

No. 17-S de una serie que ofrece la información más reciente para pacientes, sus cuidadores y los profesionales médicos

Puntos clave

- La leucemia mielomonocítica crónica y la leucemia mielomonocítica juvenil (CMML y JMML, por sus siglas en inglés) son tipos de cáncer de la sangre poco comunes. Son parecidos, ya que en ambos hay mutaciones (cambios en el ADN celular) que provocan un aumento de la cantidad de un tipo de glóbulo blanco denominado “monocito”. La diferencia principal es que el primer tipo se presenta en adultos y el segundo, en bebés y niños pequeños.
- Entre los síntomas comunes de la leucemia mielomonocítica crónica se incluyen debilidad, fatiga, infecciones, aparición inexplicable de moretones y agrandamiento del hígado y del bazo.
- En la última década, los científicos han logrado comprender mejor las características genéticas asociadas a la leucemia mielomonocítica crónica. Alrededor del 20 al 30 por ciento de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica tienen anomalías cromosómicas. Además, aproximadamente el 90 por ciento de los pacientes con la enfermedad tienen una o más mutaciones en el ADN que ocurrieron después de la concepción (denominadas mutaciones somáticas).
- A la mayoría de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica se los trata con farmacoterapia. El alotrasplante de células madre es una posible opción curativa en algunos casos.
- La leucemia mielomonocítica juvenil generalmente se diagnostica en bebés y niños menores de 4 años. Entre los síntomas comunes de dicha enfermedad se incluyen palidez, inapetencia, falta de aliento, sarpullido, agrandamiento del abdomen y dolor en los huesos.
- El único tratamiento posiblemente curativo para la leucemia mielomonocítica juvenil es un alotrasplante de células madre. En los pacientes con ciertas mutaciones génicas la enfermedad puede resolverse espontáneamente, pero esto es difícil de predecir.
- Hay ensayos clínicos en los que se están evaluando nuevos tratamientos para la leucemia mielomonocítica crónica y la leucemia mielomonocítica juvenil, entre ellos, enfoques en los que las terapias se dirigen a mutaciones cromosómicas y del ADN.

Introducción

La leucemia mielomonocítica crónica y la leucemia mielomonocítica juvenil (CMML y JMML, por sus siglas en inglés) son tipos de cáncer de la sangre poco comunes. Ambos tienen características que se solapan con las de otros dos tipos de cáncer de la sangre: los síndromes mielodisplásicos y las neoplasias mieloproliferativas (MDS y MPN, por sus siglas en inglés). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a la leucemia mielomonocítica crónica y a la leucemia mielomonocítica juvenil como “neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas”.

Los síndromes mielodisplásicos son un grupo de enfermedades en las que las células sanguíneas inmaduras de la médula ósea no maduran para transformarse en células sanguíneas sanas. Dichas células tampoco tienen el aspecto de células sanas ni funcionan como tales. Las neoplasias mieloproliferativas son tipos de cáncer de la sangre que se presentan cuando la médula ósea produce un exceso de glóbulos rojos, plaquetas o ciertos tipos de glóbulos blancos. Tanto en el tipo crónico como en el tipo juvenil de la leucemia mielomonocítica, el componente clínico asociado a las neoplasias mieloproliferativas más a menudo se manifiesta como un aumento de la cantidad de monocitos (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre.

Los grandes avances científicos de la década pasada han permitido a los investigadores comprender mejor las anomalías citogenéticas y moleculares que causan estas enfermedades. Se espera que esto dé lugar al desarrollo de nuevos y mejores tratamientos terapéuticos.

Esta hoja informativa ofrece información adicional sobre el diagnóstico, los tratamientos y los resultados previstos de los mismos, los ensayos clínicos y los recursos de apoyo disponibles para pacientes con leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mielomonocítica juvenil.

Esta publicación fue apoyada por:

 TAIHO ONCOLOGY

Leucemia mielomonocítica crónica

La leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés) comienza cuando una célula madre de la médula ósea sufre una mutación. Esto ocasiona una producción anormal y excesiva de células blásticas y de monocitos (un tipo de glóbulo blanco) inmaduros que desplazan a las demás células sanguíneas. Las células blásticas (o blastos) nunca maduran completamente para convertirse en monocitos normales, por lo que no pueden llevar a cabo sus funciones normales. Con el tiempo, los monocitos anormales se acumulan en la médula ósea y en otros órganos e interfieren con la producción normal de otros tipos de células sanguíneas, entre ellos, glóbulos rojos (que transportan oxígeno a todos los tejidos del cuerpo) y plaquetas (que forman coágulos para ayudar a detener el sangrado tras una lesión).

Los monocitos representan alrededor del 5 al 10 por ciento de las células en la sangre humana normal. Estas células y otro tipo de glóbulos blancos, denominados “neutrófilos”, son los dos tipos principales de células que ingieren y matan microbios en la sangre. Cuando los monocitos salen de la sangre y entran en el tejido, se convierten en macrófagos. Los macrófagos son los “monocitos en acción”: pueden combatir infecciones en los tejidos, ingerir células muertas y ayudar a otras células, tales como los linfocitos, a llevar a cabo sus funciones inmunitarias.

Subtipos. En la mayoría de las personas sanas, no hay blastos en la sangre y menos del 5 por ciento de las células de la médula ósea son blastos. La OMS clasifica a la leucemia mielomonocítica crónica en los tres subtipos que se citan a continuación, en función del porcentaje de células blásticas presentes en la sangre y en la médula ósea.

CMML-0: los blastos constituyen menos del 2 por ciento de las células de la sangre circulante y menos del 5 por ciento de las de la médula ósea.

CMML-1: del 2 al 4 por ciento de las células de la sangre circulante, y del 5 al 9 por ciento de las de la médula ósea, son blastos.

CMML-2: del 5 al 19 por ciento de las células del torrente sanguíneo, así como del 10 al 19 por ciento de las de la médula ósea, son blastos, y/o se observa la presencia de bastones de Auer (inclusiones celulares en forma de varillas que se observan en las células blásticas de ciertos pacientes con leucemia).

Además, según el conteo de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés), la leucemia mielomonocítica crónica puede clasificarse en dos subtipos:

- El subtipo mielodisplásico (MD-CMML, por sus siglas en inglés), que se define en función de un conteo de glóbulos blancos menor que $13 \times 10^9/L$
- El subtipo mieloproliferativo (MP-CMML, por sus siglas en inglés), que se define en función de un conteo de glóbulos blancos igual o mayor que $13 \times 10^9/L$

Estos subtipos afectan a los pacientes de maneras distintas. Los pacientes con el subtipo mielodisplásico presentan complicaciones parecidas a las de aquellos que padecen síndromes mielodisplásicos. En el caso del subtipo mieloproliferativo, los pacientes suelen presentar agrandamiento de los órganos. Además, el subtipo mieloproliferativo está asociado a tasas mayores de mortalidad y morbilidad, y conlleva un riesgo mayor de progresión a leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés). Vea la sección titulada *Signos y síntomas de la leucemia mielomonocítica crónica* a continuación para obtener más información.

Incidencia de la leucemia mielomonocítica crónica

En los Estados Unidos, la leucemia mielomonocítica crónica afecta a 4 de cada millón de personas al año, aproximadamente. Se estima que hay unos 1,100 casos nuevos por año. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de aproximadamente 72 años. El noventa por ciento de los pacientes son mayores de 60 años al momento del diagnóstico. Hay aproximadamente el doble de pacientes masculinos que femeninos con leucemia mielomonocítica crónica. La enfermedad es poco frecuente en niños.

