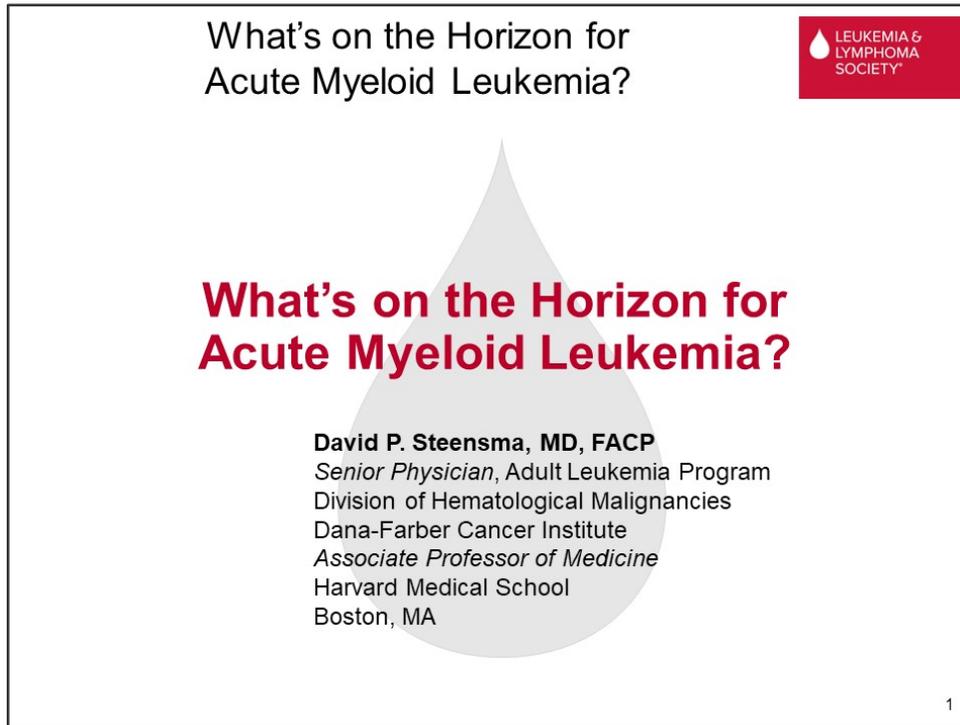


Transcripción



What's on the Horizon for
Acute Myeloid Leukemia?

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY

**What's on the Horizon for
Acute Myeloid Leukemia?**

David P. Steensma, MD, FACP
Senior Physician, Adult Leukemia Program
Division of Hematological Malignancies
Dana-Farber Cancer Institute
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, MA

1

Diapositiva 1. ¿Qué depara el futuro en torno a la leucemia mieloide aguda?

Lizette Figueroa-Rivera:

Hola y gracias a todos. Quiero darles una calurosa bienvenida en nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (Leukemia & Lymphoma Society, LLS). Agradecemos especialmente al Dr. David P. Steensma por compartir su tiempo y conocimientos con nosotros el día de hoy.

Antes de empezar quiero presentar a la Dra. Elisa Weiss, vicepresidenta en jefe de la sección de Acceso y Desenlaces Clínicos de Pacientes de LLS, quien nos dirigirá unas palabras. Elisa, adelante, por favor.

Elisa Weiss:

Gracias, Lizette. Yo también quiero dar la bienvenida a los pacientes, cuidadores y profesionales médicos que nos acompañan en el programa de hoy.

LLS se dedica a buscar curas para todos los pacientes con cáncer de la sangre y a asegurarles el acceso al tratamiento. Nuestra visión es la de un mundo sin cáncer de la sangre. Hasta que haya una cura, LLS seguirá financiando investigaciones prometedoras, desde el laboratorio de investigación hasta la práctica clínica.

LLS —que es el organismo de salud integrado por voluntarios más grande del mundo dedicado a combatir el cáncer de la sangre— encabeza los esfuerzos por mejorar radicalmente los desenlaces clínicos para pacientes con leucemia mieloide aguda (AML, en inglés).

LLS comenzó a financiar investigaciones sobre la leucemia mieloide aguda desde nuestros inicios, ya hace más de 66 años, y aproximadamente el 26 % de nuestro presupuesto anual para investigación se destina a financiar el estudio de esta enfermedad.

Tan solo en los últimos cinco años hemos invertido casi 100 millones de dólares en el estudio de la leucemia mieloide aguda, concentrándonos en entender las causas subyacentes de la enfermedad para poder desarrollar mejores terapias y salvar más vidas.

Los avances en el campo de la genómica ahora nos permiten identificar tipos específicos de leucemia mieloide aguda y terapias dirigidas correspondientes. Este enfoque de medicina de precisión es la clave para desarrollar nuevas terapias para los pacientes.

¿Qué depara el futuro en torno a la leucemia mieloide aguda?

2 de noviembre de 2017

Orador: David P. Steensma, MD, FACP



LLS encabeza un ensayo clínico colaborativo de vanguardia, llamado “Beat AML Master Trial” [Ensayo Maestro para Vencer la Leucemia Mieloide Aguda], en el que se evalúan varias terapias dirigidas novedosas para pacientes con leucemia mieloide aguda. Este ensayo clínico colaborativo involucra a varias instituciones médicas, a compañías farmacéuticas y a la FDA, y todas ellas se han comprometido a trabajar en conjunto para impulsar este ensayo clínico fundamental. Para obtener más información sobre nuestra innovadora investigación, los invito a visitar nuestro sitio web en www.LLS.org.

Somos afortunados de contar hoy como ponente con el Dr. David P. Steensma, uno de los expertos nacionales más destacados en leucemia mieloide aguda. Agradecemos su dedicación al apoyo de nuestra misión y su compromiso con el cuidado de los pacientes con cáncer de la sangre. Quiero agradecerle por proporcionarnos esta información importante sobre la leucemia mieloide aguda.

Ahora vuelvo a ceder el programa a Lizette.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Elisa. Queremos también reconocer y agradecer a Agios, Celgene y Novartis por su apoyo a este programa.

Ahora tengo el placer de presentar al Dr. David P. Steensma, médico en jefe del programa para pacientes adultos con leucemia de la División de Neoplasias Hematológicas de Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) y profesor adjunto de medicina de Harvard Medical School en Boston, Massachusetts. Dr. Steensma, tengo el agrado de dejar el programa en sus manos.

Dr. Steensma:

Gracias. Es un honor estar hoy ante ustedes para realizar esta presentación en nombre de LLS, que hace un maravilloso trabajo al apoyar a nuestros pacientes que padecen estas enfermedades difíciles, así como a sus familiares, amigos, seres queridos y cuidadores.

What's on the Horizon for
Acute Myeloid Leukemia?



Disclosure

David P. Steensma, MD, FACP, has affiliations with Acceleron, Amgen, Incyte, Onconova, and Takeda (*Consultant*).

2

Diapositiva 2. Divulgación

Dr. Steensma:

Este ha sido un año muy emocionante para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. La FDA aprobó cuatro nuevos medicamentos. Son las primeras aprobaciones que hemos tenido en décadas de nuevos medicamentos para estas enfermedades, y aún hay más en el futuro.

