

Diapositiva 1: Estrategias para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda

Moderador:

Buen día y bienvenidos a la presentación de **Estrategias para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda**, un programa educativo ofrecido por teléfono e Internet.

Diapositiva 2: Bienvenida y presentaciones

En nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, les damos una calurosa bienvenida a todos. Agradecemos especialmente al Dr. Eytan Stein por compartir su tiempo y conocimientos con nosotros el día de hoy.

También queremos reconocer y agradecer a Stemline Therapeutics Inc. por apoyar este programa.

Diapositiva 3: Divulgación de parte del Dr. Stein

Me complace presentar ahora al Dr. Eytan Stein. En nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, gracias por brindar su tiempo y compartir sus conocimientos con nosotros el día de hoy. Dr. Stein, tengo el agrado de dejar el programa en sus manos.

Diapositiva 4: Leucemia mieloide aguda (LMA)

Dr. Eytan Stein:

Muchas gracias. Me complace poder participar en esta presentación por Internet. Una de las cosas que más me gusta hacer es hablar con los pacientes y sus cuidadores y realmente ayudarlos a entender lo que es la leucemia mieloide aguda, nuestras estrategias de tratamiento actuales y la forma en que podemos mejorar los tratamientos.

Diapositiva 5: Leucemia: Estados Unidos

En general, leucemia significa cáncer de los glóbulos blancos, y existen varios tipos de leucemia. Una persona puede tener leucemia aguda, o puede tener leucemia crónica.

Las leucemias agudas también pueden ser de dos tipos. Existe la leucemia mieloide aguda, que representa alrededor de 19,000 casos por año en los Estados Unidos, y además existe la leucemia linfocítica aguda, que representa alrededor de 6,000 casos por año en los Estados Unidos. Aproximadamente 4,000 de ellos son casos pediátricos.

Entre las leucemias crónicas se encuentran también las leucemias linfocíticas, que representan alrededor de 15,000 casos, y la leucemia mieloide crónica, que representa alrededor de 6,000 casos por año en los Estados Unidos. Desde luego, el día de hoy vamos a hablar de la leucemia mieloide aguda.

Además, existen algunas leucemias más raras, de las que no voy a hablarles hoy porque tomaría toda una presentación separada para hablar de eso. Una de esas leucemias se conoce como neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. También existe una enfermedad llamada leucemia promielocítica aguda, que pertenece a un subconjunto de la leucemia mieloide aguda, pero cuyo tratamiento es diferente. En realidad, no vamos a referirnos mucho al respecto el día de hoy.

Diapositiva 6: Hematopoyesis: maduración y cuadro diferencial

A fin de entender lo que es la leucemia mieloide aguda, realmente tienen que comprender lo que hace el sistema sanguíneo normal y cómo funciona. Si se fijan en este cuadro, allí se muestra la hematopoyesis normal, es decir el desarrollo normal de las células del sistema sanguíneo.

Bien, en la médula ósea, todos tenemos unas células madre inmaduras llamadas células madre mieloides. Cuando funcionan normalmente, esas células maduran y, tal como señalan las flechas, se convierten en neutrófilos, plaquetas y eritrocitos, que son los glóbulos rojos.

En el caso de la leucemia mieloide aguda, lo que ocurre a nivel patológico es en realidad bastante simple: esas células madre mieloides maduran y se convierten en mieloblastos, que es el primer paso que se muestra en el cuadro, pero el desarrollo se detiene posteriormente en la etapa de mieloblasto. Por lo tanto, el mieloblasto no puede seguir el camino que indican las flechas y madurar para convertirse en un neutrófilo normal y sano, o sea una célula que lucha contra las infecciones.

Pero, no solo se trata de que el mieloblasto no pueda madurar, sino que esos mieloblastos se acumulan y desplazan a las otras células normales, como las plaquetas y los glóbulos rojos. Y esta es la razón por la cual los conteos de células sanguíneas de los pacientes llegan a niveles anormalmente bajos y ellos necesitan transfusiones de sangre y plaquetas.

Diapositiva 7: Información básica

A la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide aguda se les diagnostica cuando tienen más de 60 años. Eso se debe a que la incidencia de esta enfermedad realmente aumenta de forma considerable a medida que los pacientes envejecen. Pueden ver en la gráfica de la derecha que, entre los 55 y 64 años, la incidencia de la enfermedad en los Estados Unidos, por cada 100,000 personas, varía desde aproximadamente 3 por cada 100,000 hasta de 20 a 25 por cada 100,000. Así que, tanto en los Estados Unidos como en el mundo, esta es generalmente una enfermedad de adultos mayores.

Diapositiva 8: Supervivencia general de los pacientes con LMA

Cuando hablamos sobre la supervivencia general de los pacientes con leucemia mieloide aguda, una de las cosas que considero muy gratificante es que, en los últimos 40 años la supervivencia general de los adultos más jóvenes ha mejorado considerablemente.

Si observamos la curva de supervivencia en esta diapositiva, en la gráfica superior cada color representa un diferente período de 5 años de tratamiento para la leucemia mieloide aguda. En ella pueden ver que, entre 1970 y 1979, que en realidad es un período de 9 años, la supervivencia general de los pacientes con leucemia mieloide aguda a los 10 años era bastante baja, alrededor del 5%.

Pero, si echan un vistazo a la curva púrpura, verán que, entre el 2005 y el 2009, la supervivencia general aumentó casi un 50%, de manera que la supervivencia general

en ese período particular de cinco años fue del 53%. Y sospecho que la supervivencia general ha mejorado aún más en los últimos 5 a 6 años.

Si se fijan ahora en la curva inferior de supervivencia, podrán ver que la supervivencia de los adultos mayores con leucemia mieloide aguda, es decir, pacientes de más de 60 años, también ha mejorado entre 1970 y 2009, desde un valor inferior al 5% hasta alrededor del 23%. Pero, todavía tenemos mucho trabajo por hacer con la población de adultos mayores para alcanzar el éxito que hemos logrado con los pacientes menores de 60 años.

Diapositiva 9: Biopsia de médula ósea

El primer procedimiento al que se somete una persona que recibe un diagnóstico de leucemia mieloide aguda es la biopsia de médula ósea, que sirve para llevar a cabo el diagnóstico y confirmarlo. Eso se debe a que realmente es necesario examinar al paciente de manera exhaustiva para ver dónde radica el problema.

Cuando realizamos la biopsia de médula ósea, introducimos una aguja en un lugar en el que se produce mucha médula ósea. En este caso, ese lugar es el hueso pélvico, o sea de la cadera)

del paciente. Se extrae una muestra de médula ósea y la muestra se coloca bajo el microscopio. Y así es como se ve la médula ósea al microscopio.

Todas las células del lado derecho de la imagen son blastos. Estas son todas las células malas, y en realidad, esta imagen pertenece a un paciente con leucemia mieloide aguda.