Signos y síntomas de la leucemia mielomonocítica crónica

Los signos y síntomas varían de un paciente a otro y dependen del tipo de leucemia mielomonocítica crónica. Aquellos con un subtipo mielodisplásico (MD-CMML, por sus siglas en inglés) suelen presentar deficiencias de células sanguíneas. Entre los signos y síntomas pueden incluirse:

- Debilidad y fatiga debido a la anemia (una afección en la que la sangre carece de una cantidad adecuada

de glóbulos rojos sanos para transportar suficiente oxígeno a todo el cuerpo)

- Petequias (puntos rojos en la piel, del tamaño de una cabeza de alfiler), moretones y sangrados debido a la trombocitopenia (deficiencia de plaquetas)
- Infecciones recurrentes debido a la leucopenia (una cantidad menor de lo normal de glóbulos blancos)

Los pacientes con un subtipo mieloproliferativo (MP-CMML, por sus siglas en inglés) suelen presentar niveles altos de células sanguíneas. Entre los signos y síntomas pueden incluirse:

- Agrandamiento del bazo y del hígado
- Sensación de saciedad debajo de las costillas debido al agrandamiento del bazo
- Fatiga
- Sudores nocturnos excesivos
- Dolor en los huesos
- Pérdida de peso

Diagnóstico de la leucemia mielomonocítica crónica

Los pacientes que en última instancia reciben un diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica tal vez inicialmente busquen obtener atención médica debido a síntomas como debilidad física, infecciones o sangrados sin explicación. Normalmente no se puede confirmar el diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica con un solo resultado de una prueba de laboratorio que muestra niveles anormales de células sanguíneas. El diagnóstico solo puede confirmarse después de realizar un seguimiento del paciente por un tiempo y tras repetir las pruebas de laboratorio en las que se evalúan los resultados para descartar otras formas de síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas. Los hallazgos de un frotis de sangre y de una aspiración y biopsia de médula ósea se exigen para lograr un diagnóstico de la leucemia mielomonocítica crónica. Esta es una enfermedad difícil de diagnosticar. Varias mutaciones que se han observado en la leucemia mielomonocítica crónica también se presentan en otras enfermedades (síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas, leucemia mieloide aguda). Si hay incertidumbre en cuanto al diagnóstico, es importante pensar en la posibilidad de obtener una segunda opinión.

El hematólogo-oncólogo buscará indicios de la enfermedad en función de los siguientes criterios:

- Una cantidad continuamente elevada de monocitos en la sangre (mayor o igual que $1 \times 10^9/L$ de sangre, lo cual es equivalente a un conteo mayor o igual que 1,000 monocitos por microlitro [$1,000/\mu l$] de sangre). Los monocitos deben constituir el 10 por ciento o más del total de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) presentes en la sangre.
- Ausencia de indicios de la presencia del cromosoma Philadelphia, que se observa en una enfermedad similar conocida como leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés). Esto se puede determinar con base en una prueba de sangre realizada para buscar una anomalía determinada, que se denomina gen de fusión *BCR/ABL*.
- Una cantidad elevada de eosinófilos (un tipo de glóbulo blanco) es infrecuente en la leucemia mielomonocítica crónica. Si el conteo de eosinófilos es alto, no debería haber indicios de reordenaciones de *PDGFRA*, *PDGFRB* ni *FGFR1*, ni tampoco de la presencia del gen de fusión *PCM1-JAK2*.
- Un nivel de blastos en la sangre y la médula ósea que sea menor que el 20 por ciento. Entre los blastos se incluyen mieloblastos, monoblastos y promonocitos (tipos de glóbulos blancos inmaduros).
- Anomalías en uno o más tipos de células precursoras que se convierten en glóbulos rojos, ciertos tipos de glóbulos blancos o plaquetas; estas anomalías se denominan “displasias”, lo que implica un crecimiento anormal de las células.
 - Si la displasia es inexistente o mínima, aún podría indicarse un diagnóstico de leucemia mielomonocítica crónica si se detecta una anomalía (mutación) molecular o citogenética clonal que afecta a los genes *ASXL1*, *TET2*, *SRSF2* y *SETBP1*; o si hay monocitosis (un aumento de la cantidad de monocitos circulantes en la sangre) en forma persistente durante al menos 3 meses, sin indicios de otras causas de monocitosis.

Anomalías citogenéticas y moleculares. El término “anomalías citogenéticas” se refiere a cambios anormales que se presentan en los cromosomas, entre los que pueden incluirse rupturas, pérdidas, reordenaciones o cromosomas adicionales. Aproximadamente del 20 al 30 por ciento de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica tienen anomalías cromosómicas.

Algunas de ellas afectan el pronóstico, como se indica a continuación. Las anomalías más comunes son:

- Trisomía 8, o sea la presencia de una copia adicional del cromosoma 8; esto está asociado a un pronóstico desfavorable
- -Y, o sea la pérdida del cromosoma Y
- Monosomía 7, o sea la ausencia de un miembro de un par de cromosomas, en este caso, una copia del cromosoma 7; esto está asociado a un pronóstico desfavorable
- Del(7q), o sea la pérdida del brazo largo del cromosoma 7; esto está asociado a un pronóstico desfavorable
- Trisomía 21, o sea la presencia de una copia adicional del cromosoma 21
- Cariotipo complejo, o sea la presencia de 3 o más anomalías cromosómicas; esto está asociado a un pronóstico desfavorable

El término “anomalías moleculares” se refiere a cambios anormales en los genes, que se denominan mutaciones génicas. A las mutaciones que se adquieren a lo largo de la vida y que no se heredan se las denomina mutaciones somáticas. En la leucemia mielomonocítica crónica, casi el 90 por ciento de los pacientes presentan una o más mutaciones somáticas. En la **Tabla 1** de la siguiente columna se enumeran las mutaciones génicas más frecuentes en la leucemia mielomonocítica crónica y sus respectivas frecuencias.

Las mutaciones de *SF3B1* y *DNMT3A* generalmente se presentan en el subtipo mielodisplásico de la leucemia mielomonocítica crónica (MD-CMML, por sus siglas en inglés), mientras que las mutaciones que afectan la vía de señalización RAS y los genes *RUNX1* y *EZH2* son más comunes en el subtipo mieloproliferativo (MP-CMML, por sus siglas en inglés).

Las mutaciones de *ASXL1* están asociadas a un pronóstico desfavorable. Las mutaciones de *NPM1* están asociadas a una mayor tendencia de progresión a leucemia mieloide aguda y a un pronóstico más desfavorable, lo cual indica la necesidad de un tratamiento intensivo.

Visite www.LLS.org/materiales para pedir o descargar una copia gratuita de la publicación titulada *La genética*.

Tabla 1. Frecuencia de mutaciones génicas en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica

Gen	Frecuencia de mutación
<i>ASXL1</i> ^a	40%
<i>EZH2</i>	5%
<i>TET2</i> ^b	60%
<i>DNMT3A</i> ^a	5%
<i>IDH1</i>	1%
<i>IDH2</i>	Del 5% al 10%
<i>JAK2</i>	Del 5% al 10%
<i>CBL</i>	15%
<i>NRAS</i> ^a	15%
<i>KRAS</i>	10%
<i>PTPN11</i>	5%
<i>FLT3</i>	< 5%
<i>SRSF2</i>	50%
<i>SF3B1</i>	Del 5% al 10%
<i>U2AF1</i>	Del 5% al 10%
<i>ZRSR2</i>	5%
<i>RUNX1</i> ^a	15%
<i>SETBP1</i> ^a	15%
<i>TP53</i>	1%
<i>PHF6</i>	5%

Tabla adaptada a partir de Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95:97-115.

^aRepresenta mutaciones génicas que, según los hallazgos de varios estudios, están asociadas a un pronóstico desfavorable.

^bLa mutación de *TET2* en ausencia de la de *ASXL1* está asociada a un pronóstico favorable.

Tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica

Antes de que empiece el tratamiento, usted y su médico hablarán acerca de sus opciones de tratamiento. Una opción puede ser la de participar en un ensayo clínico. Como todas las opciones de tratamiento, los ensayos clínicos tienen posibles riesgos y beneficios. Al tomar en consideración todas sus opciones de tratamiento, incluyendo los ensayos clínicos, estará participando activamente en esta importante decisión.

En el caso de la mayoría de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica, la enfermedad se puede tratar, pero no curar, con las terapias actualmente disponibles. Se recomienda que los pacientes:

- Procuren que su tratamiento esté a cargo de un hematólogo-oncólogo que tenga experiencia en el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica, o de un hematólogo-oncólogo que trabaje en consulta con un centro oncológico
- Hablen con su hematólogo-oncólogo acerca del tratamiento más adecuado para su situación específica

El tipo de tratamiento depende de varios factores particulares del paciente, entre ellos:

- La naturaleza y la extensión de los síntomas
- La necesidad de lograr el control de la enfermedad rápidamente
- Si el paciente es un candidato a un trasplante de células madre
- El estado de salud general y la calidad de vida

Modelos pronósticos. Se han desarrollado varios sistemas de puntuación pronóstica para el uso en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica. Sin embargo, existen variaciones importantes entre estos modelos porque cada uno de ellos incluye restricciones distintas. Esto crea un problema para el hematólogo-oncólogo en cuanto al tratamiento de los pacientes, ya que las recomendaciones de tratamiento a menudo se realizan en función de la evaluación de riesgo.

