteriores, o sea con el tiempo, en otras palabras, esos niveles son muy frecuentemente bajos. Si el nivel de las inmunoglobulinas G, un tipo especial de gammaglobulina, está bajo y la persona está presentando infecciones, especialmente si son de los senos paranasales o pulmonares, podemos administrarle una gammaglobulina. Se administra por vía intravenosa durante un par de horas.

Si sus niveles de gammaglobulina no están bajos, en realidad no hay ninguna otra intervención, excepto aquella a la que usted aludió, que es tratar de disminuir los lugares o situaciones en los cuales probablemente podría contraer una infección. Pero, si esto es un problema, puede pedirle a su médico que evalúe sus niveles de gammaglobulinas.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Y tenemos una pregunta de la audiencia por Internet. Donna pregunta: “¿Es la deficiencia de hierro un síntoma común de la leucemia linfocítica crónica? He tenido dos episodios graves en los últimos cinco años. Todas mis demás cifras están dentro de los valores normales para una persona con leucemia linfocítica crónica”.

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, esto no me queda 100% claro. Las personas con leucemia linfocítica crónica pueden presentar anemia, pero eso no es lo mismo que la deficiencia de hierro. Se produce, como hemos hablado, a causa de esa especie de desplazamiento de los glóbulos rojos normales. O también pueden presentar algo llamado hemólisis. Lo que ocurre en las personas con leucemia linfocítica crónica que también tienen hemólisis es que su sistema inmunitario se vuelve un poco loco, reconoce como extraños a sus propios glóbulos rojos y empieza a destruirlos. Si eso sucede la persona puede volverse anémica, lo que normalmente se puede tratar con prednisona sola, y no necesita tratamiento para la leucemia linfocítica crónica subyacente. Así que, hay muchas razones por las cuales una persona puede ser anémica, pero si se trata de un caso documentado de deficiencia de hierro, no, eso no tiene relación con la leucemia linfocítica crónica. La causa más común de deficiencia de hierro en mujeres que no son de edad avanzada es, por ejemplo, la menstruación. No es infrecuente que las mujeres que todavía menstrúan tengan cierto grado de deficiencia de hierro, porque están perdiendo sangre cada mes. En el caso de pacientes mayores con deficiencia de hierro, generalmente da lugar a un examen del tubo gastrointestinal. Porque si una persona no está menstruando, no debería estar perdiendo sangre, y no debería tener bajas

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

concentraciones de hierro a menos que se esté alimentando de una manera muy extraña, con una dieta espantosa. Así, por lo general, si examinamos a alguien de edad avanzada con deficiencia de hierro, esa persona normalmente debe someterse a una endoscopia y colonoscopia porque queremos eliminar la posibilidad de una hemorragia digestiva baja, especialmente a causa de, digamos, un cáncer de colon que no ha sido detectado, o algo así.

Entonces, repito, depende de si realmente se trata de una deficiencia de hierro o si se debe a alguna otra razón por la cual las personas con leucemia linfocítica crónica pueden presentar anemia. Pero no, la leucemia linfocítica crónica no produce anemia por deficiencia de hierro.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

OPERADORA:

La siguiente pregunta es de Jim, desde Connecticut. Por favor, haga su pregunta.

JIM:

¿En qué nivel empezaría el tratamiento? Supongo que me refiero al conteo. ¿Cuál es el conteo de plaquetas que determinaría, o sea cuál sería la cifra que determinaría el momento de iniciar el tratamiento?

DRA. SUSAN O'BRIEN:

No es necesariamente un número fijo, a menos que esté demasiado bajo. Lo que solemos hacer es observar la evolución a lo largo del tiempo. Así, hay personas —acabo de mencionar la hemólisis— cuyo sistema inmunitario destruye sus glóbulos rojos. Se puede presentar un fenómeno parecido, llamado PTI, la sigla de púrpura trombocitopénica inmunitaria, que es simplemente una palabra técnica para describir la cantidad insuficiente de plaquetas, y púrpura, que simplemente significa moretones.