Me doy cuenta de que algunos miembros de la audiencia son personas con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda, o que tienen algún ser querido en esta situación, y otros han sido pacientes durante ya algún tiempo. Espero que la presentación de hoy sea de utilidad para todos.

Definitions and Risk Assessment

3

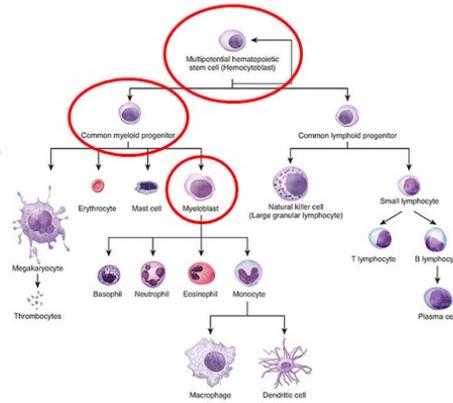
Diapositiva 3. Definiciones y evaluación de riesgos

Para quienes aún no saben mucho acerca de esta enfermedad, quiero comenzar hablando de las definiciones y de cómo decidimos cuáles pacientes figuran en la categoría de alto riesgo y cuáles en la categoría de menor riesgo. El riesgo se refiere a la probabilidad de que la leucemia les arrebatase la vida.

Definitions

- AML is a hematological cancer: “Clonal” proliferation of myeloid precursor cells (immature white blood cells), unable to mature
- These malignant “blasts” accumulate in marrow, blood, and sometimes other tissues
 - 20% blasts = acute leukemia
- These abnormal cells inhibit production of red blood cells, platelets, and mature neutrophils / granulocytes

Blood cell production (hematopoiesis)

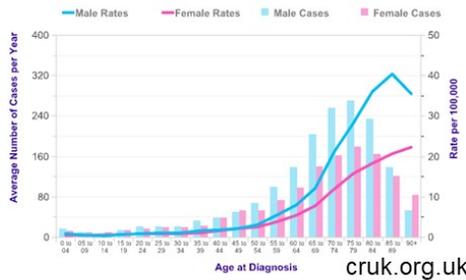


4

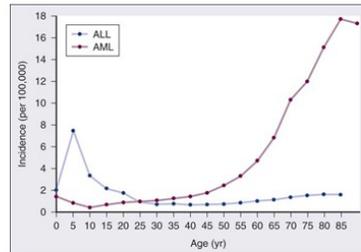
Diapositiva 4. Definiciones

Empecemos con las definiciones. La leucemia mieloide aguda es un cáncer de la sangre en el que un clon de células —es decir, una cierta cantidad de copias de células genéticamente idénticas— es incapaz de madurar para formar células sanguíneas sanas. Estas células proliferan en la médula ósea y desplazan a otras células sanguíneas, de modo que la médula ósea no puede producir glóbulos rojos, glóbulos blancos ni plaquetas sanas. Cuando la cantidad de estas células inmaduras, llamadas células blásticas, llega a 20 % o más, a esto se le llama leucemia aguda. Hay varios tipos diferentes de leucemia aguda, pero la mayoría de los pacientes adultos tienen leucemia mieloide aguda, que se define por el tipo específico de glóbulo blanco que se vuelve canceroso.

AML – By The Numbers



- New US cases each year: ~21,000
- Deaths each year: ~11,000
- Median age: ~67 years



5

Diapositiva 5. La AML en cifras

¿Qué tan común es esta enfermedad? El programa SEER del National Cancer Institute (NCI) se encarga de llevar el registro de los casos de leucemia en los Estados Unidos. Este registro incorpora datos de todo el país, incluyendo zonas rurales y urbanas, para obtener una representación integral de la incidencia de la leucemia y de otros tipos de cáncer en los EE. UU. Gracias a este registro sabemos que hay más de 20,000 nuevos casos de leucemia mieloide aguda cada año. Así pues, si a usted se le diagnosticó la enfermedad recientemente, no está solo. Ciertamente no es tan común como el cáncer de pulmón o el cáncer de seno, pero es una neoplasia maligna bastante frecuente, de tal forma que hay muchas personas que tienen esta enfermedad.

Alrededor de la mitad de los pacientes a quienes se les diagnostica esta enfermedad fallecen a causa de ella, mientras que la mitad vive y se cura de la enfermedad. Es más común en personas de edad avanzada. Las mutaciones genéticas que causan esta enfermedad se presentan con mayor frecuencia en personas de 60 a 70 años de edad o más. Además, es un poco más frecuente en hombres que en mujeres, por motivos que aún no están claros.

Prognostication in AML

- **Who** is the patient?
 - Age
 - Medical “co-morbidities” (i.e., other problems)
- Did it evolve out of **preceding marrow disease** (e.g. myelodysplastic syndromes (MDS))?
 - Not always easy to tell...
- Is it a consequence of **therapy for another cancer?** (“therapy-related AML”)
- What are the **biological characteristics?**
 - Cytogenetic (chromosome) analysis
 - DNA mutational analysis: *FLT3*, *NPM1*, *CEBPA*, etc



6

Diapositiva 6. Pronóstico en la AML

Cuando nosotros, los médicos, nos encontramos por primera vez con un paciente para tratar de determinar su pronóstico (es decir, qué tan probable es que se cure y cuán difícil será tratar la enfermedad en su caso), debemos integrar una gran cantidad de información a fin de evaluarlo. Queremos saber su edad, porque los resultados para los pacientes mayores no son tan buenos que son para los más jóvenes. ¿Tienen otros problemas médicos? Si una persona está completamente sana, aparte de la leucemia, es más probable que tenga un mejor pronóstico que si tiene problemas del corazón, de los pulmones o de los riñones. ¿La leucemia aguda apareció de manera imprevista o se desarrolló a partir de una afección previa, por ejemplo, de un síndrome mielodisplásico o de una neoplasia mieloproliferativa? La enfermedad suele ser más peligrosa cuando se desarrolla a partir de estas afecciones. No siempre es fácil hacer esta distinción, porque algunas personas no acuden al médico muy seguido. Quizá ya pasaron por una fase previa de la enfermedad sin saberlo.

¿Es consecuencia del tratamiento para otro tipo de cáncer, lo que se describe como leucemia mieloide aguda relacionada con terapia previa? Por ejemplo, una mujer pudiera haber padecido cáncer de seno cinco años antes, recibido tratamiento y se curó del mismo, pero desafortunadamente sufrió daño a la médula ósea por causa de la quimio y la radioterapia que luego le provoca leucemia aguda. La leucemia mieloide aguda que está relacionada con tratamiento previo es la forma más difícil de la enfermedad.

Después, queremos conocer las características intrínsecas de la enfermedad. Hablaré más sobre ellas en unos momentos. Esto implica analizar los cromosomas de las células leucémicas para detectar cuáles son las mutaciones específicas del ADN que presentan esas células. Rara vez se heredan; por lo general se adquieren después del nacimiento.