Los modelos pronósticos más recientes toman en cuenta las mutaciones génicas para mejorar su valor predictivo. El Grupo de Trabajo Internacional (IWG, por sus siglas en inglés) especializado en síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas se esfuerza actualmente en integrar parámetros clínicos y genéticos para desarrollar un sistema pronóstico más uniforme.

Farmacoterapia para la leucemia mielomonocítica crónica. No existe un tratamiento estándar para la leucemia mielomonocítica crónica. Hay tres tratamientos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) para su uso en pacientes con dicha enfermedad, entre ellos:

- La **azacitidina (Vidaza®)**, un agente hipometilante, que se administra por infusión intravenosa (IV) o por inyección subcutánea
- La **decitabina (Dacogen®)**, un agente hipometilante, que se administra por infusión intravenosa
- Una combinación de **decitabina y cedazuridina (Inqovi®)**, un nucleósido que actúa como inhibidor metabólico y un inhibidor de la citidina deaminasa, que se administra por vía oral

Los agentes hipometilantes afectan los mecanismos de control de los genes. También ayudan a prevenir que las células anormales de la médula ósea se dividan para formar nuevas células y aumentan su susceptibilidad a la muerte. Las investigaciones han demostrado que estos fármacos son eficaces en algunos pacientes con leucemia mielomonocítica crónica; sin embargo, las tasas de respuesta suelen ser bajas o no son duraderas, especialmente en el subtipo mieloproliferativo de la enfermedad (MP-CMML, por sus siglas en inglés).

Las nuevas terapias dirigidas para la leucemia mielomonocítica crónica, que tratan selectivamente las características genéticas subyacentes de la enfermedad, están en fase de estudio en ensayos clínicos (vea la sección titulada *Tratamientos en fase de investigación* a partir de la página 6).

Entre los enfoques de tratamiento actuales también se incluyen terapias que tratan selectivamente los síntomas específicos de la leucemia mielomonocítica crónica, tales como niveles bajos de células sanguíneas, agrandamiento del bazo e infecciones. Existen medidas y terapias de apoyo (paliativas) que pueden hacer que los pacientes se sientan más cómodos, entre ellas, la realización de transfusiones de sangre y el uso de factores de crecimiento de células sanguíneas y de antibióticos.

Puede consultar individualmente con un enfermero orientador de LLS que se especializa en ensayos clínicos, quien le brindará asistencia personalmente durante todo el proceso relacionado con la participación en un ensayo clínico. Los enfermeros orientadores para ensayos clínicos son enfermeros

titulados que cuentan con experiencia en los tipos de cáncer de la sangre. **Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.**

Trasplantes de células madre para la leucemia mielomonocítica crónica. El alotrasplante de células madre se usa para el tratamiento de algunos pacientes con leucemia mielomonocítica crónica. En el alotrasplante se emplean las células madre de un donante sano para reemplazar las células madre dañadas del paciente. Antes del trasplante, se administran dosis altas de quimioterapia para crear espacio en la médula ósea para las células del donante. El alotrasplante se realiza con el objetivo de implantarle a la médula ósea del paciente células madre nuevas que sustituyen a las que fueron destruidas por la quimioterapia. Debido al mayor uso de regímenes de acondicionamiento con menores dosis de medicamentos y el uso de fuentes alternativas de células madre donadas, tales como sangre de cordón umbilical y donantes haplo idénticos, el trasplante de células madre es una opción de tratamiento cada vez más viable para pacientes mayores con leucemia mielomonocítica crónica.

El alotrasplante de células madre es la única opción curativa para los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica. La causa principal del fracaso de este enfoque de tratamiento tras el trasplante es la recaída de la enfermedad. Además, algunos pacientes presentan de forma crónica una complicación, denominada enfermedad injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), que puede disminuir su calidad de vida. Actualmente, no hay un consenso entre los médicos en cuanto al momento ideal para realizar el alotrasplante de células madre en los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica; este asunto se está evaluando en ensayos clínicos. Vea la sección titulada *Tratamientos en fase de investigación* a continuación para obtener más información.

Si desea informarse más, visite www.LLS.org/materiales para pedir o descargar las publicaciones tituladas *Enfermedad injerto contra huésped y Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Tratamientos en fase de investigación

Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, denominados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Los ensayos clínicos son concebidos y evaluados cuidadosamente por profesionales clínicos expertos, investigadores y defensores de pacientes para garantizar su seguridad y exactitud científica. La

participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado tal vez ofrezca la mejor opción de tratamiento disponible y debería considerarse cada vez que se hable sobre el tratamiento con el médico. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy en día. Los pacientes que están interesados en participar en un ensayo clínico para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica deberían hablar con el hematólogo-oncólogo para determinar si esta sería una opción adecuada en su caso.

Cuando hable con el hematólogo-oncólogo sobre un ensayo clínico como posible opción de tratamiento, puede ser útil:

- Tener una lista de preguntas referidas a los riesgos en comparación con los beneficios de esta clase de ensayo clínico (visite www.LLS.org/preguntas para obtener guías con preguntas que puede hacer)
- Pedir a un familiar, amigo u otra persona que lo acompañe para prestarle apoyo y tomar notas

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles al (800) 955-4572, ofrecen orientación a los pacientes para ayudarlos a consultar con sus médicos a fin de determinar si hay un ensayo clínico específico que sea una opción adecuada de tratamiento en su caso. LLS ofrece ayuda a los pacientes y sus cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo.

Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información. Además, visite www.LLS.org/materiales para consultar la publicación titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*.

A continuación, se enumeran algunos ejemplos de las terapias actualmente en fase de estudio para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica.

- **ESTUDIO ABNL-MARRO.** Este estudio es una iniciativa del Grupo de Trabajo Internacional (IWG, por sus siglas en inglés) especializado en síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas y del centro médico de la Universidad Vanderbilt. Esta colaboración internacional es responsable de un estudio en el que se inscribirán pacientes con síndromes mixtos mielodisplásicos/mieloproliferativos

(entre ellos, la leucemia mielomonocítica crónica) en los Estados Unidos y en varios países europeos. El estudio está diseñado para permitir la introducción de nuevas combinaciones de medicamentos y terapias en los diferentes centros clínicos participantes. Los investigadores también buscan evaluar la biología y patología de la enfermedad para identificar posibles marcadores de pronóstico y de respuesta al tratamiento.

- **Anticuerpos monoclonales.** Estos agentes inmunoterapéuticos son proteínas sintéticas (producidas en el laboratorio) que pueden unirse a sustancias presentes en el cuerpo, entre ellas, las células cancerosas. Los mismos pueden administrarse por sí solos, en combinación con un medicamento quimioterapéutico o una toxina, o unidos a una toxina para matar las células malignas. Entre los ejemplos se incluyen **lenzilumab™**, un anticuerpo monoclonal que se dirige al GM-CSF— una citocina (sustancia química) a la cual las células leucémicas son hipersensibles— y **tagraxofusp (Elzonris®)**, un anticuerpo contra CD123 conjugado con una toxina diftérica.
- **Inhibidores de las quinasas de Janus 2 (JAK2, en inglés).** El gen *JAK2* produce un receptor (una proteína) que envía señales a las células para promover su crecimiento. Esta proteína ayuda a controlar la cantidad de células sanguíneas que se producen en la médula ósea. Se encuentran formas mutadas de este gen en alrededor del 10 por ciento de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica; no obstante, se piensa que la proteína se activa independientemente de la presencia de una mutación. Los inhibidores de las quinasas de Janus 2 se dirigen a la activación anormal de la proteína en las células cancerosas. El **ruxolitinib (Jakafi®)** y el **pacritinib** son dos ejemplos de inhibidores de JAK2 que están en fase de estudio en ensayos clínicos para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica.
- **Agentes hipometilantes (HMA, por sus siglas en inglés).** Estos medicamentos impiden que las células produzcan ADN, por lo que inhiben la división celular y hacen que las células cancerosas sean más susceptibles a la muerte. La **decitabina (Dacogen®)** y la **azacitidina (Vidaza®)** son dos agentes hipometilantes que se están estudiando para su uso, en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica

crónica. El agente hipometilante de segunda generación **guadecitabina** está en fase de estudio para pacientes con síndromes mielodisplásicos y leucemia mielomonocítica crónica que no han presentado una respuesta al tratamiento o han sufrido una recaída.