Algunas personas tienen una TPI muy leve, pero sus conteos de plaquetas se mantienen, digamos, alrededor de 90,000. Por cierto, lo normal es tener más de 140,000, y en realidad ni siquiera decimos que están bajos a menos que estén por debajo de 100,000. Pero con 90,000, la mayoría de las personas pueden caminar sin ayuda y no tendrían ningún problema de sangrado. Si el conteo se mantiene en 90,000 con el tiempo, o está bajo pero estable, generalmente no intervenimos. Así que, no hay un número fijo, es la evolución con el tiempo. Si el conteo es de 90,000, luego 80,000, luego 70,000, es decir que claramente está disminuyendo, la primera cosa que debe hacer el médico es evaluar al paciente para averiguar si se trata de una TPI, en la cual el sistema inmunitario está destruyendo las plaquetas, o si el paciente tiene una enfermedad tan extensa que las plaquetas están siendo desplazadas fuera de la médula ósea, en cuyo caso el enfoque sería bastante diferente. Si se trata de un problema inmunitario, en el cual el sistema inmunitario está destruyendo las plaquetas y estas están disminuyendo, igual que lo que pasa con los glóbulos rojos, por lo general intervenimos con prednisona para inhibir la destrucción inmunitaria de los glóbulos rojos o plaquetas, o se puede usar rituximab, el anticuerpo, para ese fin. Lo importante es que no tenemos que empezar el tratamiento completo de la leucemia linfocítica crónica si es el sistema inmunitario que está causando el problema. Si no es el sistema inmunitario, sino que el paciente simplemente tiene demasiada enfermedad en la médula ósea, entonces esa sería una razón para empezar el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica subyacente a fin de corregir el problema. Pero repito, no hay un número específico, generalmente es la evolución que da lugar a la decisión de tratar.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Y la siguiente pregunta viene de la audiencia por Internet. Jean le pide su opinión sobre la inmunoterapia, como el estudio de la terapia CAR-T en Philadelphia y San Diego.

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Hay varios ensayos en curso sobre la terapia CAR-T en casi todas las ciudades más grandes de los Estados Unidos. La idea tras esta terapia es que se usan las propias células T del paciente, que forman parte de su sistema inmunitario y no de la leucemia. Se extraen las células T del paciente y se produce un receptor de antígenos quiméricos, o CAR, por sus siglas en inglés, lo que básicamente significa que introducen una proteína en las propias células T del paciente, de manera que, cuando se infunden estas células de nuevo al paciente, ellas se unirán a las células de leucemia linfocítica crónica y las destruirán. Así que, fundamentalmente se trata de dirigir o fortalecer el sistema inmunitario del propio paciente. Es una técnica muy poderosa, y hay algunas personas que están respondiendo a ella, personas que más o menos no han respondido a ninguna terapia anterior. Se está llevando a cabo en la leucemia linfocítica crónica, en la leucemia linfocítica aguda y en el linfoma. Repito, hay muchos ensayos.

Uno de los problemas con estas terapias es que aproximadamente el 25% de los pacientes presentan reacciones graves. De manera que, mientras las células T proliferan, los pacientes pueden presentar fiebre, escalofríos, presión arterial baja, acabar en la unidad de cuidados intensivos o con un respirador —este es el peor de los casos, no les pasa a todos— y tienen que recibir tratamiento para la presión arterial debido a que la presión disminuye a un nivel tan bajo. O pueden presentar efectos secundarios neurológicos, tales como confusión o, y aquí les estoy dando los ejemplos en el peor de los casos, coma, etcétera.

Un problema relacionado con estas terapias es que solamente pueden administrarse en determinados centros, y los centros tienen que estar muy bien preparados para eso, digo, para atender al 25% de las personas que presentan reacciones graves. Por otro lado, ¿pueden ser muy eficaces? Sí, por supuesto. Creo que es una tecnología muy prometedora, que en mi opinión aún se encuentra en una etapa temprana de desarrollo. Definitivamente no administraría al paciente una terapia CAR-T como primer tratamiento para la leucemia linfocítica crónica. Creo que las personas que están participando en los ensayos son, por lo general, personas para las cuales vale la pena correr el riesgo porque no están respondiendo a algunos de los otros fármacos que tenemos, y para esas personas puede ser muy beneficioso. Pero no es algo a lo cual me precipitaría cuando contamos con FCR, ibrutinib, etcétera. Estaría reservado para las personas, quizás, que tienen menos opciones, hasta que yo considere que se ha convertido en una tecnología más fácil de administrar.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Y John pregunta sobre el éxito a largo plazo o las perspectivas del trasplante de células madre para la leucemia linfocítica crónica.

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Todavía usamos el trasplante de células madre, pero mis comentarios al respecto serían parecidos a mis comentarios con respecto a la terapia CAR-T. Lo que quiero decir con eso es que, si un paciente tiene una enfermedad de alto riesgo, puede que lo usaríamos, y si es joven y es suficientemente apto para someterse a un trasplante de células madre, es posible que recomendemos eso. Este tipo de paciente es cada vez menos frecuente, porque cada vez que se aprueba un medicamento nuevo, tenemos una nueva opción de tratamiento. Así que solemos aplazar el uso del trasplante de células madre. No esperamos a que los pacientes estén en sus lechos de muerte, porque no es posible someterles a un trasplante si están demasiado enfermos, pero tampoco lo hacemos en las primeras etapas de la enfermedad porque contamos con tantas opciones buenas de tratamiento que son más fáciles de administrar.