Lo que el médico hará después de examinar de forma completa los blastos de la médula ósea es averiguar si presentan algún cambio que presagie un riesgo favorable en cuanto a la recaída de la enfermedad o un riesgo desfavorable de que la recaída ocurra más rápidamente.

Diapositiva 10: Cromosomas

Una de las formas de realizar esto es analizar los cromosomas del paciente. Ustedes probablemente saben que todos tenemos 46 cromosomas, 23 pares. Nosotros los numeramos del 1 al 22. Las mujeres tienen dos cromosomas X y los hombres, un cromosoma X y uno Y.

Lo que ven en la diapositiva es una dotación cromosómica normal en un paciente sin leucemia. Pero, lo que ocurre en muchos pacientes, especialmente en personas mayores con leucemia, es que esos cromosomas se estropean. Y la manera más fácil de explicar esto es imaginar que tomamos un fragmento del cromosoma 1, por ejemplo, y lo intercambiamos por un fragmento, digamos, del cromosoma 20. O imaginar que tomamos un fragmento del cromosoma 8 y lo intercambiamos por un fragmento del cromosoma 9, que a su vez se intercambia por un fragmento del cromosoma 16, por ejemplo. Ese tipo de intercambio puede indicarnos si un paciente tiene un pronóstico favorable o desfavorable, y nos sirve como guía para seleccionar los tratamientos.

Diapositiva 11: ¿En qué áreas hemos realizado progresos concretos?

Lo que hemos estado haciendo en los últimos 10 años es observar más a fondo las características genéticas de la leucemia de los pacientes, y es ahí donde hemos realizado progresos concretos.

Bueno, si se acuerdan de los cromosomas que acabo de mostrarles en la diapositiva anterior, se darán cuenta de que podemos analizar aún en mayor detalle esos cromosomas, hasta ver genes específicos que están en esos cromosomas. Los cromosomas están compuestos de ADN. Podemos analizar los genes que se encuentran en esos cromosomas y ver si hay alguna mutación específica, como las que están enumeradas aquí. Repito, eso nos sirve como guía sobre cómo respondería un paciente al tratamiento estándar para la leucemia mieloide aguda. Además, si un paciente no está respondiendo particularmente bien al tratamiento, nos sirve de guía para hallar los ensayos clínicos que podrían estar enfocados en estas anomalías genéticas específicas.

Esto se complica aún más porque la mayoría de las personas no solo tiene una anomalía genética sino que, como se representa en el círculo de la derecha de esta diapositiva, que se llama gráfica Circos, pueden ver que los lazos que conectan las distintas palabras, correspondientes a anomalías genéticas, muestran mutaciones concomitantes. Eso quiere decir que la mayoría de los pacientes con leucemia mieloide aguda tienen más de una mutación. Y la pregunta se presenta, cuando uno está pensando en tratar una mutación específica en un ensayo clínico: ¿cuál de las mutaciones debería ser el objeto del tratamiento?, o ¿se debería tratar todas las mutaciones al mismo tiempo?

Diapositiva 12: Avances en el tratamiento de la LMA

Yo diría que ha habido cuatro grandes avances en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda hasta alrededor del 2015. El primero se produjo a finales de la década de 1970 cuando se inició el desarrollo del alotrasplante de células madre. El segundo ocurrió cuando nos dimos cuenta de que administrar una quimioterapia fuerte, llamada "7 + 3", de la que hablaremos enseguida, mejoraba los resultados de los pacientes. El tercer avance se produjo cuando observamos que la administración de la quimioterapia de consolidación, después de la remisión incompleta, también puede mejorar los resultados y curar a los pacientes. Y finalmente, hemos estado haciendo ajustes en nuestros regímenes de quimioterapia, de tal manera que si aumentamos la dosis de uno de los medicamentos de la quimioterapia de inducción, llamado daunorrubicina, hay indicios de que los pacientes menores de 60 años mejoran y se curan a una tasa mayor.

Diapositiva 13: Paradigmas actuales en el tratamiento de pacientes con un diagnóstico reciente de LMA

La primera cosa que pienso cuando veo a un paciente que fue remitido a mi consultorio para un diagnóstico nuevo de leucemia mieloide aguda es: ¿qué edad tiene? La segunda cosa es: ¿qué otros problemas médicos tiene? Y esto tiende a guardar relación con la edad del paciente. La mayoría de las personas mayores de 65 o 70 años de edad tienen algún problema médico, quizás presión arterial alta o colesterol alto, o quizás hayan sufrido un ataque cardíaco en el pasado. En cambio, los pacientes

menores de 60 o 50 de edad, con seguridad aquellos menores de 40 años, a menudo no tienen muchos problemas médicos o incluso quizás nunca antes fueron hospitalizados.

Por eso, examino al paciente y trato de evaluar qué otros problemas médicos tiene, además de un diagnóstico reciente de leucemia, y también su edad. Nosotros generalmente consideramos el tratamiento de los pacientes de la siguiente manera: en el caso de pacientes sin afecciones médicas concomitantes, que tienen de 18 a 70 o 75 años de edad, consideramos administrar una quimioterapia intensiva de inducción con un régimen llamado 7 + 3.

En el caso de pacientes mayores, por ejemplo, con edades entre 73 y 75 años, o si tienen afecciones médicas concomitantes, consideramos realizar lo que llamamos una estrategia de intensidad baja con medicamentos de la clase llamada agentes hipometilantes. Dos de ellos están aprobados, por lo menos en Europa, y se llaman decitabina y azacitidina.

Además hay un grupo de pacientes que, desafortunadamente, son muy mayores o están muy débiles. Lamentablemente, esos pacientes no pueden tolerar ningún tratamiento contra la leucemia. En esos casos intentamos mantenerlos vivos con transfusiones de sangre y plaquetas, además de administrarles antibióticos profilácticos para tratar de prevenir las infecciones.

Diapositiva 14: ¿Cuándo 7 + 3 no es igual a 10?

Creo que el único caso en el que la suma de 7 + 3 no es 10 es cuando hablamos de la quimioterapia de inducción. Pues entonces, ¿qué significa 7 + 3?

Diapositiva 15: Citarabina y daunorrubicina

La expresión 7 + 3 se refiere a la administración de un medicamento llamado citarabina durante siete días seguidos a los pacientes que son candidatos a la quimioterapia intensiva de inducción, y eso se superpone con tres días de tratamiento con un medicamento llamado daunorrubicina. De manera que, 7 + 3 en realidad se refiere a siete días de quimioterapia, pero en tres de los siete días se administra citarabina de manera simultánea.

Diapositiva 16: El calendario

Al menos en los Estados Unidos de América, generalmente se hospitaliza durante alrededor de un mes a los pacientes que reciben quimioterapia intensiva de inducción. Si se fijan en el calendario que aparece en esta diapositiva, verán, por ejemplo, que un paciente podría ser hospitalizado debido a un diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda.