- **Alotrasplante de células madre con acondicionamiento de intensidad reducida (también denominado alotrasplante no mieloablato de células madre).** Este tratamiento puede resultar eficaz para los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica que no responden a la farmacoterapia y no se consideran candidatos al alotrasplante debido a su edad avanzada u otros riesgos de salud. Durante el acondicionamiento para un trasplante de intensidad reducida, los pacientes reciben dosis menores de quimioterapia y/o radioterapia que las que normalmente se administran a los pacientes antes de un trasplante de células madre de tipo estándar. Hay ensayos clínicos en curso para evaluar este tipo de trasplante y determinar su eficacia en pacientes con leucemia mielomonocítica crónica.

Resultados de los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica

Se recomienda que todos los pacientes consulten con el hematólogo-oncólogo sobre la información relativa a la supervivencia. Tenga en cuenta que los datos sobre resultados pueden mostrar cómo han respondido al tratamiento grupos de pacientes con leucemia mielomonocítica crónica en el pasado, pero no pueden predecir cómo responderá una persona en particular.

Desafortunadamente, las remisiones duraderas no son comunes. El tiempo previsto de supervivencia varía de unos pocos meses a unos pocos años tras el inicio del tratamiento, según una variedad de factores de riesgo, entre ellos, el porcentaje de blastos en la sangre y médula ósea, el nivel de glóbulos blancos y la presencia de ciertas mutaciones génicas.

La enfermedad progresa a leucemia mieloide aguda (AML, por sus siglas en inglés) en aproximadamente del 15 al 30 por ciento de los pacientes en un lapso de 3 a 5 años. Los pacientes con el subtipo mieloproliferativo de la enfermedad (MP-CMML, por sus siglas en inglés) suelen correr un mayor riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda.

Leucemia mielomonocítica juvenil

La leucemia mielomonocítica juvenil (JMML, por sus siglas en inglés) es un tipo de cáncer de la sangre poco común que se presenta con mayor frecuencia en bebés y niños pequeños. En cierto modo es similar a la leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés); en ambas enfermedades, las mutaciones (cambios) en el ADN tienen lugar en una célula progenitora inmadura, lo cual provoca la producción de una cantidad elevada de los glóbulos blancos denominados “monocitos”.

La leucemia mielomonocítica juvenil se inicia en la médula ósea cuando una célula madre adquiere mutaciones que provocan la producción excesiva de monocitos. Estas células proliferantes de origen mielóide se acumulan en la médula ósea y otros órganos, entre ellos, el bazo, el hígado e incluso los pulmones y la piel. Cuando el bazo se agranda, a veces de manera considerable, hay menos espacio para otros órganos en el abdomen y el pecho, lo cual causa molestias. Las células leucémicas pueden infiltrar los pulmones y causar problemas respiratorios. La producción en exceso de glóbulos blancos casi siempre da lugar a una menor producción de glóbulos rojos y plaquetas, lo cual provoca una disminución de energía y un aumento del riesgo de sangrados y la aparición de moretones.

Los monocitos representan entre el 5 y el 10 por ciento de las células en la sangre humana normal. Estas células y otro tipo de glóbulos blancos, denominados “neutrófilos”, son los dos tipos principales de células que ingieren y matan microbios en la sangre. Cuando los monocitos salen de la sangre y entran en el tejido, se convierten en macrófagos. Los macrófagos son los “monocitos en acción”: pueden combatir infecciones en los tejidos, ingerir células muertas y ayudar a otras células, tales como los linfocitos, a llevar a cabo sus funciones inmunitarias. A menudo, la cantidad de monocitos aumenta radicalmente en los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil, pero muchos de ellos no son funcionales. Los pacientes suelen tener infecciones virales o bacterianas al momento de diagnóstico porque sus glóbulos blancos, a pesar de estar presentes en exceso, no funcionan adecuadamente.

Se han usado otros nombres a lo largo del tiempo para denominar a la leucemia mielomonocítica juvenil, entre ellos, leucemia mielóide crónica juvenil,

leucemia mielomonocítica crónica infantil, leucemia mielomonocítica “crónica y subaguda” y síndrome de monosomía 7 infantil.

Incidencia de la leucemia mielomonocítica juvenil

La leucemia mielomonocítica juvenil representa aproximadamente del 1 al 2 por ciento de todos los casos de leucemia infantil. Su incidencia es de 1.2 casos por cada 1 millón de niños por año. La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 2 años. La enfermedad se presenta más comúnmente en bebés y niños menores de 4 años de edad, pero puede presentarse en niños más grandes, especialmente en aquellos que tienen neurofibromatosis de tipo 1. La leucemia mielomonocítica juvenil se diagnostica ocasionalmente en recién nacidos, pero en muchos pacientes el diagnóstico tiene lugar entre los 3 y los 12 meses de edad. Esta enfermedad es más prevalente en los varones jóvenes que en las niñas, en una proporción de 2 a 1.

Signos y síntomas de la leucemia mielomonocítica juvenil

Los signos y síntomas de la leucemia mielomonocítica juvenil pueden llegar a presentarse en el curso de algunas semanas o meses. Entre ellos se incluyen:

- Dificultad para respirar y/o tos seca
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos
- Dolor abdominal causado por la presencia de células leucémicas en los riñones, el hígado y el bazo, las cuales provocan el agrandamiento de estos órganos y la pérdida del apetito
- Dolor en los huesos y las articulaciones
- Fatiga y palidez debido a la anemia (nivel bajo de glóbulos rojos)
- Moretones y sangrados que ocurren con facilidad debido a la trombocitopenia (nivel bajo de plaquetas)
- Infecciones y fiebre frecuentes debido al nivel disminuido de glóbulos blancos sanos

Algunos niños pueden presentar un sarpullido maculopapular que puede estar caracterizado por protuberancias de color rojo en la piel. Los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil a veces presentan áreas de pigmentación azulada o verdosa en la piel, que se denominan cloromas. Algunos niños con la

enfermedad nacen con lesiones cutáneas lisas de color café, que se conocen como “manchas café con leche” o “*café au lait*”.

Diagnóstico de la leucemia mielomonocítica juvenil

Antes de diagnosticar la leucemia mielomonocítica juvenil, es necesario excluir otros posibles diagnósticos, especialmente si el niño es mayor de 6 años. Por ejemplo, aunque se presenta rara vez en niños menores de 5 años, la leucemia mieloide crónica (CML, por sus siglas en inglés) representa aproximadamente el 3 por ciento de los casos de leucemia en niños de 15 años de edad y menores.

Entre las pruebas empleadas para diagnosticar la leucemia mielomonocítica juvenil se incluyen:

- Pruebas de sangre
- Aspiración y biopsia de médula ósea
- Pruebas citogenéticas y moleculares que buscan anomalías citogenéticas (cromosómicas) y moleculares (mutaciones de genes) en las células cancerosas

Antes de la amplia disponibilidad de los análisis de mutación genética, se empleaba una prueba más antigua para evaluar la presencia de hipersensibilidad al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. Esta prueba tenía algunas desventajas: el tiempo de obtención de resultados era largo (varias semanas), no estaba ampliamente disponible y era difícil de interpretar. Por estas razones, la prueba rara vez se realiza fuera de un entorno de investigación. Actualmente, se considera que la secuenciación de próxima generación es la prueba estándar; todos los pacientes con sospecha de leucemia mielomonocítica juvenil deberían someterse a un análisis genético en el que se comparan sus células tumorales con sus células normales. En más del 95% de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil se detecta una mutación en la vía de señalización RAS.