Cytogenetics (chromosomes, karyotype)

“Good-risk”

- Translocation t(15;17) - Acute promyelocytic leukemia (APML, APL)
 - ~10%... A different disease
- t(8;21) and inv(16),
 - ~15%, “Core binding factor” alterations

“Poor-Risk”

- Chromosome 7 deletion
- Chromosome 5 deletion
- t(6;9)
- Complex (i.e., 3 or more abnormalities)
- Chromosome 11 translocations at 11q23
- Chromosome 17p abnormalities

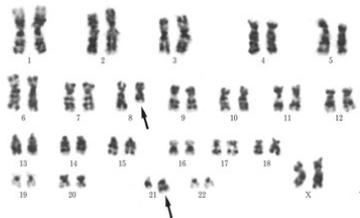


Figure 2. The karyotype at the diagnosis of AML 146, XX, 8;21q22q22t

“Intermediate”

- Normal
- One or two (non-bad) abnormalities

Sakai et al Internal Medicine 43: 582–586, 2004.

7

Diapositiva 7. Citogenética (cromosomas, cariotipo)

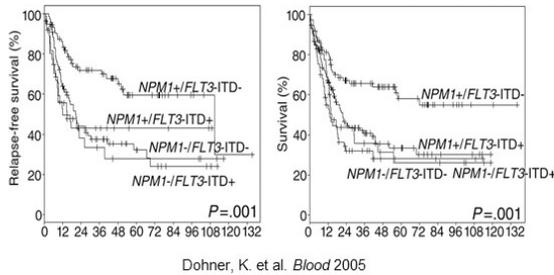
Es por eso que realizamos un cariotipo, que es una técnica en la que un citogenetista (un científico de laboratorio) cultiva las células y luego prepara y tiñe los cromosomas para contarlos y examinarlos. Hay varias formas de leucemia, según la citogenética, que suelen tener un perfil de riesgo más favorable. La mayoría de los pacientes que figuran en la categoría de menor riesgo suelen curarse, entre ellos, los que tienen la translocación 15;17, en la que una porción del cromosoma 15 se une al cromosoma 17 y viceversa. Esto define una afección conocida como leucemia promielocítica aguda (APL, en inglés), de la que no hablaremos más porque en realidad es una enfermedad diferente. Cuando comencé mi formación médica, este tipo de leucemia no se distinguía de la leucemia mieloide aguda ni se trataba de manera diferente, pero ahora sí; el tratamiento actual tiene medicamentos diferentes y un enfoque distinto.

También existen las llamadas leucemias con factor de unión nuclear, lo cual se refiere a la translocación 8;21 y a una inversión en la que la porción central del cromosoma 16 cambia de posición. Esos pacientes suelen tener un mejor pronóstico.

Una gran proporción de los pacientes, sin embargo, figuran en el grupo de riesgo desfavorable. Tienen anomalías del cromosoma 5 o 7 —que abarcan un patrón cromosómico complejo con múltiples anomalías diferentes— o anomalías del cromosoma 11 o 17. Estamos aprendiendo cada vez más sobre los aspectos genéticos, sobre las características de estos tipos de leucemia.

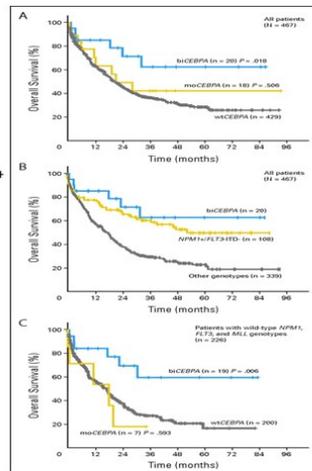
Por último, hay los tipos de leucemia de riesgo intermedio, en los que los cromosomas pueden ser de hecho normales, o bien puede haber una o dos anomalías que no se mencionan en esta diapositiva.

Prognostically important genes: *NPM1*, *FLT3* and *CEBPA*



Dohner, K. et al. *Blood* 2005

NPM1 mutation: Favorable
FLT3 ITD: Unfavorable
FLT3 TKD (D835/D836): Controversial
CEBPA one mutation: Unfavorable
CEBPA two mutations: Favorable



Dufour, A. et al. *J Clin Oncol*, 2010

8

Diapositiva 8. Genes importantes en cuanto al pronóstico: *NPM1*, *FLT3* y *CEBPA*

En los últimos 10 años se ha vuelto habitual evaluar mutaciones del ADN en tres genes: *NPM1*, *FLT3* y *CEBPA*. Los primeros dos son, con mucho, los más importantes. Si las células leucémicas tienen alguna mutación en el gen *NPM1*, el paciente suele tener un mejor pronóstico. Si la mutación se presenta en el gen *FLT3*, el pronóstico empeora un poco. *CEBPA* es un poco más complicado; el pronóstico depende de que haya una mutación o dos en este gen.

European LeukemiaNet (ELN) Molecular and Cytogenetic Risk Groups

Table 1. European LeukemiaNet Standardized Reporting System for Correlation of Cytogenetic and Molecular Genetic Data in AML With Clinical Data¹²

Genetic Group	Subsets
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Mutated <i>CEBPA</i> (normal karyotype)
Intermediate-I	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype) Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> (normal karyotype)
Intermediate-II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(11;11)(v;q23); <i>MLL</i> rearranged -5 or del(5q) -7 abn(17p) Complex karyotype*

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ITD, internal tandem duplication.
*Complex karyotype is defined as three or more chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO designated recurring translocations or inversions: t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(15;17), t(9;11), t(11;11)(v;q23), t(6;9), inv(3) or t(3;3).

Mrozek K et al, *J Clin Oncol* 2012

9

Diapositiva 9. Grupos de riesgo con criterios moleculares y citogenéticos según la clasificación de European LeukemiaNet (ELN)

Todos estos factores inciden en la forma de clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, tales como los que se definen en el modelo de European LeukemiaNet. Esto nos ayuda a decidir quién probablemente se curará con quimioterapia sola y quién necesitará un trasplante, en caso de que sea candidato a trasplante.

Outcome by ELN Risk Group

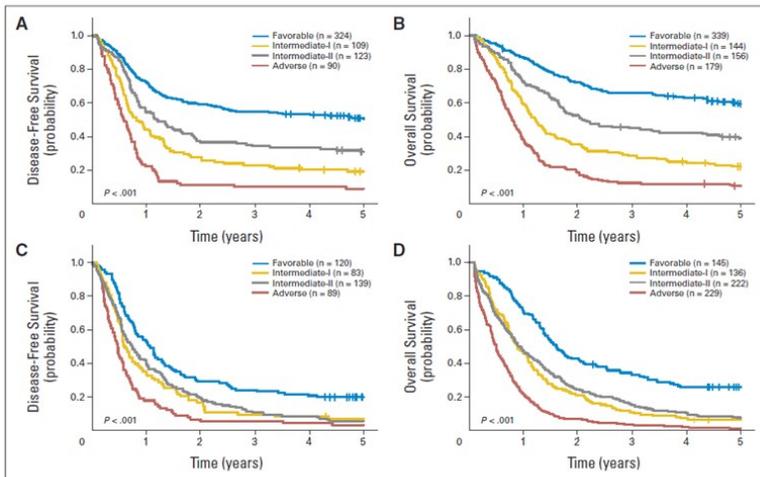


Fig 4. Outcome of patients with primary acute myeloid leukemia classified into the four European LeukemiaNet genetic groups according to the European LeukemiaNet recommendations. (A) Disease-free survival and (B) overall survival of patients younger than age 60 years; (C) disease-free survival and (D) overall survival of patients age 60 years or older.