El problema con el trasplante de células madre —y también hablé sobre el problema con la terapia CAR-T— es que existen riesgos correspondientes. Uno de los riesgos mayores es la enfermedad injerto contra huésped, y hay muertes asociadas con esta complicación o muchos otros problemas. Ahora, ¿es el caso que todas las personas presentan la enfermedad injerto contra huésped? No, así como no todas presentan los efectos secundarios graves de la terapia CAR-T. Pero es una proporción suficientemente importante, por lo que, repito, uno no quiere

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



algún día
es hoy

Oradora: Susan O'Brien, MD

usar algo que puede ser una terapia muy buena y posiblemente incluso curativa, y administrársela a alguien, digamos, recién diagnosticado, darle un tratamiento extremo cuando contamos con quimioterapia, con FCR, ibrutinib, Zydelig, etcétera.

Por lo tanto, en el caso de pacientes con alto riesgo —y uno tendría que saber si sus factores pronósticos son considerados de alto riesgo— definitivamente es una conversación que hay que tener con el médico. En el caso de pacientes con bajo riesgo, no creo que empleemos un trasplante de células madre. En el caso de pacientes con alto riesgo que tienen varios factores pronósticos desfavorables, definitivamente es una opción a considerar si son aptos y pueden someterse al procedimiento. Uno no quiere apurarse y usarlo como primer tratamiento, porque existe el riesgo de muerte. Tampoco queremos esperar hasta que alguien esté, como dije, en su lecho de muerte, porque entonces no es posible someterle al procedimiento. Así que hay una especie de zona intermedia en la cual se podría convertir en una opción viable, pero repito, generalmente se usa para pacientes con alto riesgo a los cuales no creemos que les vaya a ir bien con algunos de los medicamentos con los que contamos, o no pensamos que sus remisiones durarán mucho tiempo con dichos medicamentos.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias por su explicación, doctora. Nuestra siguiente pregunta, de Betty, es sobre el significado de ZAP-70 en términos de los resultados del tratamiento a largo plazo.

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Bien, ese es otro factor pronóstico. Hemos dicho que la delección 17p es de alto riesgo, y acabo de hablar sobre si los pacientes pertenecen a la categoría de alto riesgo o de bajo riesgo. Existen datos sobre ZAP-70, que es una proteína que se encuentra dentro de las células de leucemia linfocítica crónica. Por lo general, la presencia de esa proteína es un factor pronóstico desfavorable. En otras palabras, en el caso de las personas a las que se les acaba de diagnosticar la enfermedad con presencia de ZAP-70, el período de tiempo hasta que necesiten tratamiento tiende a ser corto, y generalmente no han tenido resultados buenos con la quimioterapia. Sin embargo, todo eso podría estar cambiando, porque hasta el momento no hay datos, digamos, sobre Imbruvica que indiquen que tienen resultados peores. Por lo tanto, los factores pronósticos, y las personas a veces no se dan cuenta de esto, en realidad pueden cambiar con el tratamiento. En otras palabras, si uno cuenta con una terapia a la cual 100% de las personas responden, bien, los factores pronósticos son irrelevantes, ¿verdad? Porque todas las personas presentan una respuesta. No existe un factor que indique si una persona va a responder o no.

Por lo tanto, los factores pronósticos pueden ser específicos para un tipo de tratamiento, lo que significa que si se tiene un determinado factor, como ZAP-70, es posible que al paciente no le vaya bien con la quimioterapia, pero hasta ahora es posible que le vaya muy bien con Imbruvica. Así que la importancia de algunos de estos factores está cambiando, y haré un comentario más al respecto. El análisis de ZAP-70, en otras palabras, la prueba para detectarlo, no ha sido muy confiable. Y por eso, la mayoría de las personas a menudo no usan ZAP-70 como indicador pronóstico, sino que usan una prueba mucho más confiable, a la cual se le llama estado mutacional. Así que normalmente hoy en día es probable que oigan hablar más del estado mutacional que de ZAP-70, en parte porque los análisis de esta proteína han sido de algún modo complicados y no son completamente confiables.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. La última pregunta de hoy viene de Teresa. Ella pregunta: “¿Cuán importante es consultar con un hematólogo-oncólogo, en comparación con un oncólogo?”

DRA. SUSAN O'BRIEN:

Esa es una pregunta interesante. Bien, la mayoría de los oncólogos en su práctica diaria no ven mucho de hematología. Y la razón de ello es que, a menos que se hayan especializado únicamente en cáncer de la sangre, la mayoría de los médicos en la práctica privada ven más pacientes con otros tipos de cáncer. ¿Cuales son los

Información para pacientes con leucemia linfocítica crónica

19 de mayo de 2016



**algún día
es hoy**

Oradora: Susan O'Brien, MD

tipos de cáncer comunes? Cáncer de colon, de pulmón, de seno, de próstata. Esos tipos de cáncer superan ampliamente a las leucemias y los linfomas. Los superan ampliamente. Por lo tanto, por más que el médico en la comunidad sea muy bueno, su experiencia con leucemias va a ser mucho más limitada que la de alguien en medicina académica que se especializa en ese campo.