En la **Tabla 2** de la página 10 se enumeran los criterios necesarios para establecer un diagnóstico de leucemia mielomonocítica juvenil.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la leucemia mielomonocítica juvenil

<p>Categoría 1 (todos los siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de agrandamiento del bazo • Conteo elevado persistente de monocitos en la sangre, mayor que $1 \times 10^9/L$, lo cual es equivalente a 1,000 monocitos por microlitro de sangre (1,000/μl) • Ausencia del cromosoma de Philadelphia (Ph) y de la reordenación génica <i>BCR-ABL1</i>. El cromosoma Ph es una anomalía del cromosoma 22 que se encuentra en las células de la médula ósea y de la sangre de los pacientes con leucemia mieloide crónica • Nivel de células blásticas (blastos) menor que el 20 por ciento en la sangre circulante y en la médula ósea
<p>Categoría 2 (al menos uno de los siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mutación somática (cambio en el ADN que ocurre después de la concepción) de los genes <i>PTPN11</i>, <i>KRAS</i> o <i>NRAS</i> • Diagnóstico clínico de neurofibromatosis tipo 1 (NF1) o mutación del gen <i>NF1</i>^a • Mutación de la línea germinal del gen <i>CBL</i>^b
<p>Categoría 3 (si no se cumplen los criterios de la categoría 2, tienen que cumplirse dos de los siguientes)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monosomía 7 (solo uno de los cromosomas del par) o cualquier otra anomalía cromosómica • Nivel de hemoglobina F superior a lo que se considera normal para la edad del paciente^c • Precursores mieloides (antecesoros de glóbulos rojos, plaquetas y algunos tipos de glóbulos blancos) en la sangre • Hipersensibilidad al factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, por sus siglas en inglés) en análisis de colonias • Hiperfosforilación de <i>STAT5</i>^d

Tabla adaptada a partir de Locatelli F, Niemeyer C. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015;125(7):1083-1090.

El diagnóstico de leucemia mielomonocítica juvenil se confirma si el paciente cumple todos los criterios de la categoría 1 más uno de los de la categoría 2; no es necesario que cumpla los criterios de la categoría 3. Sin embargo, si no se cumple ningún criterio de la categoría 2, entonces deben cumplirse al menos dos de la categoría 3.

Notas:

^aLa neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una afección que hace que se formen tumores en el tejido nervioso.

^bUna mutación de la línea germinal es un cambio génico en una célula reproductiva (óvulo o espermatozoide) que llega a incorporarse en el ADN de todas las células del cuerpo de la descendencia. Esta célula puede transmitirse de padres a hijos, por lo que es hereditaria. Las mutaciones de la línea germinal están presentes durante toda la vida de la persona y se encuentran en prácticamente todas las células del cuerpo. Las mutaciones somáticas son adquiridas (no se heredan) y se presentan en algún momento de la vida de la persona. Dichas mutaciones están presentes solamente en ciertas células.

^cLa hemoglobina F es la hemoglobina fetal, que se encuentra en la sangre de los fetos y bebés recién nacidos. Después del nacimiento, su concentración disminuye rápidamente hasta que solo quedan trazos de ella en niños y adultos. Suele estar elevada en personas con ciertos trastornos de la sangre y en algunos tipos de cáncer de la sangre.

^d*STAT5* es la sigla en inglés de transductor de señales y activador de la transcripción 5. El gen *STAT5* produce proteínas que regulan funciones celulares vitales, tales como la proliferación, maduración y supervivencia. La hiperfosforilación es un proceso bioquímico que puede alterar el funcionamiento de una proteína.

Anomalías citogenéticas y moleculares. Casi todos los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil presentan una anomalía en un determinado gen o cromosoma. Algunas de ellas se resumen a continuación.

Anomalías moleculares (mutaciones génicas):

- Aproximadamente el 95 por ciento de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil presentan mutaciones somáticas (un cambio en el ADN que ocurre después de la concepción) y/o de la línea germinal (vea la **Tabla 2** y las notas en la página 10) en los genes de la vía RAS, entre ellos, *PTPN11*, *NRAS*, *KRAS*, *RRAS*, *RRAS2*, *SH2B3*, *NF1* y *CBL*.
- Las mutaciones en la familia de genes RAS, entre ellos, *NRAS*, *KRAS*, *RRAS* y *RRAS2*, se presentan en alrededor del 25 al 30 por ciento de los pacientes.
- La mutación del gen *NF1* está presente en alrededor del 15 por ciento de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil. Además de dicha mutación, a alrededor del 10 al 15 por ciento de los pacientes con esta enfermedad también se les diagnostica neurofibromatosis 1. La neurofibromatosis 1 (NF1) es una afección genética poco común asociada a manchas de color café y tumores en la piel del tamaño de una arveja, aparición de pecas en zonas de la piel no expuestas al sol, glioma óptico (un tumor en el nervio óptico que afecta la vista) y anomalías de desarrollo del sistema nervioso, los músculos y los huesos. Un niño con neurofibromatosis 1 tiene aproximadamente un riesgo 300 veces mayor de presentar leucemia mielomonocítica juvenil que un niño sin dicha afección. Los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil asociada a la neurofibromatosis 1 pueden presentar dicha leucemia a mayor edad, en comparación con otros tipos de leucemia mielomonocítica juvenil.
- La mutación del gen *PTPN11* se presenta en aproximadamente el 35 por ciento de los pacientes. La leucemia mielomonocítica juvenil puede ser más agresiva en los pacientes mayores con mutaciones de *PTPN11*. Los pacientes que tienen una mutación de *PTPN11* en cada una de las células del cuerpo al momento del nacimiento presentan un trastorno

denominado síndrome de Noonan. Los pacientes con dicho síndrome corren el riesgo de presentar una enfermedad muy parecida, pero no igual, a la leucemia mielomonocítica juvenil.

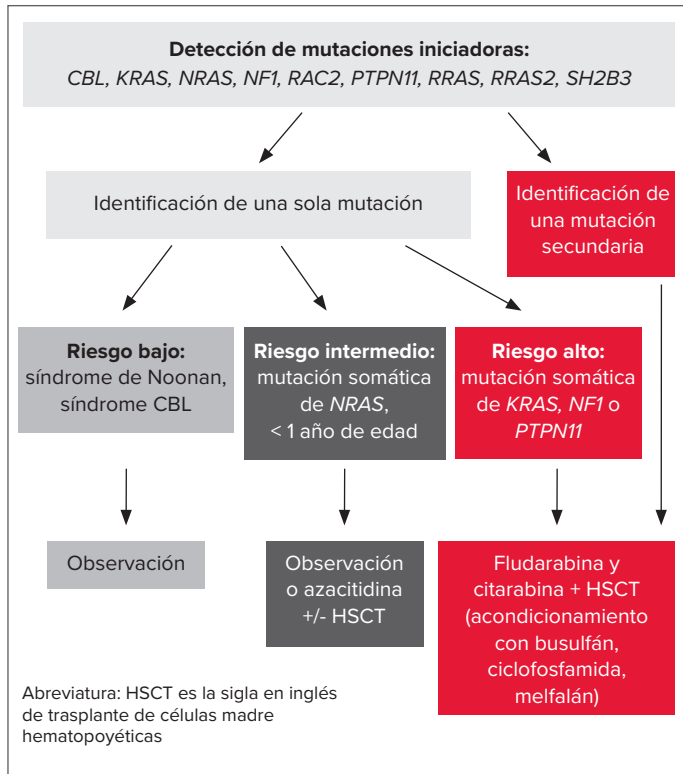
- La mutación del gen *CBL* se presenta en aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes. Generalmente, estos pacientes nacen con una mutación de *CBL* que está presente en una de las dos copias del gen en todas las células del cuerpo, lo cual causa un síndrome relacionado con la mutación de *CBL*. Si las dos copias del gen *CBL* llegan a estar alteradas en las células de la sangre o la médula ósea, esto puede provocar el desarrollo de leucemia mielomonocítica juvenil. En algunos pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil asociada a la mutación de *CBL*, la leucemia se resuelve por sí sola. Algunos de los casos de este tipo de la enfermedad no se deben a mutaciones de la línea germinal, sino a las adquiridas después del nacimiento.
- Aproximadamente del 25 al 35 por ciento de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil tienen una segunda mutación, además de la mutación en la vía RAS que dio lugar a la aparición de la enfermedad. Estas mutaciones “secundarias” pueden estar dentro o fuera de la vía RAS, pero normalmente están asociadas a una evolución más agresiva de la enfermedad. Entre los genes secundarios que con frecuencia están mutados en la leucemia mielomonocítica juvenil se incluyen *SETBP1*, *SH2B3*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *EZH2*, *GATA2* y *RUNX1*.