Mrozek K et al, *J Clin Oncol* 2012

10

Diapositiva 10. Desenlace clínico por grupo de riesgo de ELN

Si uno examina los grupos de riesgo de ELN, podrá ver que el pronóstico de los pacientes en cada uno de ellos es muy diferente en términos de la supervivencia general y supervivencia sin enfermedad, es decir, la supervivencia sin leucemia detectable después del tratamiento. Las imágenes de esta diapositiva se conocen como curvas de Kaplan-Meier, y son parte fundamental de la práctica de la hematología/oncología. En la parte izquierda de la gráfica se indica la supervivencia general, o la proporción general de pacientes que están vivos y sin la enfermedad, y el eje inferior, llamado eje X, indica el tiempo. Podemos ver, por ejemplo, que en relación a la línea azul o favorable de la gráfica B, el 100 % de los pacientes están vivos al inicio, y que un año después la cifra es de aproximadamente 95 %. Incluso si uno observa la supervivencia a los cinco años, la cifra todavía es alta, de 75 %. Si un paciente figura en el grupo de riesgo adverso, ya para el segundo año la línea roja indica una supervivencia menor, de 20 %. Así pues, podemos ver que en verdad existe una diferencia importante entre estos grupos de riesgo en términos de los desenlaces clínicos de los pacientes. Es importante conocer eso.

AML Survival by Age

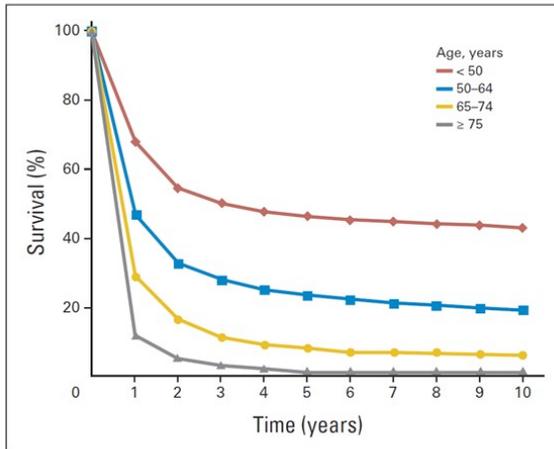


Fig 1. Relative survival by time and age for acute myeloid leukemia based on SEER data.

Klepin et al. JCO 2014

11

Diapositiva 11. Supervivencia por edad en pacientes con AML

La edad también marca una enorme diferencia. La línea roja en esta diapositiva representa a personas menores de 50 años de edad, y la línea amarilla representa a personas con edades de 65 a 74 años. De nuevo podemos ver que a largo plazo, 10 años después, hay grandes diferencias en los desenlaces clínicos de estos pacientes, y eso sin duda influye en la forma en que los asesoramos.

Why Do Older Patients with AML Have A Poorer Prognosis?

- Frailer and more commonly have other health problems
- Less favorable and more unfavorable cytogenetics
- Higher incidence of preceding MDS
- Elevated therapy-related morbidity and mortality
- Higher incidence of treatment-resistant disease
- Lower rates and duration of complete remission, and shorter median overall survival
- Less likely to be eligible for allogeneic hematopoietic cell transplantation



12

Diapositiva 12. ¿Por qué tienen un pronóstico más desfavorable los pacientes mayores con AML?

¿Por qué tienen un peor desenlace clínico los pacientes mayores? Pues bien, son más propensos a tener otros problemas de salud, lo cual dificulta tratar la leucemia. Suelen tener mutaciones más complejas en el ADN, a consecuencia de lesiones ocurridas en el curso de su vida o de errores de copiado del ADN en las células. A lo largo de toda nuestra vida, las células madre —estas células seminales de la médula ósea— están copiando su ADN. Cada día tienen que copiar tres mil millones de “letras”. Imaginen a un escriba medieval que está copiando un manuscrito y que de vez en cuando comete un error y anota una letra equivocada. La mayoría de las veces ese error resulta irrelevante: aún podemos leer la palabra que el monje escribió, incluso si hay una A en vez de una E. Sin embargo, a veces ese error crea una gran diferencia y el significado de la palabra cambia. Eso es exactamente lo que ocurre en las células de la médula ósea. Así pues, a lo largo de nuestra vida la cantidad de mutaciones —las cuales podemos medir— aumenta con el tiempo.

Los pacientes mayores son más propensos a tener antecedentes de un síndrome mielodisplásico o alguna otra afección, es menos probable que logren una remisión y también es menos probable que sean candidatos a trasplantes de células madre, un procedimiento que ahora practicamos en pacientes de hasta 75 años de edad si es que su salud es buena, aparte de tener leucemia.

AML gets more complex!

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome

VOLUME 28 NUMBER 14 MAY 10 2010

ORIGINAL REPORT

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

IDH1 and *IDH2* Gene Mutations Identify Novel Molecular Subsets Within De Novo Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study

ORIGINAL REPORT

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

TET2 Mutations Improve the New European LeukemiaNet Risk Classification of Acute Myeloid Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

DNMT3A Mutations in Acute Myeloid Leukemia

OPEN ACCESS Freely available online

ORIGINAL REPORT

PLOS ONE

EZH2 Mutations Are Related to Low Blast Percentage in Bone Marrow and -7/del(7q) in De Novo Acute Myeloid Leukemia

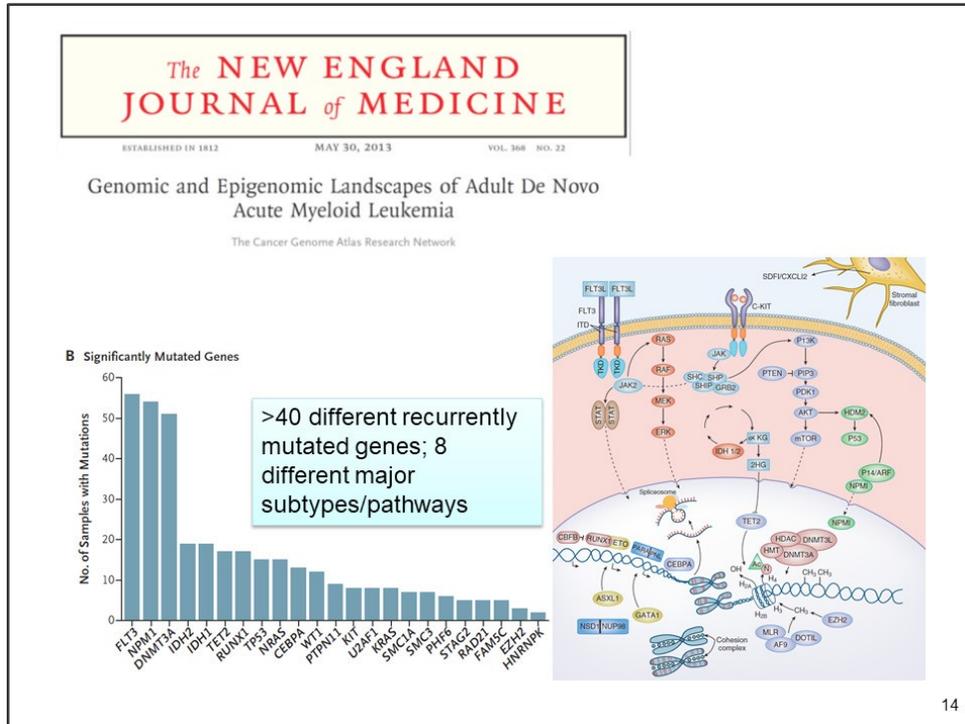
ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category