Si va a recibir una quimioterapia de inducción el 2 de enero, en este caso, del 2011, tendría que recibir su tratamiento a lo largo de siete días. En general, durante las siguientes dos semanas, o sea las semanas del 9 y del 16, sus conteos de células sanguíneas llegarían a niveles muy, pero muy bajos, y necesitaría transfusiones de sangre y plaquetas.

Luego, aproximadamente en la semana del 23, que sería la cuarta semana, esperamos que todas las células de leucemia hayan desaparecido y que sólo vuelvan a aparecer las células sanas que maduran correctamente.

Diapositiva 17: El jardín

Por lo tanto, como le digo siempre a mis pacientes, esto es como un jardín. Lo normal es que todos tengamos un jardín lleno de flores, que en esta analogía es nuestra médula ósea.

Diapositiva 18: El campo estéril

Pero, cuando una persona tiene leucemia, el jardín se cubre de malezas. Entonces, le administramos quimioterapia, que no solo mata la maleza, sino también las flores.

Diapositiva 19: Flores

Lo que esperamos es que, cuando el jardín vuelva a crecer, solo crezcan las flores.

Diapositiva 20: Después de la remisión completa...

Sin embargo, una de las cosas que sabemos es que, una vez que administramos la quimioterapia de inducción, y una vez que los pacientes han entrado en remisión, en general, si no se hace nada después de que el paciente esté en remisión, la posibilidad de recaída es relativamente alta.

Por lo tanto, el primer obstáculo es lograr que el paciente entre en remisión, y el segundo es mantenerlo en remisión. Esto es lo que consideramos hacer una vez que el paciente se encuentra en remisión: analizamos aquellas cosas que les mostré anteriormente, los cromosomas y las mutaciones génicas específicas, para intentar averiguar el riesgo de que la leucemia mieloide aguda reaparezca.

Así, en el caso de los pacientes con leucemia mieloide aguda de menor riesgo (o con un riesgo más favorable), que son los que tienen las anomalías cromosómicas que se detallan en la diapositiva, solo consideramos administrarles más ciclos de quimioterapia después de que hayan entrado en remisión. A eso le llamamos quimioterapia de consolidación.

En el caso de los pacientes con leucemia mieloide aguda de mayor riesgo (o con un riesgo desfavorable), en vez de la quimioterapia de consolidación, consideramos que probablemente la mejor manera de hacer que permanezcan en remisión es someterlos a un trasplante de células madre, un alotrasplante de células madre.

Pero, además hay un grupo grande de pacientes que figuran en el medio de la tabla de esta diapositiva, un grupo de pacientes con leucemia mieloide aguda de riesgo intermedio. En el caso de esos pacientes, no está claro qué hacer exactamente. En realidad, viene a ser una decisión individual, según el perfil genético del paciente y los riesgos asociados con el trasplante de médula ósea en su caso, si el paciente tendría que someterse a un trasplante de médula ósea o si no recomendaríamos este tratamiento.

Diapositiva 21: Enfoque del tratamiento para la LMA

Entonces, voy a pasar rápidamente al enfoque del tratamiento para la leucemia mieloide aguda que yo empleo. De hecho, con los tratamientos estándares con los que contamos actualmente, es bastante sencillo. Cuando veo a un paciente con leucemia mieloide aguda, decidimos juntos si la quimioterapia de inducción sería útil en su caso.

Si no creemos que la quimioterapia de inducción le sería útil, nos preguntamos si podría beneficiarse con el uso de un agente hipometilante, como la decitabina o la azacitidina; a este tipo de tratamiento le llamo enfoque de dosis bajas. O puede ser que el paciente no quiera que se emplee un enfoque de dosis bajas ni una quimioterapia de inducción, o es una persona de edad muy avanzada, o está muy débil, y por eso solo recibe transfusiones de sangre y plaquetas.

En los pacientes que han recibido una quimioterapia de inducción, el siguiente paso es decidir entre realizar un trasplante de médula ósea o administrar más ciclos de quimioterapia, lo que se llama quimioterapia de consolidación.

Diapositiva 22: Nuevas tendencias en el tratamiento de la LMA

Ahora me gustaría pasar a hablarles sobre algunas tendencias nuevas y muy interesantes para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Las cosas de las que voy a hablarles ahora provienen de ensayos clínicos recientes que se han presentado o que se están realizando actualmente. Pero, tengo muchas esperanzas de que algunos de los tratamientos de los que les voy a hablar se conviertan en los próximos cinco años en opciones que adoptemos para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y mejoren la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad.

Diapositiva 23: Uso de los inhibidores de la FLT-3 en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda

La primera cosa de la que quiero hablarles es de la FLT-3, que es la abreviatura en inglés de la tirosina quinasa 3 tipo Fms. Las mutaciones del gen *FLT-3* se encuentran aproximadamente en 30% de los pacientes con leucemia mieloide aguda. Algo que ocurre cuando los pacientes tienen una mutación del gen *FLT-3* es la formación de blastos anormales en la médula ósea, es decir que empiezan a proliferar blastos que no pueden madurar. Y se presenta una profusión de blastos, incluso tal vez más de lo que se observaría en un caso común de leucemia mieloide aguda.

Por todo esto –y también porque sabemos que este gen está anormalmente mutado en 30% de los pacientes y que esto implica, en general, un pronóstico menos favorable–, durante muchos años, hemos estado tratando de enfocar nuestra atención en el gen *FLT-3*.

Diapositiva 24: Estudio de fase III aleatorizado y doble ciego de la quimioterapia de inducción +/- midostaurina (PKC412) en pacientes de 18-60 años con un diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (LMA) con mutación en FLT3

Este año, en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología (ASH[®], por sus siglas en inglés), se presentó un estudio grande de fase 3 en el que se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir, ya sea quimioterapia de inducción con un bloqueador de la FLT-3 llamado midostaurina, o quimioterapia de inducción con un

placebo. Y esta es la forma en que se montó el estudio. Los doctores Richard Stone y Hartmut Döhner dirigieron el estudio, que fue realizado por uno de los grandes grupos cooperativos de los Estados Unidos, llamado Alianza para Ensayos Clínicos en Oncología.

Diapositiva 25: Esquema

En esta diapositiva pueden ver cómo se montó el estudio. A los pacientes con el diagnóstico de leucemia mieloide aguda, el médico tenía que examinarlos para determinar si tenían una alteración del gen *FLT-3*. A los pacientes que tenían la alteración del gen *FLT-3*, les asignaron de manera aleatoria a recibir o bien la quimioterapia de inducción con el inhibidor de la *FLT-3* o la quimioterapia de inducción con un placebo.

Los pacientes que entraban en remisión podían seguir recibiendo el inhibidor de la *FLT-3*, tanto durante la quimioterapia de consolidación como en la fase de mantenimiento del estudio.