Anomalías citogenéticas (cromosómicas)

- La monosomía 7 y otras anomalías del cromosoma 7 se presentan en aproximadamente del 25 al 30 por ciento de los pacientes.

Para obtener más información, consulte las publicaciones gratuitas de LLS tituladas *Pruebas de laboratorio y de imagenología* y *La genética*.

Figura 1. Algoritmo para el tratamiento según la estratificación del riesgo



Fuente: Koegel A, Stieglitz E. A risk stratified treatment algorithm for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematologist: ASH News and Reports*. American Society of Hematology. 2017;14(2). Publicada el 1 de marzo de 2017.

Tratamiento de la leucemia mielomonocítica juvenil

Antes de que el niño empiece el tratamiento, los padres, el niño (en caso de que tenga la edad adecuada) y el médico hablarán sobre las opciones de tratamiento que están disponibles. Una opción puede ser la de participar en un ensayo clínico. Como todas las opciones de tratamiento, los ensayos clínicos tienen posibles riesgos y beneficios. Al tomar en consideración todas las opciones de tratamiento, incluyendo los ensayos clínicos, los padres estarán participando activamente en una decisión muy importante.

Se recomienda que los padres procuren que el tratamiento de su hijo esté al cargo de un hematólogo-oncólogo que tenga experiencia en el tratamiento de la leucemia mielomonocítica juvenil, o de un hematólogo-oncólogo que trabaje en consulta con un centro oncológico.

Farmacoterapia para la leucemia mielomonocítica juvenil. Sin tratamiento, la leucemia mielomonocítica juvenil progresa rápidamente. La enfermedad casi siempre reaparecerá después del tratamiento si se emplea quimioterapia sola. Como la leucemia mielomonocítica juvenil es difícil de tratar con las farmacoterapias habituales que están disponibles actualmente, la participación en un ensayo clínico que permita el acceso a medicamentos nuevos en fase de investigación puede ser una opción para algunos niños, incluso inmediatamente después del diagnóstico.

Puede consultar con un enfermero orientador de LLS que se especializa en ensayos clínicos, quien le brindará asistencia personalizada durante todo el proceso relacionado con la participación en un ensayo clínico. Los enfermeros orientadores para ensayos clínicos son enfermeros titulados que cuentan con experiencia en los tipos de cáncer de la sangre. **Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información al respecto y para comunicarse con un enfermero orientador para ensayos clínicos.**

Trasplantes de células madre para la leucemia mielomonocítica juvenil. Actualmente, la única opción de tratamiento posiblemente curativa para la leucemia mielomonocítica juvenil es un alotrasplante de células madre. Durante este procedimiento, el paciente recibe quimioterapia intensiva para matar las células leucémicas y destruir la médula ósea. Luego, se transfieren al paciente las células madre donadas por un familiar, o por un donante compatible no emparentado, para empezar a regenerar la médula ósea y el sistema inmunitario con células sanas.

Se ha observado que hasta el 50 por ciento de los pacientes logran remisiones a largo plazo mediante un trasplante de células madre; no obstante, alrededor del 35 al 40 por ciento de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil presentan recaídas después del trasplante, a menudo durante el primer año. Si bien las tasas de recaída son altas, los pacientes pueden lograr la cura con un segundo trasplante de células madre.

Se suele tratar al paciente con quimioterapia estándar, antes de someterle al proceso del trasplante, para controlar la enfermedad durante el período de 1 a 2 meses que se necesita para organizar dicho procedimiento. Ocasionalmente, la quimioterapia previa al trasplante también puede inducir una remisión temporal, lo cual puede estar asociado a mejores resultados a largo plazo.

El trasplante se recomienda para todos los niños con mutaciones de los siguientes genes: *NF1*, *PTPN11* (somática) y *KRAS*. En el caso de algunos pacientes con una mutación de *NRAS*, el tratamiento con azacitidina tal vez se considere como alternativa a un trasplante de células madre. El enfoque de “espera vigilante” es otra opción que puede adoptarse en el caso de niños con mutaciones de la línea germinal del gen *CBL* y síndrome de Noonan con mutación del gen *PTPN11*.

Si desea obtener más información sobre los trasplantes de células madre, visite www.LLS.org/materiales para pedir o descargar la publicación gratuita titulada *Trasplantes de células madre sanguíneas y de médula ósea*.

Tratamientos en fase de investigación

Cada medicamento o régimen de tratamiento nuevo pasa por una serie de estudios, denominados “ensayos clínicos”, antes de llegar a formar parte del tratamiento estándar. Los ensayos clínicos son concebidos y evaluados cuidadosamente por profesionales clínicos expertos, investigadores y defensores de pacientes para garantizar su seguridad y exactitud científica. La participación en un ensayo clínico que se realiza con cuidado tal vez ofrezca la mejor opción de tratamiento disponible y debería considerarse cada vez que se hable sobre el tratamiento con el médico. La participación de pacientes en ensayos clínicos previos ha permitido el desarrollo de las terapias con las que contamos hoy en día. Los padres que estén interesados en que su hijo participe en un ensayo clínico para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica juvenil deberían hablar con el hematólogo-oncólogo para determinar si esta sería una opción adecuada en su caso.

Cuando hable con el hematólogo-oncólogo sobre un ensayo clínico como posible opción de tratamiento para su hijo, puede ser útil:

- Tener una lista de preguntas referidas a los riesgos en comparación con los beneficios de esta clase de ensayo clínico (visite www.LLS.org/preguntas para obtener guías con preguntas que puede hacer)
- Pedir a un familiar, amigo u otra persona que lo acompañe para prestarle apoyo y tomar notas

Los Especialistas en Información de LLS, disponibles al (800) 955- 4572, ofrecen orientación a los padres para ayudarlos a consultar con los médicos de su hijo a fin de determinar si hay un ensayo clínico específico

que sea una opción adecuada de tratamiento en su caso. LLS ofrece ayuda a los padres, pacientes y sus cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los padres y cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo.

Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información. Además, visite www.LLS.org/materiales para pedir o descargar la publicación gratuita titulada *Los ensayos clínicos para el cáncer de la sangre*.

Los siguientes son ejemplos de terapias que actualmente están en fase de estudio con el objetivo de lograr remisiones más duraderas en pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil:

- **Agentes hipometilantes (HMA, por sus siglas en inglés).** Estos medicamentos impiden que las células produzcan ADN, lo cual inhibe la división celular y hace que las células cancerosas sean más susceptibles a la muerte.
- **Azacitidina (Vidaza®).** Este medicamento, que está aprobado para el tratamiento de la leucemia mielomonocítica crónica (CMML, por sus siglas en inglés), actualmente se está estudiando para su uso como monofármaco, así como en combinación con otros medicamentos, en pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil.
- **Inhibidores de MEK.** La mayoría de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil tienen una mutación en la vía RAS. La inhibición de esta vía de señalización es una de las estrategias terapéuticas que se está investigando actualmente. Hay un ensayo clínico en curso, patrocinado por el Grupo de Oncología Infantil (COG, por sus siglas en inglés), en el que se está evaluando la eficacia del inhibidor de MEK denominado **trametinib** para el tratamiento de pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil en casos de recaída y refractarios.
- **Un segundo trasplante de células madre.** La eficacia de realizar un segundo alotrasplante de células madre en pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil que han sufrido una recaída después del primer trasplante es algo que se está evaluando en ensayos clínicos. Para obtener más información sobre esta terapia, consulte la sección titulada *Trasplantes de células madre para la leucemia mielomonocítica juvenil* en la página 12.

Resultados de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil

Se recomienda que los padres de niños con leucemia mielomonocítica juvenil consulten con el hematólogo-oncólogo sobre la información relativa a la supervivencia. Tenga en cuenta que los datos sobre resultados pueden mostrar cómo han respondido al tratamiento grupos de pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil en el pasado, pero no pueden predecir cómo responderá un niño en particular.