*Klaus H. Metzeler,¹ *Heiko Becker,¹ Kati Mahary,^{1,2} Michael D. Radmacher,^{1,2} Jessica Kohlschmidt,^{1,2} Krzysztof Mrózek,¹ Deedra Nicolet,^{1,2} Susan P. Whitman,¹ Yue-Zhong Wu,¹ Sebastian Schwind,¹ Bayard L. Powell,³ Thomas H. Carter,⁴ Mai Witzler,⁵ Joseph D. Moore,⁶ Jonathan E. Kollitz,⁷ Maria R. Baer,⁸ Andrew J. Carroll,⁹ Richard A. Larson,¹⁰ Michael A. Caligiuri,¹ †Guido Marcucci,¹ and †Clara D. Bloomfield¹

13

Diapositiva 13. ¡La AML se vuelve más compleja!

En los últimos años ha habido muchos estudios de secuenciación genómica muy interesantes en los que se han descrito varias mutaciones nuevas. Estas mutaciones afectan la comprensión que tenemos de cómo evoluciona la leucemia y, cada vez en mayor medida, repercuten en los enfoques de tratamiento para los pacientes. Esta diapositiva muestra seis artículos en los que se describieron por primera vez seis diferentes mutaciones que son frecuentes en pacientes con leucemia mieloide aguda. Cada una de estas mutaciones modifica el perfil de riesgo, y para varias de ellas, tales como *IDH1* e *IDH2*, contamos con terapias dirigidas. El primer medicamento para estas terapias dirigidas se aprobó apenas hace unos cuantos meses.



14

Diapositiva 14. Panoramas genómico y epigenómico de la leucemia mieloide aguda *de novo* en pacientes adultos

En general, ahora conocemos más de 40 genes mutados diferentes en la leucemia mieloide aguda, que se agrupan en distintas vías. FLT3, NPM1 y DNMT3A son las mutaciones más frecuentes, pero las demás, definitivamente, son muy recurrentes e importantes en términos de nuestro enfoque para tratar a los pacientes.

200 Patients – 200 Different Diseases?



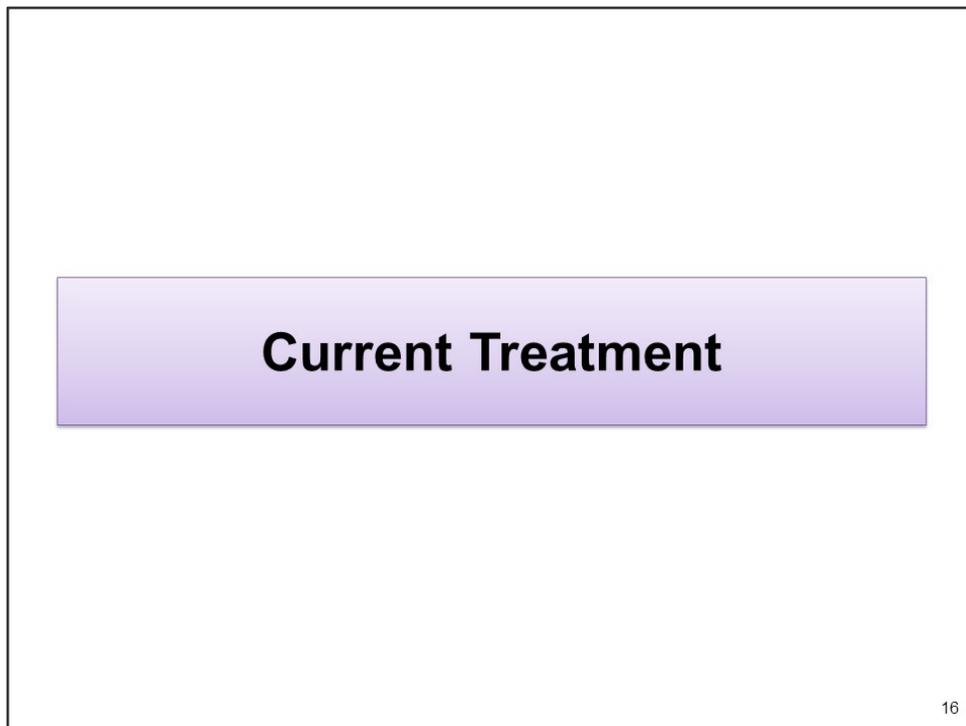
Each column represents a patient; each row is a gene; each colored box indicates mutation

15

Diapositiva 15. 200 pacientes, ¿200 enfermedades diferentes?

La situación se ha vuelto en realidad muy complicada, y creo que esta figura muestra bien el reto que representa para quienes se encargan de desarrollar medicamentos contra la leucemia y para los médicos que atendemos a pacientes con estas enfermedades. Cada columna de la figura representa a un paciente y cada fila representa un gen. Si un paciente tiene un gen mutado, la casilla correspondiente a ese gen aparece coloreada. El patrón disperso de estas mutaciones genéticas nos permite observar que, de esos 200 pacientes con leucemia mieloide aguda a los que se les practicó secuenciación genética, casi ninguno tenía las mismas mutaciones que los demás. Es por ello que surge esta pregunta: ¿debemos idear 200 regímenes de medicamentos diferentes para estos 200 pacientes diferentes?

Probablemente no, pero quizá necesitemos idear 20 o 30 enfoques diferentes, y esa es la tarea a la que se abocan en la actualidad los profesionales clínicos. Esto forma parte del “Beat AML Master Trial” que encabeza LLS, en el que a los pacientes se les asigna un cierto régimen terapéutico de acuerdo con su genotipo.

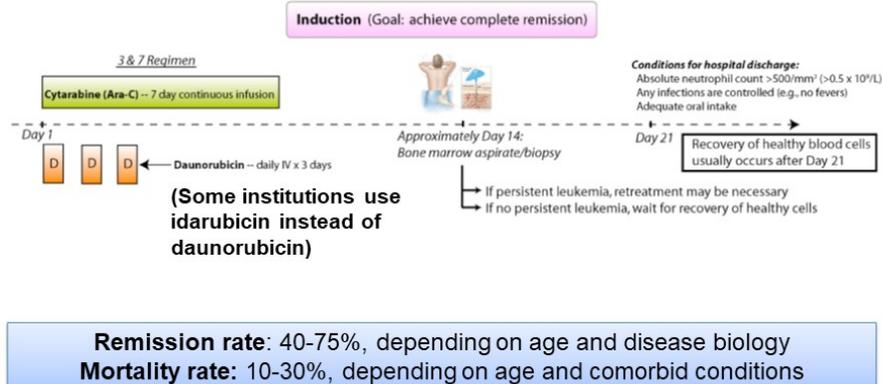


Diapositiva 16. Tratamiento actual

Lo anterior fue un resumen de la diversidad genética en relación a la leucemia mieloide aguda, cómo se define, cómo la evaluamos y cómo determinamos la probabilidad de que los pacientes mejoren con el tiempo o si necesitarán un trasplante. Ahora pasemos al tema del tratamiento.