Diapositiva 26: Supervivencia general (criterio principal de valoración): disminución de 23% del riesgo de muerte en el grupo de tratamiento con midostaurina

Los resultados que se presentaron el mes pasado son bastante notables ya que, en el caso de la leucemia mieloide aguda, es la primera vez que se demuestra que un fármaco dirigido, el inhibidor de la *FLT-3* representado por la curva azul en esta diapositiva, mejora la supervivencia general de los pacientes con leucemia mieloide aguda con resultados positivos ante la mutación del *FLT-3*.

Pueden ver que la mejoría de la supervivencia general es pequeña, aproximadamente un 7% a los cinco años. Pero, es real y está presente.

Creo que próximamente se va a presentar la midostaurina a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y, si se consigue la aprobación de la FDA, sospecho que la combinación de quimioterapia de inducción con midostaurina se convertirá en el estándar de atención médica para los pacientes con un diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda con mutación en *FLT-3*.

Diapositiva 27: IDH en la LMA

El siguiente grupo de medicamentos del que quiero hablarles es el de los inhibidores de una mutación en el gen llamado IDH, o isocitrato deshidrogenasa. Yo diría que alrededor del 15% de los pacientes con leucemia mieloide aguda tienen una mutación en el gen llamado IDH. Cuando existe una mutación en este gen, lo que ocurre es que el gen mutado produce un exceso de una sustancia llamada 2-HG (2-hidroxiglutarato). Si se produce un exceso de 2-HG, esta sustancia bloquea la maduración de los blastos para convertirse en neutrófilos normales y sanos que luchan contra las infecciones.

Por lo tanto, la idea es que, si se bloquea al gen IDH mutante, se puede reducir la cantidad de 2-HG y entonces esos blastos podrían prosperar y empezar a madurar para convertirse en neutrófilos.

Diapositiva 28: El jardín y las flores

De modo que, en vez de hacer lo que les dije anteriormente, o sea administrar a los pacientes una quimioterapia que mataría todas las células de la médula ósea, tanto las buenas como las malas, este es un ejemplo de lo que se llama terapia de diferenciación, en la que, en lugar de matar todas las plantas, las hacemos florecer. Teóricamente, el tratamiento transforma las células de leucemia en células normales y sanas.

Diapositiva 29: Diseño del estudio de fase 1/2

Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico sobre un inhibidor de la IDH2 mutante y un inhibidor de la IDH1 mutante. Voy a hablar solo por un momento sobre el estudio de la IDH2.

Se trata de un estudio que empezó siendo de fase 1; este tipo de estudios se llevan a cabo para averiguar cuál es la mejor dosis de un medicamento. En este estudio de fase 1, se administró el medicamento a varios pacientes y se descubrió que la mejor dosis era de 100 miligramos al día.

Luego de que se completara el aumento gradual de la dosis, se inició la ampliación de la dosis en cuatro grupos diferentes de pacientes, los mayores de 60 años de edad, los menores de 60 de edad y los que nunca antes habían recibido tratamiento para la leucemia mieloide aguda. Esa parte del estudio ya se ha completado.

Hemos pasado al ensayo de fase 2 en el que estudian a 125 pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída o resistente al tratamiento con una mutación en el gen *IDH2*, con el fin de averiguar si administrar este medicamento, este comprimido oral, como monofármaco puede ayudar a eliminar la leucemia en estos pacientes.

Diapositiva 30: Respuesta

Estos son los resultados que se presentaron en la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología. Quiero que se fijen en la columna destacada en rojo en la tabla de esta diapositiva, que corresponde a la población de pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída y resistente al tratamiento. Estos son pacientes que no respondieron a ninguna quimioterapia o que tenían leucemia mieloide aguda y luego sufrieron una recaída.

Casi el 40% de los pacientes que recibieron este comprimido oral han entrado en remisión completa o parcial. Yo diría que este es un resultado realmente increíble para una terapia con un solo fármaco en un grupo de pacientes con leucemia mieloide aguda. Actualmente se están desarrollando estudios que combinan este tratamiento con la quimioterapia. La idea de esto es que, si se administra una quimioterapia de inducción junto con este tratamiento a los pacientes que tienen la mutación del *IDH2*, se puede lograr que los resultados sean incluso mejores de lo que serían con la quimioterapia sola.

Diapositiva 31: Actividad antileucémica y tolerabilidad de dosis ≥ 80 mg de ASP2215 en sujetos con leucemia mieloide aguda en recaída o resistente al tratamiento con un resultado positivo para la mutación del gen *FLT3*: resultados

de un estudio de fase 1/2, sin enmascaramiento, de aumento gradual de la dosis/respuesta a la dosis

Otro fármaco que se está desarrollando para dirigirse a la anomalía en el gen *FLT-3*, que mencionamos antes, es un medicamento que anteriormente se conocía como ASP2215 y ahora se conoce con el nombre de gilteritinib. Este es otro medicamento oral que se está evaluando en ensayos clínicos para pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída y resistente al tratamiento, y también en pacientes con la anomalía en el gen *FLT-3*.

Diapositiva 32: Supervivencia general según la respuesta en sujetos con FLT3+ tratados con dosis ≥ 80 mg de gilteritinib

En esta diapositiva se muestran algunos resultados de los pacientes que participaron en este ensayo clínico. Pueden ver, en la curva azul, que hubo un gran grupo de pacientes que entraron en remisión completa. También hubo pacientes que entraron en remisión parcial.

De aquellos pacientes que entraron en remisión completa, la mediana de la duración de la respuesta fue de 111 días, es decir alrededor de tres meses. Y repito, este es un medicamento que se está evaluando en este momento para los pacientes con leucemia mieloide aguda en recaída y resistente al tratamiento con mutación en el gen *FLT-3*. Es interesante que este medicamento, el gilteritinib, es un inhibidor más potente de la mutación *FLT-3* que la midostaurina.

Por lo tanto, es posible imaginar una situación en la que, si se administra gilteritinib junto con la quimioterapia de inducción, en realidad se pueda lograr una supervivencia que exceda lo que se ha observado con la midostaurina y quimioterapia.

Diapositiva 33: SGN-CD33A junto con agentes hipometilantes: un régimen novedoso y bien tolerado con alta tasa de remisión en pacientes con LMA que no son aptos para el tratamiento de primera línea

Los tres medicamentos anteriores son ejemplos de pequeñas moléculas inhibitoras de las mutaciones que se encuentran en los pacientes con leucemia mieloide aguda. Existe otra clase de medicamentos, llamados conjugados anticuerpo-medicamento. Este tipo de medicamentos pretende dirigirse a elementos específicos que sobresalen en la superficie de las células de leucemia. Es decir, es una manera de llevar la quimioterapia directamente a la célula de leucemia en vez de bombear quimioterapia por todo el cuerpo del paciente.

Diapositiva 34: Vadastuximab talirina (SGN-CD33A; 33A): mecanismo de acción propuesto en combinación con un agente hipometilante

Estos medicamentos están diseñados para funcionar de la siguiente manera. Básicamente, tenemos el anticuerpo, que pueden ver en la esquina superior izquierda de la diapositiva. Este anticuerpo ataca a algo llamado CD33, que sobresale en la superficie de muchas células de la leucemia mieloide aguda.