Los resultados de los pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil varían. La enfermedad progresa de forma rápida en algunos pacientes, mientras que en otros su evolución es relativamente lenta. Hasta la fecha la única terapia posiblemente curativa es un alotrasplante de células madre. La mediana de supervivencia en pacientes con casos agresivos de leucemia mielomonocítica juvenil que no reciben un trasplante puede ser tan corta como de 10 a 12 meses y, en promedio, es de menos de 2 años.

Existen factores individuales que afectan el desenlace clínico del paciente. Entre los factores que pueden indicar un resultado menos favorable se incluyen:

- Edad superior a 2 años
- Deficiencia de plaquetas al momento del diagnóstico
- Nivel elevado de hemoglobina F
- Detección de más de una mutación génica en las células leucémicas al momento del diagnóstico

En contraste, la enfermedad se resuelve espontáneamente en un pequeño porcentaje de pacientes, sin necesidad de tratamiento. Se ha observado la mejoría espontánea de algunos pacientes con leucemia mielomonocítica juvenil que tienen mutaciones somáticas del gen *NRAS* y mutaciones de la línea germinal del gen *CBL*.

Comentarios. Visite www.LLS.org/comentarios para acceder a la encuesta de LLS y ofrecer sugerencias sobre esta publicación.

Agradecimiento

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés), agradece la revisión de la versión en inglés de este material realizada por:

Mrinal Patnaik, MBBS

Asesor de la División de Hematología
del Departamento de Medicina Interna
Profesor adjunto de medicina
Profesor ayudante de oncología
Mayo Clinic
Rochester, MN

y

Elliot Stieglitz, MD

Profesor ayudante de hematología/oncología pediátrica
Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
University of California, San Francisco
San Francisco, CA

Estamos aquí para ayudar

LLS es la mayor organización voluntaria de salud del mundo dedicada a financiar investigaciones, educación y servicios para pacientes con cáncer de la sangre. LLS tiene oficinas regionales por todo Estados Unidos y en Canadá. Para localizar la oficina más cercana, visite nuestro sitio web en www.LLS.org/ChapterFind (en inglés) o comuníquese con:

The Leukemia & Lymphoma Society
3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573

Teléfono: (800) 955-4572

Correo electrónico: infocenter@LLS.org

LLS ofrece información y servicios en forma gratuita para los pacientes y familias afectados por el cáncer de la sangre. Las secciones a continuación resumen varios recursos que están a su disposición. Use esta información para informarse, preparar y hacer preguntas y para aprovechar al máximo la atención del equipo de profesionales médicos.

Consulte con un Especialista en Información. Los Especialistas en Información de LLS son trabajadores sociales, enfermeros y educadores en salud altamente capacitados y especializados en oncología.

Ellos ofrecen información actualizada sobre las enfermedades de la sangre, las opciones de tratamiento y los servicios de apoyo al paciente. Se dispone de servicios lingüísticos (interpretación y traducción). Comuníquese con nuestros Especialistas en Información o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572 (Lun-Vie, de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este)
- Envíe un correo electrónico a: infocenter@LLS.org
- Visite: www.LLS.org/especialistas

También puede encontrar más información en www.LLS.org/espanol.

Centro de Apoyo para Ensayos Clínicos (CTSC, por sus siglas en inglés). Hay investigaciones en curso para desarrollar nuevas opciones de tratamiento para los pacientes. LLS ofrece ayuda a los pacientes y cuidadores para que entiendan, identifiquen y accedan a los ensayos clínicos. En casos apropiados, los pacientes y sus cuidadores pueden consultar con enfermeros orientadores que los ayudarán a hallar un ensayo clínico adecuado a sus necesidades y los asistirán personalmente durante todo el proceso del mismo. Visite www.LLS.org/ensayos para obtener más información.

Materiales informativos gratuitos. LLS ofrece publicaciones gratuitas en inglés y en español con fines de educación y apoyo. Puede consultar estas publicaciones por Internet en www.LLS.org/materiales o pedir copias impresas que se envían por correo.

Aplicación administradora de salud de LLS. La aplicación móvil gratuita *LLS Health Manager™* ayuda a las personas a manejar los asuntos relacionados con la salud al llevar un registro de los efectos secundarios, medicamentos, alimentos, hidratación, preguntas que quiere hacerle al médico y más. Puede exportar los datos registrados en formato de calendario que puede compartir con su médico. También puede programar recordatorios para tomar medicamentos, beber líquidos y comer. Visite www.LLS.org/HealthManager para descargarla gratuitamente (la página web y la aplicación están en inglés).

Aplicación infantil de LLS para colorear. La aplicación gratuita *LLS Coloring for KidsSM* permite a los niños expresar su creatividad y también ofrece actividades para ayudarlos a aprender acerca del cáncer de la sangre y su tratamiento. Esta aplicación incluye páginas en blanco, páginas con dibujos generales para colorear

y páginas de los libros infantiles publicados por LLS. La aplicación puede emplearse en cualquier lugar y puede ayudar a los niños a entretenerse en las salas de espera o durante los tratamientos. Visite www.LLS.org/ColoringApp para informarse más y descargarla (la página web y la aplicación están en inglés).

Asistencia económica. LLS ofrece apoyo económico, que incluye asistencia para las primas del seguro médico y los copagos de medicamentos, así como para los gastos de viajes relacionados con el tratamiento y otras necesidades a las personas con cáncer de la sangre que reúnen los requisitos de los programas. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (877) 557-2672
- Visite: www.LLS.org/asuntos-financieros

Programas educativos por teléfono/Internet. LLS ofrece programas educativos en forma gratuita por teléfono/ Internet y video para los pacientes, cuidadores y profesionales médicos. Algunos de los materiales de estos programas están disponibles en español. Visite www.LLS.org/programs (en inglés) para obtener más información.

Comunidad de LLS. Esta ventanilla única virtual es el sitio para comunicarse con otros pacientes y recibir la información y los recursos más recientes en relación con el cáncer de la sangre. Puede compartir sus experiencias con otros pacientes y cuidadores y obtener apoyo personalizado del personal capacitado de LLS. Visite www.LLS.org/community (en inglés) para inscribirse.

Consultas individuales sobre la nutrición. Aproveche el servicio gratuito de consultas individuales brindadas por un dietista registrado que cuenta con experiencia en nutrición oncológica. Los dietistas ofrecen asistencia a las personas que llaman con información sobre las estrategias de alimentación saludable, el manejo de los efectos secundarios y la nutrición para la supervivencia. También ofrecen otros recursos de nutrición. Visite www.LLS.org/nutricion para programar una consulta u obtener más información.

Sesiones de conversación (chats) semanales por Internet. Estos chats moderados pueden ofrecer oportunidades para obtener apoyo y ayudar a los pacientes con cáncer a conectarse y compartir información. Visite www.LLS.org/chat (en inglés) para obtener más información.

Podcast. La serie de podcasts llamada *The Bloodline with LLS* se ofrece para recordarle que luego del diagnóstico, surge la esperanza. Escuche a pacientes, cuidadores, defensores, médicos y otros profesionales de la salud que hablan sobre los diagnósticos, opciones de tratamiento, asuntos de calidad de vida, efectos secundarios de los tratamientos, comunicación entre pacientes y sus médicos y otros temas importantes relacionados con la supervivencia. Visite www.LLS.org/TheBloodline (en inglés) para obtener más información y suscribirse.

Oficinas regionales de LLS. LLS ofrece apoyo y servicios a través de su red de oficinas regionales en los Estados Unidos y Canadá, entre ellos, el *Programa Primera Conexión de Patti Robinson Kaufmann* (que facilita la comunicación entre pacientes que tienen las mismas enfermedades), grupos de apoyo en persona y otros recursos valiosos. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información sobre estos programas, o si necesita ayuda para localizar la oficina de LLS más cercana.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/ChapterFind (en inglés)

Otras organizaciones útiles. LLS ofrece una lista extensa de recursos para los pacientes y sus familias. Hay recursos relacionados con la asistencia económica, la orientación psicológica, el transporte y la atención del paciente, entre otras necesidades. Visite www.LLS.org/ResourceDirectory (en inglés) para obtener más información.