“3&7” or “7+3” – The Standard Remission Induction Approach for “Fit” Patients From 1973-2017

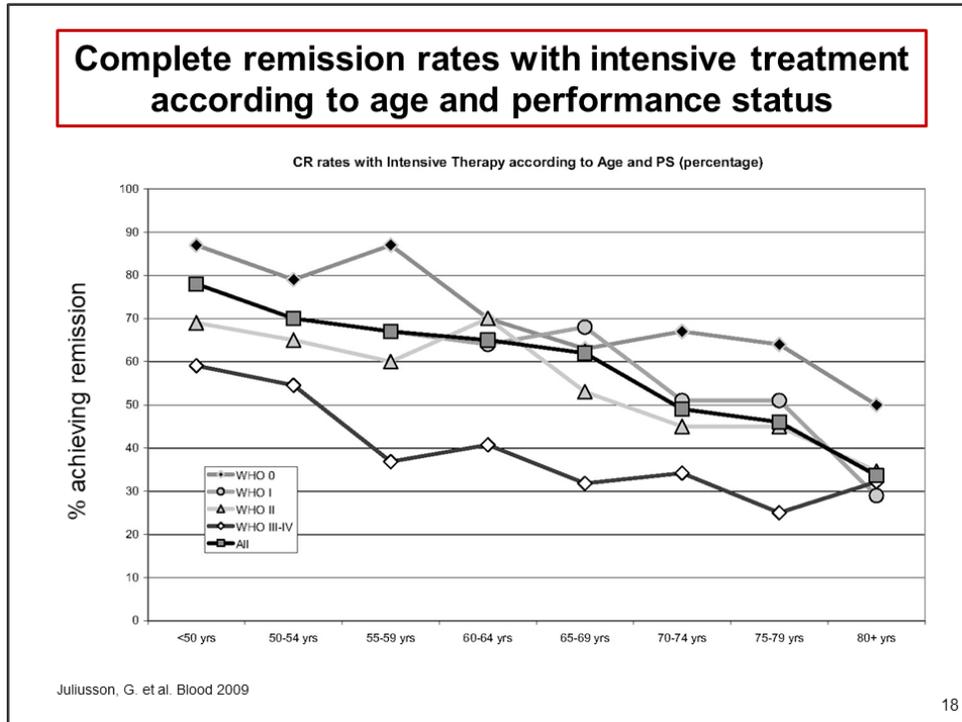
Standard Non-Protocol Therapy for Acute Myeloid Leukemia (AML)



17

Diapositiva 17. “3&7” o “7+3”: el enfoque estándar de inducción de la remisión empleado de 1973 a 2017 para pacientes en buen estado físico

Desde la década de 1970 hasta 2017 los médicos han estado usando el mismo régimen de quimioterapia contra la leucemia mieloide aguda. Esto no se debe a la falta de intentos por mejorarlo. Se realizaron decenas y decenas de ensayos clínicos para evaluar la adición de nuevos medicamentos y cambios en los horarios de administración y en las dosis, y casi ninguno de ellos mejoró los resultados con respecto al enfoque de tratamiento estándar para pacientes en buen estado físico, es decir, pacientes que pueden tolerar dicho régimen terapéutico. El enfoque estándar se conoce como “3&7” o “7+3”, porque implica una infusión intravenosa continua, durante siete días, de Ara-C o citarabina (un medicamento quimioterapéutico) seguida de tres administraciones por vía intravenosa de daunorubicina o idarubicina, que en realidad son equivalentes. Luego, alrededor de dos semanas después de comenzar el tratamiento, se realiza una biopsia de médula ósea. Entonces se realizan pruebas médicas en busca de células leucémicas para determinar si hay indicios de que hayan desaparecido. Si es así, entonces esperamos a que las células sanas se recuperen, lo cual por lo general ocurre unos 10 días después, y entonces el paciente puede irse a casa. Si las células leucémicas no han desaparecido, entonces generalmente repetimos una versión del tratamiento “7+3”, a menudo más corta, que consiste en cinco días de tratamiento con citarabina y dos administraciones de daunorubicina o idarubicina. En el caso de ciertos pacientes, de hecho cambiamos de terapia.



Diapositiva 18. Tasas de remisión completa con tratamiento intensivo según la edad y el estado funcional

En función de la edad del paciente y de si tiene o no otras afecciones, este régimen terapéutico puede inducir una tasa de remisión de hasta 75 a 80 %. Sin embargo, esto acarrea el costo de una tasa de mortalidad (o tasa de muertes) en el hospital de entre 10 y 25 a 30 %, dependiendo de la edad y del estado físico del paciente.

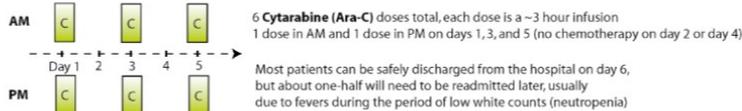
Esta próxima diapositiva trata de un estudio muy amplio, de Suecia, y muestra la tasa de remisión completa con tratamiento intensivo, según la edad del paciente (los pacientes de menor edad se indican a la izquierda) y el estado funcional. El estado funcional es una medida de la capacidad física de una persona. Si puede levantarse de la cama e ir a trabajar, su estado funcional se clasifica en la categoría 0, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Si pasa la mayor parte del día en cama o sentada, su estado funcional se clasifica en la categoría 3 o 4 y su desenlace clínico no es muy bueno.

Esto no significa que el régimen terapéutico sea malo. Esta terapia funciona para muchas personas y durante años ha salvado muchas vidas, pero aún necesitamos avanzar más. Y es por eso que hay tanto interés en conseguir mejores resultados.

Standard Post-Remission Intensive Therapy: 1993-?

Consolidation (Goal: lower risk of relapse)

High-dose or Mid-dose Cytarabine (Ara-C) -- "HiDAC" or "MiDAC" (May be repeated up to 4 times, with 2-6 week break between cycles after count recovery)



*First Consolidation treatment ("cycle") usually begins 2-6 weeks after recovery of blood counts following Induction chemotherapy

* For some patients, the first Consolidation cycle may be "2 & 5", a shortened version of 3 & 7, instead of HiDAC or MiDAC

* Some patients will go to stem cell transplant during or instead of Consolidation (depends on patient age, risk of relapse, and donor availability)

LEUKEMIA & LYMPHOMA SOCIETY
CANCER CENTER Created August 2010 by David Steensma MD for the Dana-Farber Cancer Institute Leukemia Group

19

Diapositiva 19. Terapia intensiva estándar posterior a la remisión: 1993-?

Ahora bien, ¿qué hacemos una vez que el paciente logra la remisión? En el caso de los pacientes en la categoría de alto riesgo, solemos remitirlos a recibir un trasplante, si son candidatos a trasplantes. Para los casos de leucemia con perfil de riesgo favorable o de pacientes para quienes el trasplante no es una opción, típicamente administramos hasta cuatro ciclos de una quimioterapia basada en citarabina, por lo general durante un período de unos 5 o 6 días. Algunos centros médicos administran ese tratamiento en forma ambulatoria, algunos con hospitalización, y por lo general se tolera mejor que la terapia de inducción inicial.