Así que personalmente creo que si una persona tiene un cáncer menos común, tal como la leucemia linfocítica crónica, siempre debería obtener una segunda opinión de alguien que es especialista, como usted mencionó, un hematólogo. ¿Significa eso que debe dejar de comunicarse con su médico y no verlo más? No. Lo que yo haría sería acudir a mi médico, mi oncólogo, si me gusta, y pedirle su asesoramiento. Luego, obtendría una segunda opinión y me aseguraría de que el especialista esté de acuerdo con su asesoramiento. Y, si el especialista está de acuerdo, bien, usted sabe que su médico va por buen camino y puede seguir acudiendo al médico que más le guste y se encuentre más cerca de su casa. Pero creo firmemente en eso, porque la mayoría de los médicos en su práctica diaria no tienen la experiencia, simplemente porque no ven la cantidad de pacientes que ve alguien especializado en tipos de cáncer poco frecuentes.

Lo crean o no, cada tipo de leucemia es básicamente un tipo infrecuente de cáncer. Y repito, todos ustedes, que conocen a muchas personas con leucemia leucemia linfocítica crónica, a lo mejor no se dan cuenta de que la incidencia de esta enfermedad, en comparación con el cáncer de seno, colon, etcétera, es muy, pero muy baja en los Estados Unidos. Y esa es la razón por la cual los médicos que trabajan en las comunidades generalmente no desarrollan la experiencia para atender los casos de cáncer más raros, porque simplemente no ven a tantos pacientes con esas enfermedades. Por eso, considero que siempre es una buena idea conseguir una segunda opinión de parte de alguien que se especializa en hematología.

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Gracias, doctora. Y gracias a todos por sus preguntas el día de hoy. Dra. O'Brien, muchas gracias por su continua dedicación a los pacientes. Y a todos ustedes que participaron en el programa del día de hoy, esperamos que la información presentada los ayude, a ustedes y a sus familias, en los próximos pasos.

Diapositiva 50.

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

- **Sesiones de conversación (chats) por Internet:** Foros moderados de conversación por Internet: www.LLS.org/chat (en inglés)
- **Qué preguntar:** Preguntas que puede hacerle al equipo de profesionales encargados de su tratamiento: www.LLS.org/preguntas
- **Materiales educativos gratuitos:** www.LLS.org/materiales
- **Programas educativos previos sobre la leucemia linfocítica crónica:** www.LLS.org/programs (la página web está en inglés; algunos de los materiales de los programas están disponibles en español)
- **Leukemia Links:** Publicación mensual por Internet que ofrece información y enlaces (en inglés) con detalles sobre las investigaciones y estudios más recientes sobre la leucemia: www.LLS.org/signup (en inglés)
- **Centro de Recursos Informativos:** Hable directamente con un Especialista en Información que puede asistirlo con sus necesidades relacionadas con el tratamiento para el cáncer y los retos económicos y sociales correspondientes (se habla español).
 - **CORREO ELECTRÓNICO:** infocenter@LLS.org
 - LLAMADAS GRATUITAS:** 800-955-4572 (solo en EE. UU.)
 - LLAMADAS INTERNACIONALES:** 1-914-821-8811

50

LIZETTE FIGUEROA-RIVERA:

Si no tuvo la oportunidad de hacernos su pregunta el día de hoy, le rogamos que llame a los Especialistas en Información de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma al 1-800-955-4572 (número de llamadas gratuitas en los Estados Unidos) o al 1-914-821-8811 (llamadas internacionales) de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este, o comuníquese con nosotros por correo electrónico ainfocenter@LLS.org. Los Especialistas en Información están disponibles para responder a sus preguntas sobre los tratamientos, incluidos los ensayos clínicos, o para responder a otras preguntas que pudiera tener sobre los servicios de apoyo, entre ellos la ayuda económica para el tratamiento. Se ofrecen servicios de interpretación a pedido, para las personas que llaman y no hablan inglés.

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma ofrece el Programa de Asistencia para Copagos a los pacientes con leucemia linfocítica crónica. Para averiguar si usted reúne los requisitos, llame al 877-557-2672 y un especialista del programa lo ayudará. También puede presentar una solicitud por Internet en www.LLS.org/copagos (disponible solo en inglés).

Dra. O'Brien, gracias nuevamente por brindarnos su tiempo el día de hoy.

En nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, gracias a todos por participar con nosotros en este programa. Les deseamos lo mejor. Adiós.

FIN