A este anticuerpo se añade un poco de quimioterapia. Cuando se combina el anticuerpo con la quimioterapia, y se administra al paciente, el anticuerpo se dirige directamente a la célula anormal, y llega a ser interiorizado o engullido por la misma. Entonces el

agente quimioterapéutico se separa del anticuerpo y mata a la célula anormal. Una de las preguntas que se hicieron los investigadores fue si la combinación de esta farmacoterapia de anticuerpos junto con una de las terapias de dosis bajas, ya sea de azacitadina o decitabina, mejoraría los resultados de pacientes en comparación con el uso de un agente hipometilante, como la azacitadina o decitabina, administrado solo.

Diapositiva 35: Mejor respuesta clínica por investigador

Al ver los resultados iniciales de este estudio, creo que también es notable que, si se fijan en la esquina inferior derecha de esta tabla, el índice de remisión en 23 pacientes con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada que fueron tratados con esta combinación es del 65% en esta población de pacientes mayores. Este fue un ensayo en general para pacientes mayores. Y ese es un resultado realmente increíble y algo que no esperaríamos ver en pacientes que reciben solamente azacitadina o decitabina.

Diapositiva 36: Estudio de fase 1b de venetoclax (ABT-199/GDC-0199) en combinación con decitabina o azacitidina en el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena aguda que son ≥ 65 años, no han recibido tratamiento previo y no son aptos para recibir el tratamiento estándar de inducción

Finalmente, quiero hablarles sobre otro estudio que ha tenido resultados espectaculares. Se trata de un estudio en el que se usó un medicamento llamado venetoclax, también conocido como ABT-199, en combinación con decitabina o azacitadina, en pacientes con leucemia mieloide aguda que no habían recibido ningún tratamiento previo, que eran mayores de 65 años de edad y que no eran aptos para recibir una quimioterapia de inducción.

Diapositiva 37: Venetoclax: inhibidor selectivo de BCL-2

Este medicamento funciona de la siguiente manera: todos tenemos dentro de nuestras células una sustancia llamada BCL-2 que permite que las células, o específicamente las células de cáncer, en este caso las células de leucemia, sobrevivan. Básicamente, cuando nuestro cuerpo funciona correctamente, tiene la capacidad de notar la presencia de una célula anormal y, cuando el cuerpo piensa que esa célula se va a convertir en un cáncer, activa un interruptor que hace que la célula se autodestruya y muera.

Pero, cuando ese interruptor no funciona bien, pueden imaginar que esa célula se vuelve tan anormal que podría causar cáncer. El interruptor que hace que la célula se autodestruya no funciona, y la célula se convierte en una célula de cáncer hecha y derecha. El interruptor al que me refiero es BCL-2. Por lo tanto, cuando la BCL-2 no está funcionando correctamente, permite que esas células de cáncer sobrevivan. Entonces, la idea es que si uno bloquea la BCL-2, puede restaurar el interruptor que hace que la célula de leucemia, la célula de cáncer, muera y así lograr que el paciente entre en remisión.

Diapositiva 38: Mejores respuestas en todos los pacientes evaluables en todas las cohortes

Bien, si se fijan en la sección inferior derecha de la diapositiva, donde dice 26 y 24, esas son las respuestas de los pacientes que fueron tratados con una combinación de ABT-199, este medicamento venetoclax, junto con la azacitadina o la decitabina. Los números entre paréntesis indican los porcentajes de pacientes que entraron en

remisión.

Pueden ver que la tasa general de remisión con la combinación es del 76%, mientras que la tasa de remisión completa, o la tasa de remisión completa con lo que llamamos recuperación incompleta del conteo de células sanguíneas, es del 71%. Este resultado es muy similar al que habíamos visto con el conjugado anticuerpo-medicamento SMG-101 y uno de los agentes hipometilantes, como se muestra en la diapositiva anterior. Pero, otra vez es mucho mejor que lo que habríamos esperado con el uso de uno de los agentes hipometilantes solo.

Diapositiva 39: El futuro es prometedor

En resumen, cuando pienso en la leucemia mieloide aguda, creo que el futuro es en realidad bastante prometedor. Pienso que estamos entendiendo cada vez más la genética de la leucemia aguda. Entendemos qué causa esta enfermedad y estamos desarrollando terapias orales novedosas, dirigidas, que se toleran bien y que realmente producen tasas de respuesta sorprendentes.

Estamos desarrollando excelentes inhibidores de la FLT-3, y uno de ellos ha mejorado la supervivencia general en un estudio aleatorio de fase 3. También estamos desarrollando excelentes inhibidores de la IDH1 y de la IDH2. Estamos desarrollando el conjugado anticuerpo-medicamento de Seattle Genetics y otros conjugados que llevan la quimioterapia directamente a las células, en lugar de administrar una quimioterapia que se distribuye por todo el cuerpo del paciente. También contamos con el inhibidor de BCL-2, que les mostré anteriormente, que tiene una tasa de respuesta superior al 70% en pacientes mayores recién diagnosticados cuando se combina con uno de los agentes hipometilantes.

Diapositiva 40: Futuros paradigmas para el tratamiento de la LMA recién diagnosticada

En el futuro, creo que nuestros paradigmas de tratamiento van a ser los siguientes. En lugar de simplemente administrar la quimioterapia intensiva de inducción o un agente hipometilante... eso es lo que las letras HMA, las siglas en inglés de agente hipometilante, representan en esta diapositiva... creo que vamos a administrar un fármaco dirigido con la quimioterapia y un agente hipometilante, o tal vez un conjugado medicamento-anticuerpo con la terapia dirigida. En el caso de aquellos pacientes que no pueden tolerar la quimioterapia ni la quimioterapia de inducción, la quimioterapia fuerte, creo que vamos a administrarles solamente fármacos dirigidos. Y, específicamente para aquellos pacientes que son un poco mayores y que solo han recibido atención de apoyo, es decir, atención que no incluye un tratamiento antileucémico activo, creo que esa es una población de pacientes que está realmente lista para recibir estos fármacos dirigidos, porque la mayoría de ellos tienen muy pocos efectos tóxicos. Tienen pocos efectos secundarios. Creemos que este grupo de pacientes mayores o débiles posiblemente obtendrá en realidad muchos beneficios clínicos de estos medicamentos.

Diapositiva 41: ¡Gracias!

Muchas gracias. Con esto concluyo mi presentación.

Diapositiva 42: Sesión de preguntas y respuestas

Moderador:

Muchas gracias, Dr. Stein, por una presentación tan clara e informativa. Ha llegado el momento en nuestro programa de las preguntas y respuestas.

Doctor, tomaremos la primera pregunta, que viene de Brenda. Brenda pregunta: “¿Qué medidas nuevas se están tomando para proteger al corazón de los tratamientos actuales para la leucemia mieloide aguda?”