Emerging Approaches

20

Diapositiva 20. Enfoques de reciente aparición

La siguiente pregunta que abordaré es esta: ¿cuáles son las próximas novedades con respecto a los nuevos enfoques de tratamiento que están emergiendo?

2017 Acute Myeloid Leukemia FDA Approvals



- 4/28/17: **Midostaurin** (Rydapt™; Novartis)
 - For adult patients with newly diagnosed AML who have a FLT3 mutation
 - Companion diagnostic: Invivoscribe LeukoStrat CDx FLT3 mutation assay
- 8/1/17: **Enasidenib** (Idhifa™; Agios)
 - For adult patients with relapsed/refractory AML who have an IDH2 mutation
 - Companion diagnostic: Abbott m2000 RealTime IDH2 mutation assay
- 8/3/17: **CPX351** / fixed ratio daunorubicin-cytarabine (Vyxeos™; Jazz)
 - For adults with either of two types of AML: newly diagnosed therapy-related AML (t-AML) or AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC)
- 9/1/17: **Gemtuzumab ozogamicin** (Mylotarg™; Pfizer)
 - For adults with newly diagnosed AML whose tumors express the CD33 antigen (CD33+), and for treatment of patients 2 years or older with relapsed/refractory CD33+ AML

21

Diapositiva 21. Aprobaciones de la FDA en 2017 en torno a la leucemia mieloide aguda

Mencioné que este ha sido un gran año para el desarrollo de medicamentos contra la leucemia. Se aprobaron cuatro medicamentos. En abril se aprobó la midostaurina, también conocida como Rydapt®. Se trata de un inhibidor de FLT3, para pacientes con leucemia mieloide aguda que tienen una mutación de FLT, quienes constituyen alrededor del 30 % de los pacientes con dicha enfermedad. En agosto hubo dos aprobaciones, con dos días de diferencia. Primero se aprobó el enasidenib, conocido también como Idhifa®, para pacientes con recaída/resistencia al tratamiento de la enfermedad que tienen una mutación de IDH2, aunque también es eficaz en pacientes con diagnóstico reciente. Luego se aprobó el tratamiento CPX-351, que consta de los mismos dos medicamentos del tratamiento “7+3” (daunorrubicina y citarabina), pero en esta terapia están incluidos en partículas lipídicas muy pequeñas, de tamaño nanomolar, que se distribuyen más en la médula ósea —donde queremos que actúen— y menos en otras zonas del cuerpo, tales como el revestimiento intestinal o bucal, el corazón u otras zonas que no son el objetivo de la terapia. Lo ideal es que solo lleguen a las células leucémicas, y no hemos podido lograr eso con el tratamiento “7+3”. En cambio, CPX-351 funciona un poco mejor.

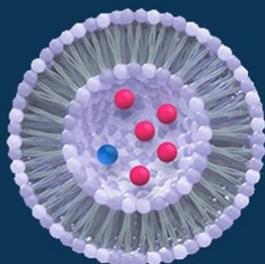
El estudio realizado con CPX-351 mostró resultados ventajosos para la supervivencia, pero solo en un grupo de pacientes específico del que hablaré en un momento.

Después se aprobó el medicamento llamado ozogamicina gemtuzumab. Este medicamento en realidad se aprobó en el año 2000, pero algunos estudios mostraron después que probablemente no se estaba usando de manera correcta, que no era tan seguro o eficaz como parecía originalmente, y entonces fue retirado del mercado en 2010. Sin embargo, estudios adicionales mostraron que al usarlo de diferente manera en realidad era muy eficaz y útil, y con base en esos estudios la FDA volvió a aprobarlo. Este medicamento es un anticuerpo dirigido contra un marcador llamado CD33 que está presente en las células leucémicas en una gran proporción de pacientes. Por consiguiente, este medicamento está de vuelta en el mercado.

Es probable que para fin de año tengamos otra aprobación, la del ivosidenib, que es un inhibidor de IDH1. Y quizá haya también otras aprobaciones.

CPX-351 Structure

CPX-351 Uses a Nano-Scale Delivery Complex



- 100 nm bilamellar liposomes
- 5:1 molar ratio of cytarabine to daunorubicin
- 1 unit = 1.0 mg cytarabine plus 0.44 mg daunorubicin

Source: Celator

22

Diapositiva 22. Estructura de CPX-351

Ahora hablaré con mayor detalle acerca de cada uno de estos medicamentos.

CPX-351 usa un complejo de administración de escala nanométrica: estas pequeñas cápsulas grasas llamadas liposomas. Contienen cinco moléculas de citarabina, ilustradas en rosa, por cada molécula de daunorrubicina.

CPX-351 Trial Design

Randomized Phase 3 Trial of CPX-351 vs “7+3” in Older Patients with sAML

Primary Endpoint:
Overall Survival

Eligibility

- Previously untreated sAML or tAML
- Ages 60- 75
- Able to tolerate intensive therapy
- PS 0-2

CPX-351

100 units/m² IV days 1, 3, 5
Up to 2 inductions and 2 consolidations

7+3

Daunorubicin 60 mg/m²
Cytarabine 100 mg/m²

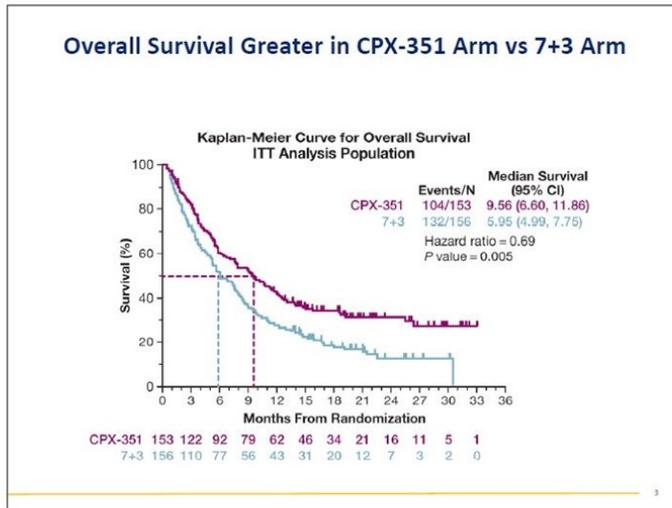
Source: Celator

23

Diapositiva 23. Diseño del ensayo de CPX-351

Este medicamento se estudió en un ensayo aleatorizado, en el que podían inscribirse pacientes de entre 60 y 75 años de edad que padecieran ya sea leucemia mieloide aguda relacionada con tratamiento previo o leucemia mieloide aguda secundaria a un síndrome mielodisplásico o mielofibrosis. Estos pacientes recibieron, o bien el tratamiento “7+3” estándar, o bien CPX-351. La administración de CPX-351 es un poco más sencilla, porque en vez de ser una infusión intravenosa continua de siete días —durante los cuales el paciente está enganchado al poste de la vía intravenosa y no puede ducharse ni realizar muchas otras actividades—, se administra en un par de horas el día 1, el día 3 y el día 5 del período de tratamiento. Además, la cápsula tiene un color púrpura muy atractivo, y a algunos de nuestras enfermeras les ha gustado mucho más este color que el de la daunorrubicina, cuyo tono naranja resulta un tanto desagradable.