Defensa de derechos. Con la ayuda de voluntarios, la Oficina de Políticas Públicas de LLS aboga por políticas y leyes que promueven el desarrollo de nuevos tratamientos y mejoran el acceso a una atención médica de calidad. Llame o visite nuestro sitio web para obtener más información.

- Llame al: (800) 955-4572
- Visite: www.LLS.org/advocacy (en inglés)

Información para los veteranos. Los veteranos que estuvieron expuestos al agente naranja mientras prestaban servicio en Vietnam podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Departamento de Asuntos de los Veteranos de los Estados Unidos. Llame o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: the VA (800) 749-8387
- Visite: www.publichealth.va.gov/exposures/AgentOrange (en inglés)

Sobrevivientes del World Trade Center. Las personas afectadas directamente por los ataques terroristas del 11 de septiembre de 2001, que posteriormente recibieron un diagnóstico de cáncer de la sangre, podrían reunir los requisitos para obtener ayuda del Programa de Salud World Trade Center. Entre las personas que reúnen los requisitos se incluyen:

- El personal de emergencia que acudió al área del World Trade Center
- Los trabajadores y voluntarios que ayudaron con el rescate, la recuperación y la limpieza de los lugares relacionados con el ataque al World Trade Center en la ciudad de Nueva York
- Los sobrevivientes que estuvieron en el área del desastre en la ciudad de Nueva York, o que vivían, trabajaban o estaban asistiendo a una escuela en el área
- El personal de emergencia en el Pentágono y en Shanksville, PA

Llame al Programa de Salud del World Trade Center o visite la página web para obtener más información.

- Llame al: (888) 982-4748
- Visite: www.cdc.gov/wtc/faq.html (en inglés; hay información en español sobre los requisitos del programa y el proceso de solicitud, así como una solicitud por Internet, en www.cdc.gov/wtc/apply_es.html)

Personas que sufren de depresión. El tratamiento de la depresión tiene beneficios para los pacientes con cáncer. Busque asesoramiento médico si su estado de ánimo no mejora con el tiempo, por ejemplo, si se siente deprimido todos los días durante un periodo de dos semanas. Llame al Instituto Nacional de la Salud Mental (NIMH, por sus siglas en inglés) o visite su sitio web para obtener más información.

- Llame al: (866) 615-6464
- Visite: www.nimh.nih.gov (escriba “depresión” en la casilla de búsqueda para obtener enlaces a información en español sobre la depresión y su tratamiento)

Otros recursos

**Fundación para Niños con Tumores
(Children's Tumor Foundation)**
(800) 323-7938

www.ctf.org

Organización dedicada a la búsqueda de tratamientos eficaces para las personas que viven con neurofibromatosis. Esta fundación apoya iniciativas de investigación y brinda información y recursos a los pacientes. El sitio web está en inglés.

**Instituto Nacional del Cáncer
(National Cancer Institute o NCI)**
(800) 422-6237

www.cancer.gov/espanol

El NCI, que forma parte de los Institutos Nacionales de la Salud, es un centro nacional de recursos informativos y educativos sobre todas las formas de cáncer, entre ellas, la leucemia mielomonocítica crónica y la leucemia mielomonocítica juvenil. También ofrece una herramienta de búsqueda de ensayos clínicos en www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/estudios-clinicos, donde los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica o leucemia mielomonocítica juvenil pueden buscar opciones de ensayos clínicos. El formulario de búsqueda está en inglés.

**Organización Nacional para los Trastornos Raros
(NORD, por sus siglas en inglés)**
(800) 999-6673

www.rarediseases.org

Organización de defensa de los derechos del paciente dedicada a las personas con enfermedades poco frecuentes y a las organizaciones que les brindan servicios. NORD ofrece programas educativos, de defensa de derechos, de investigación y de servicio al paciente. Su sitio web, que está en inglés, brinda información concisa sobre enfermedades raras, tales como la leucemia mielomonocítica juvenil.

Referencias bibliográficas

Chen L, Lu WL, Jiang L, et al. Two reports of juvenile myelomonocytic leukemia and its literature review. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2017;10(2):2946-2952.

Coltro G, Patnaik MM. Chronic myelomonocytic leukemia: insights into biology, prognostic factors, and treatment. *Current Oncology Reports*. 2019;21(11):101. doi:10.1007/s11912-019-0855-6.

Elmariah H, DeZern AE. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update to prognosis and treatment. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2019;14:154-163.

Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults: recommendations from the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. *HemaSphere*. 2018;Dec 2(6):e150.

Koegel A, Stieglitz E. A risk stratified treatment algorithm for patients with juvenile myelomonocytic leukemia. *Hematologist: ASH News and Reports*. American Society of Hematology. 2017;14(2). Publicada el 1 de marzo de 2017. <https://ashpublications.org/thehematologist/article/doi/10.1182/hem.V14.2.7124/462843/A-Risk-Stratified-Treatment-Algorithm-for-Patients>. Consultada el 25 de agosto de 2020.

Locatelli F, Algeri M, Merli P, Strocchio L. Novel approaches to diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2018;11(2):129-143. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2018.1421937>.

Locatelli F, Niemeyer C. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2015; 125(7):1083-1090. <https://ashpublications.org/blood/article/125/7/1083/34169/How-I-treat-juvenile-myelomonocytic-leukemia>.

Loghavi S, Khoury JD. Recent updates on chronic myelomonocytic leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018;13:446-454.

Luedke K. Analyzing the effect of gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia on overall survival. *Insights*. Mayo Clinic Laboratories. 14 de marzo de 2016. <https://news.mayocliniclabs.com/2016/03/14/analyzing-the-effect-of-gene-mutations-in-chronic-myelomonocytic-leukemia-on-overall-survival/>.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients. Myelodysplastic syndromes, 2018. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/mds-patient.pdf>. Consultada el 15 de octubre de 2020.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines, versión 1.2020. Myelodysplastic syndromes. 27 de agosto de 2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf. Consultada el 15 de septiembre de 2020.

National Organization for Rare Disorders (NORD). Juvenile myelomonocytic leukemia. Última actualización en 2017. <https://rarediseases.org/rare-diseases/juvenile-myelomonocytic-leukemia/>. Consultada el 28 de octubre de 2020.

Nazha A, Patnaik M. Making sense of prognostic models in chronic myelomonocytic leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018;13:341-347. <https://doi.org/10.1007/s11899-018-0465-7>.

Niemeyer CM, Flotho C. Juvenile myelomonocytic leukemia: who's the driver at the wheel? *Blood*. 2019;133(10):1060-1070. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-844688>.

Onida F. Models of prognostication in chronic myelomonocytic leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2017;12:513-521. <https://doi.org/10.1007/s11899-017-0416-8>.

Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95:97-115. <https://doi.org/10.1002/ajh.25684>.

Sakashita K, Matsuda K, Koike K. Diagnosis and treatment of juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatrics International*. 2016;58(8):681-690. <https://doi.org/10.1111/ped.13068>.

Sangiorgio VFI, Arber DA, Orazi A. How I investigate chronic myelomonocytic leukemia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2020;42(2):101-108. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13145>.

Smith BN, Savona M, Komrokji RS. Challenges in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN). *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. 2018;19(1):1-8.

Solary E, Itzykson R. How I treat chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2017;130(2):126-136.

U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new therapy for myelodysplastic syndromes (MDS) that can be taken at home [comunicado de prensa]. 7 de julio de 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-therapy-myelodysplastic-syndromes-mds-can-be-taken-home>. Consultada el 19 de noviembre de 2020.

Yasinski, E. CMML: A unique overlap syndrome receiving increased attention." *ASH Clinical News*, American Society of Hematology, 1 de mayo de 2019. <https://www.ashclinicalnews.org/chronic-leukemia/cmml-unique-overlap-syndrome-receiving-increased-attention/>. Consultada el 15 de octubre de 2020.

Esta publicación tiene como objetivo brindar información precisa y confiable con respecto al tema en cuestión. Es distribuida por la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, por sus siglas en inglés) como un servicio público, entendiéndose que LLS no se dedica a prestar servicios médicos ni otros servicios profesionales. El personal de LLS revisa el contenido para comprobar su exactitud y confirma que todas las opciones diagnósticas y terapéuticas se presentan de una manera razonable y balanceada, sin tendencia particular a favor de cualquier opción.