Dr. Eytan Stein:

Esa es una muy buena pregunta. Es posible que algunos de ustedes sepan que uno de los medicamentos que usamos para la quimioterapia de inducción, la daunorrubicina, pertenece a la clase de medicamentos llamada antraciclinas. Hay otros medicamentos como ese, por ejemplo, la idarrubicina. Además, existe el medicamento que en realidad se usa para el cáncer de seno, llamado doxorubicina, que pertenece a la misma clase de medicamentos. En dosis altas, todos esos medicamentos pueden causar algún daño cardíaco, o puede ser complicado usarlos en un paciente que ha tenido problemas cardíacos previos.

Una de las cosas que hacemos antes de tratar a una persona con leucemia mieloide aguda es anotar cuidadosamente sus antecedentes médicos para asegurarnos de que el paciente no ha tenido problemas cardíacos. En realidad, esto solamente importa si el paciente va a recibir uno de estos medicamentos llamados antraciclinas.

De manera que anotamos cuidadosamente los antecedentes médicos. A veces, sometemos al paciente a algo que se llama ecocardiografía o a una gammagrafía MUGA (también conocida como angiograma con radionúclidos o ventriculografía isotópica) para ver si su corazón bombea con fuerza. En esos casos, cuando todo está bien y el corazón se ve bien, las posibilidades de tener cualquier tipo de problema cardíaco con las antraciclinas es muy, pero muy bajo.

Otra cosa que hacemos, en pacientes que han recibido quimioterapia, digamos para otro tipo de cáncer –por ejemplo una paciente que tuvo cáncer de seno y recibió doxorubicina y, desafortunadamente, ahora tiene leucemia–, es calcular la dosis para asegurarnos de que la cantidad de antraciclina que recibió antes no haya excedido tal cantidad que, si le administramos más, podría posiblemente causar problemas.

Pero, básicamente, creo que la mejor manera de proteger el corazón es evitar el uso de mucha cantidad de antraciclinas, usando algunos de estos medicamentos nuevos que describí en mi presentación.

Moderador:

La siguiente pregunta es de Abraham, y él dice: “Tengo leucemia mieloide aguda y recibí la terapia de inducción que logró que la enfermedad entrara en remisión. Actualmente, estoy en remisión. Los médicos han empezado la fase de consolidación con decitabina y el medicamento dio resultados, pero inhibe los glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Por eso necesité transfusiones”.

“También tengo un cromosoma 20 fragmentado: el brazo largo está roto. Por lo tanto, mi oncólogo decidió suspender la quimioterapia de consolidación y solo realizar seguimientos para ver si ya no estoy en remisión o cuándo sucede esto”.

“Hasta ahora, han pasado seis meses y sigo en remisión. Quiero saber si, a pesar de estar en remisión, debería iniciar una forma nueva de tratamiento”.

Dr. Eytan Stein:

Esa es una buena pregunta, y en realidad lleva a una pregunta más general que es la siguiente: ¿qué podemos hacer para mantener a los pacientes en remisión una vez que han logrado esa remisión inicial con, digamos, la quimioterapia de inducción? La otra cosa es que esa anomalía del cromosoma 20 que usted describe, ocurre y es bastante común en pacientes de cierta edad con leucemia mieloide aguda. ¿Qué edad tiene usted?

Moderador:

Él tiene 76 años.

Dr. Eytan Stein:

Bien. En pacientes que están un poco por arriba de los 70 años y tienen leucemia mieloide aguda... Bien, para hablar en general sobre este concepto de si administrar más tratamiento ayuda o no, desafortunadamente, una de nuestras respuestas es que no estamos seguros. No sabemos si administrar más quimioterapia de consolidación, aparte de lo que un médico inicialmente administraría, en realidad ayuda a evitar la reaparición de la leucemia.

El problema es que, si una persona recibe quimioterapia de consolidación, la decitabina o algo como eso, y sus niveles de células sanguíneas bajan mucho durante este tratamiento, existe la posibilidad de que se produzca una complicación seria mientras que tiene cantidades insuficientes de células sanguíneas.

Es decir, a pesar de que se podría evitar la reaparición de la leucemia... y repito que no contamos con estudios para saber si eso en realidad ayuda o no... es posible que uno acabe con un problema mayor, como un problema de sangrado o una infección grave.

Así que, en general, en el caso de mis pacientes que han logrado la remisión completa, normalmente les administro alguna forma de consolidación que depende del caso individual paciente. Pero, generalmente no le sigo administrando tratamiento. Suelo suspenderlo porque no hay datos de ningún ensayo clínico que indiquen que hay que seguir indefinidamente con el tratamiento en un paciente que ha recibido quimioterapia de inducción y ha entrado en remisión.

La situación es diferente si el paciente ha empezado recibiendo decitabina o un agente hipometilante. En ese caso, existen datos que indican que puede ser útil seguir con esos medicamentos como terapia de mantenimiento. Pero, eso sólo si el tratamiento inicial fue con decitabina o 5-azacitidina, no si el tratamiento inicial fue la quimioterapia de inducción.

Moderador:

La siguiente pregunta es de Kenneth, quien dice: “En agosto, le diagnosticaron leucemia mieloide aguda a mi hija y se ha determinado que ella tiene una anomalía en el cromosoma X, y por eso es probable que no la consideran una candidata apta para recibir ciertas opciones de tratamiento. Ella está en el consultorio del oncólogo en este momento y yo estoy esperando ansioso que me diga si está remisión y si se le puede programar un trasplante de sangre de cordón umbilical, ya que aún no se ha encontrado un donante de médula ósea, o si tiene que procurar participar en un ensayo clínico. ¿Conoce usted alguna otra opción para ella?”

Dr. Eytan Stein:

Depende un poco de los detalles del caso. Voy a hablar otra vez de una manera general y decir que, en un paciente con leucemia mieloide aguda que ha recibido una quimioterapia de inducción inicial y ha entrado en remisión, eso es excelente, y nosotros pensamos en las opciones de las que hablé en esta presentación, que son la quimioterapia de consolidación o el trasplante de médula ósea.

En un paciente que no ha entrado en remisión con el ciclo inicial de quimioterapia de inducción, pensamos en administrarle un segundo ciclo de quimioterapia de inducción. La razón de esto es la siguiente: en el caso de los pacientes con leucemia mieloide aguda que no entraron en remisión, cuando se les administra un segundo ciclo de quimioterapia de inducción, alrededor del 40% de ellos entran en remisión con el segundo ciclo de quimioterapia de inducción, repito, en general.

Cuando los pacientes no entran en remisión después de dos ciclos de quimioterapia de inducción, a eso se le llama fracaso de la inducción primaria. Generalmente, recomiendo que esos pacientes procuren obtener tratamiento en algún tipo de ensayo clínico.

No estoy al tanto de ningún ensayo clínico que sea específico para mutaciones del cromosoma X. Pero, cualquiera de estos otros ensayos clínicos posiblemente puedan ser eficaces, específicamente los de conjugados anticuerpo-medicamento y quizás los del inhibidor de BCL-2, y hay muchos, muchos otros ensayos clínicos. Yo le recomendaría que hablara sobre eso con el médico de su hija y que lo escuche en cuanto a cuál podría ser el mejor procedimiento en su caso.

Moderador:

Doctor, la siguiente pregunta es de John: “Mi pregunta se relaciona con los informes que he visto y leído, principalmente provenientes de la Universidad de Pensilvania, donde están usando las células T con receptores de antígenos quiméricos para el tratamiento de las leucemias. Y sólo estoy tratando de averiguar si alguno de estos tratamientos, que emplean las propias células madre del paciente, están disponibles para la leucemia mieloide aguda”.

Dr. Eytan Stein:

Permítanme describir brevemente que son las células T con receptores de antígenos quiméricos. Después, voy a hablarles sobre su uso en la leucemia mieloide aguda. La persona que llamó se está refiriendo a una tecnología que se está desarrollando tanto

en la Universidad de Pensilvania como en muchos otros centros de los Estados Unidos y Europa, principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Lo que se hace es extraer glóbulos blancos del cuerpo de un paciente, de una manera muy parecida a la donación de sangre, y a partir de esos glóbulos blancos se aísla un subconjunto de los glóbulos blancos, que se llaman células T.

En realidad, en el laboratorio se pueden aislar esas células T y manipularlas para que puedan reconocer a las células de cáncer que están en el cuerpo de ese mismo paciente. Se envían las células T al laboratorio y allí se procede a su manipulación para que reconozcan, por ejemplo, la leucemia linfoblástica aguda. Luego, se devuelven las células al cuerpo del paciente, y esas células que fueron modificadas genéticamente, a las que llamamos células T modificadas por receptores de antígenos quiméricos, van en busca del cáncer. Cuando esto funciona, ellas matan las células de la leucemia linfoblástica aguda.

De manera que la estrategia ha sido, por lo menos en los ensayos clínicos previos, extraordinariamente exitosa en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

En pacientes con leucemia mieloide aguda, creo que aún está en las primeras fases de desarrollo. No estamos 100% seguros de cuán bien vaya a funcionar en pacientes con leucemia mieloide aguda. Una de las razones es que, en la leucemia mieloide aguda, el objetivo de estas células T modificadas genéticamente también se encuentra en las células normales del sistema sanguíneo del paciente.

Así pues, se pueden imaginar que, al reintroducir las células T, a pesar de que podrían matar las células de la leucemia mieloide aguda, también podrían matar las células normales.

Estos son ensayos clínicos que aún están en las primeras fases. Creo que son muy prometedores y estoy esperando impacientemente el poder ver cuáles son los resultados. Pero, no están tan avanzados como los ensayos de las células T con receptores de antígenos quiméricos para la leucemia linfoblástica aguda.

Moderador:

Doctor, tenemos dos preguntas sobre la leucemia promielocítica aguda. Rainbow pregunta: “¿Cuál es la diferencia entre la leucemia mieloide aguda y la leucemia promielocítica aguda? Me diagnosticaron leucemia promielocítica aguda y me dijeron que mis cromosomas 15 y 17 son anormales”.

Además, Lisa pregunta: “En el período de un año de mantenimiento, ¿cuán a menudo ocurre una recaída de la leucemia promielocítica aguda?, y ¿cuál es el protocolo de tratamiento en ese momento?”

Dr. Eytan Stein:

Muy buenas preguntas. La leucemia promielocítica aguda pertenece a un subconjunto de la leucemia mieloide aguda. La anomalía que se encuentra en este tipo de leucemia es la siguiente: en lugar de tener demasiados mieloblastos, la persona en realidad tiene demasiadas células por un impedimento en el siguiente paso en el proceso de

maduración. O sea que no es el mieloblasto el que deja de madurar, sino el promielocito.

Este problema es causado por esta anomalía tan característica que es la translocación que ocurre entre los cromosomas 15 y 17. La buena noticia sobre la leucemia promielocítica aguda es que ha llegado a ser, si no la más curable, uno de los tipos más curables de leucemia aguda que existe. En el caso de la leucemia mieloide aguda, la tasa de curación con los tratamientos modernos es superior al 90%. De manera que una de las diferencias es esa especie de patología que les expliqué.

La segunda diferencia es la manera en que tratamos la leucemia promielocítica aguda, que es totalmente diferente a la que usamos para tratar un caso regular de leucemia mieloide aguda. Eso se debe a que tenemos un par de medicamentos diferentes: uno se llama ácido transretinoico total, o ATRA, un derivado de la vitamina A que es un comprimido, y el otro se llama arsénico. Cuando administramos al paciente estos medicamentos, uno de ellos o la combinación, hace que los promielocitos anómalos maduren y produzcan células sanas y normales.

Se publicó hace poco un ensayo clínico realizado unos años atrás, tal vez hace dos años, en el que se demuestra que, en los pacientes con leucemia promielocítica aguda recién diagnosticada y de bajo riesgo que reciben una combinación de ácido transretinoico total y trióxido de arsénico, las tasas de supervivencia general, es decir las tasas de curación, están bien por arriba del 90%.

Las tasas de recaída en los pacientes que han recibido terapia de mantenimiento son realmente bajas, quiero decir, extraordinariamente bajas. Y en el caso de esos pacientes que, desafortunadamente, podrían recaer, existen buenas opciones de tratamiento de rescate para tratar de que vuelvan a entrar en remisión.

Por lo tanto, puedo decirles que el número de pacientes que personalmente he visto con leucemia promielocítica aguda en recaída y resistente al tratamiento es muy, muy, muy bajo, y los resultados realmente son extraordinarios. Creo que nuestra meta es hacer que con las demás leucemias mieloides agudas logremos resultados tan buenos como los que logramos para la leucemia promielocítica aguda.

Moderador:

La siguiente pregunta es de Celeste. “A mi hijo de 14 años le han diagnosticado leucemia mieloide aguda y dio un resultado positivo en el análisis para el gen *FLT*. Él acaba de terminar el primer ciclo de quimioterapia intravenosa, que consistió en 10 días de citarabina, dos veces al día, además de daunorrubicina, tres veces al día y etopósido durante cinco días. Una vez que terminó todo eso, recibió sorafenib por vía oral durante 18 días; ayer tomó la última dosis. Lo que me preguntaba, al escuchar su presentación, es si en realidad no hay ninguna información sobre la población pediátrica. Él está participando en un ensayo clínico con sorafenib. ¿Cuál es el tratamiento estándar para lo que él tiene, digo, para una persona con leucemia mieloide aguda de su edad y con un resultado positivo para el gen *FLT-3*? ¿Es ese el tratamiento estándar, o hay otros ensayos clínicos?”

Dr. Eytan Stein:

Existen un par de razones por las cuales realmente no les hablé sobre la población pediátrica. Una de ellas es que soy un oncólogo que trata a adultos. Pero, la segunda razón es porque usted tiene razón en cuanto a que los niños menores de 18 años reciben un tratamiento un poco diferente al de los adultos, y una de las razones de esto es que los niños en realidad pueden tolerar más quimioterapia que los adultos.

Usted mencionó que su hijo recibió 10 días de quimioterapia. Eso se debe a que los niños generalmente pueden tolerar la quimioterapia mejor que los adultos. No creo poder decirle con coherencia si ese es el tratamiento estándar para una población pediátrica, pero puedo decirle que sorafenib también es un bloqueador de la FLT-3.

Se realizó un estudio aleatorizado en la población de adultos que se presentó en la gran reunión de los profesionales de la hematología hace dos años, en el cual se demostró que, si se añade sorafenib a la quimioterapia, al menos en esta breve evaluación inicial de los datos, mejora lo que llamamos la supervivencia sin complicaciones. Es decir que evita que el paciente sufra una recaída. Pero, al menos en esta evaluación inicial de los datos, el tratamiento no prolongó la vida de estos pacientes mayores. Dicho esto, creo que se debe, probablemente, a que los datos no se recolectaron por bastante tiempo. El estudio aún no se había desarrollado durante suficiente tiempo. Y creo que, en niños, puede ser muy diferente.

Supongo que, lo que debería informarle es que el sorafenib es un bloqueador de la FLT-3. Y sin saber mucho sobre el caso, creo que tendría sentido usar sorafenib en un paciente con una anomalía del gen *FLT-3*.

Moderador:

Gracias, Celeste. La siguiente pregunta es de Rishi: “¿Cómo afecta la medicación para la leucemia mieloide la fertilidad, especialmente en hombres?”

Dr. Eytan Stein:

Esa es una buena pregunta. Depende del medicamento y de la cantidad de medicamento que la persona reciba. En general, ciertamente no recomendamos que los hombres engendren un hijo durante la quimioterapia porque no conocemos los efectos de esta sobre los espermatozoides.

Además, en mi experiencia, si tengo un paciente con un diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda al cual estoy pensando recomendar la quimioterapia de inducción, y él quiere tener hijos, normalmente le aconsejo almacenar semen en un banco de esperma antes de recibir la quimioterapia de inducción.

Dicho esto, he visto muchos casos en que los pacientes han recibido quimioterapia de inducción y luego han tenido hijos a la antigua usanza. Y no es raro que un paciente vuelva y me diga: “No creí poder dejar embarazada a alguien y ahora, mi esposa y yo vamos a tener un bebé”.

Así que, ciertamente es posible que un hombre conserve su fertilidad incluso después de recibir quimioterapia. Y la óptima manera de averiguarlo, después de que una

persona ha recibido quimioterapia, si no ha almacenado semen, es acudir a un urólogo. El urólogo puede decirle bastante rápido si será capaz de tener hijos o cuáles son sus posibilidades de lograrlo.

Moderador:

Gracias. La siguiente pregunta es de Michael, él dice: "Sí, quiero saber qué significa la presencia de un cromosoma 16 invertido, que es lo que yo tengo".

Dr. Eytan Stein:

Bien, la inversión 16 es uno de los marcadores pronósticos que indican lo que llamamos riesgo bueno o favorable en los pacientes con leucemia mieloide aguda. Eso significa que nosotros creemos que muchos pacientes con la inversión 16 se pueden curar con quimioterapia sola y no necesitan someterse a un trasplante de médula ósea. Hay algunas advertencias al respecto que están más allá de esta llamada telefónica. Pero, en general, ese sería el enfoque.

La otra cosa positiva en cuanto a tener una inversión 16 es que, incluso en aquellos pacientes con la inversión 16 que sufren una recaída, generalmente es más fácil hacer que vuelvan a entrar en remisión, de manera que, en el momento de la segunda remisión, pueden recibir un trasplante de médula ósea.

En general, pensamos en la inversión 16 como un tipo de anomalía que llamamos sensible a la quimioterapia, y que los pacientes con la inversión 16 tienen un pronóstico muy favorable.

Moderador:

Gracias, doctor. La última pregunta nos llega de Julie. Ella dice que a su esposo le diagnosticaron leucemia mieloide aguda y él recibió su último tratamiento para la quimioterapia de consolidación el 16 de diciembre de 2012. Ahora que ha estado en remisión por más de tres años, ¿cuál es el riesgo de recaída?, y ¿cuán a menudo debería evaluarlo su hematólogo?

Dr. Eytan Stein:

Solamente puedo hablar de algunos datos y decirle lo que yo hago. En nuestra reunión anual importante, de la que sigo hablando, la reunión anual de la Sociedad Estadounidense de Hematología, hace unos tres años, hubo una presentación sobre un ensayo en el cual un investigador estudió a cientos de pacientes con leucemia mieloide aguda. Y en general, si una persona llega a los tres años sin sufrir una recaída, las posibilidades de recaída son muy, muy pequeñas.

Yo sé que en cuanto al cáncer, a menudo hablamos de cinco años, pero creo que en el caso de la leucemia mieloide aguda, si uno llega a los tres años, sus posibilidades de recaída son realmente muy bajas. Y a los cinco años, las posibilidades de recaída son aún menores. Yo diría que, en general, a los tres años las posibilidades de recaída son bien bajas.

Lo que típicamente hago en el caso de los pacientes que ya llevan tres años y no han presentado ningún indicio de recaída es indicarles que se hagan una prueba de conteo

de células sanguíneas cada tres a seis meses. Y tal vez los vería cada seis meses a un año.

A medida que se acercaran a los cinco años, prolongaría el período de tiempo entre las consultas y los conteos de células sanguíneas a alrededor de seis meses a un año. Pero, yo creo que realmente el único seguimiento que se debe hacer en general a un paciente que lleva tres años sin recaída es evaluar los conteos de células sanguíneas, porque realmente uno de los primeros indicios de que algo podría estar yendo mal es que los conteos sean anormales.

Diapositiva 43: Recursos para tomar decisiones informadas sobre el tratamiento

Moderador:

Bien, gracias por todas sus preguntas. Y muchas gracias, Dr. Stein, por su continua dedicación a los pacientes con leucemia mieloide aguda.

Esperamos que esta información los ayude, a ustedes y a sus familias, en los próximos pasos. 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 (914-821-8811 para llamadas internacionales), de 9 a.m. a 9 p.m. hora del Este, o comuníquese con nosotros por correo electrónico al infocenter@LLS.org.

Los Especialistas en Información están disponibles para responder a sus preguntas sobre los tratamientos, incluidos en los ensayos clínicos, o para responder a otras preguntas que pudiera tener sobre los servicios de apoyo.

Dr. Stein, gracias nuevamente por brindarnos su tiempo. En nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, gracias a todos por participar con nosotros en este programa.