CPX-351 Trial Result

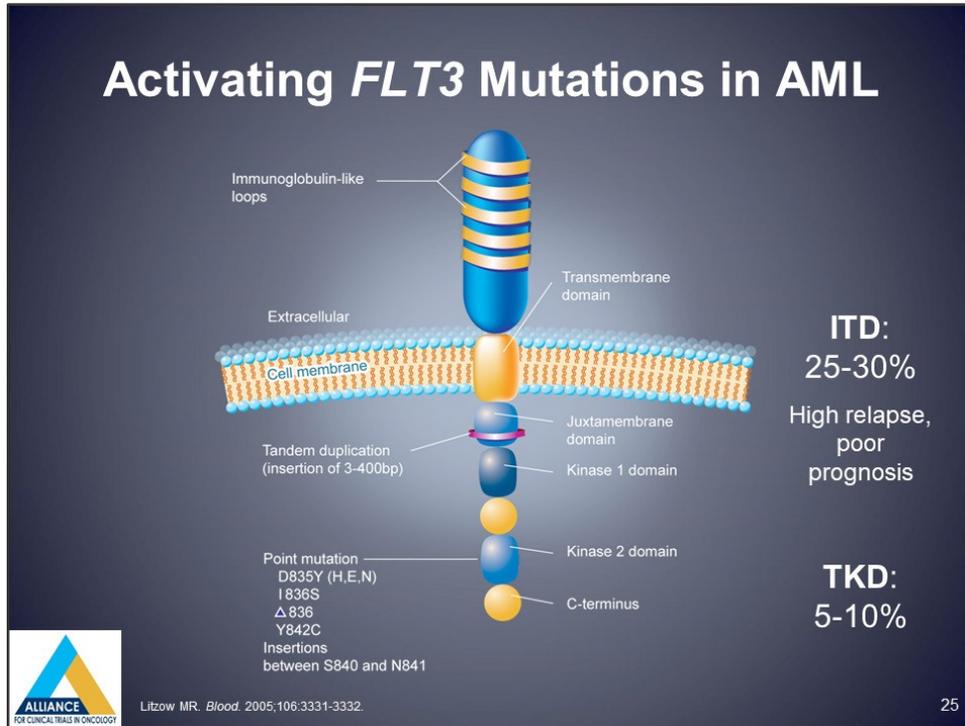


Lancet J et al ASCO 2016 annual meeting

24

Diapositiva 24. Resultado del ensayo de CPX-351

Pero bueno, la mitad de los pacientes recibió una de ellas y la otra mitad recibió la otra. Después de unos pocos meses, los pacientes que recibieron CPX-351 (representados con la línea púrpura en la gráfica) tenían mayor probabilidad de sobrevivir que los que recibieron el tratamiento “7+3”, es decir, la terapia estándar. A los nueve meses la diferencia era considerable: el 50 % de los pacientes que recibieron CPX-351 seguían vivos, en contraste con el 30 % de los pacientes que recibieron el tratamiento “7+3”. He usado este medicamento con mis propios pacientes, y ya está incluido en nuestra lista de medicamentos aprobados en Dana Farber Cancer Institute. Se trata sin duda de una opción muy razonable para el subconjunto de pacientes de entre 60 y 75 años de edad con leucemia mieloide aguda de mayor riesgo.



Diapositiva 25. Mutaciones activadoras de FLT3 en la AML

Mencioné la mutación de FLT3. Entre el 25 y el 35 % de los pacientes tienen mutaciones activadoras en este complejo. Aquí pueden ver una imagen de él; las cositas serpenteantes son la superficie celular y lo que parece un palo de críquet o una antena es la propia molécula de señalización FLT3. Cuando está mutada se comporta como un interruptor eléctrico que se quedara todo el tiempo en la posición de encendido, o como el acelerador de un auto sin frenos que se estuviera pisando todo el tiempo, y entonces la célula se divide y se convierte en una célula leucémica.



**A Phase III Randomized Double-blinded Study Of
Chemotherapy +/- Midostaurin (PKC412)
In Newly Diagnosed Adults aged 18-60 with *FLT3*
Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML)**

Richard M. Stone, Sumithra Mandrekar, Ben L Sanford, Susan Geyer, Clara D. Bloomfield, Konstanze Dohner, Christian Thiede, Guido Marcucci, Francesco Lo-Coco, Rebecca B. Klisovic, Andrew Wei, Jorge Sierra, Miguel A. Sanz, Joseph M. Brandwein, Theo de Witte, Dietger Niederwieser, Frederick R. Appelbaum, Bruno C. Medeiros, Martin S Tallman, Jurgen Krauter, Richard F. Schlenk, Arnold Ganser, Hubert Serve, Gerhard Ehninger, Sergio Amadori, Richard A. Larson, and Hartmut Dohner

Participants: ALLIANCE/CALGB, AMLSG, CETLAM, ECOG, EORTC, GIMEMA, NCIC, OSHO, PETHEMA, SAL, SWOG

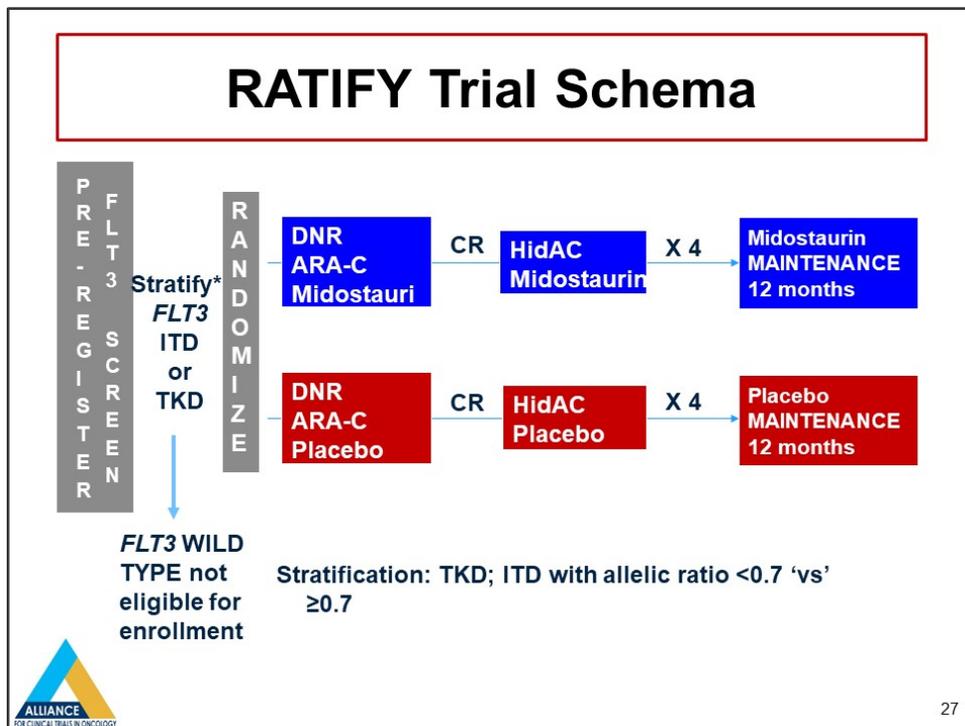
CTEP sponsored, Novartis provided drug and sponsored outside North America, and Alliance (formerly CALGB) chaired study, collected data and performed analysis



26

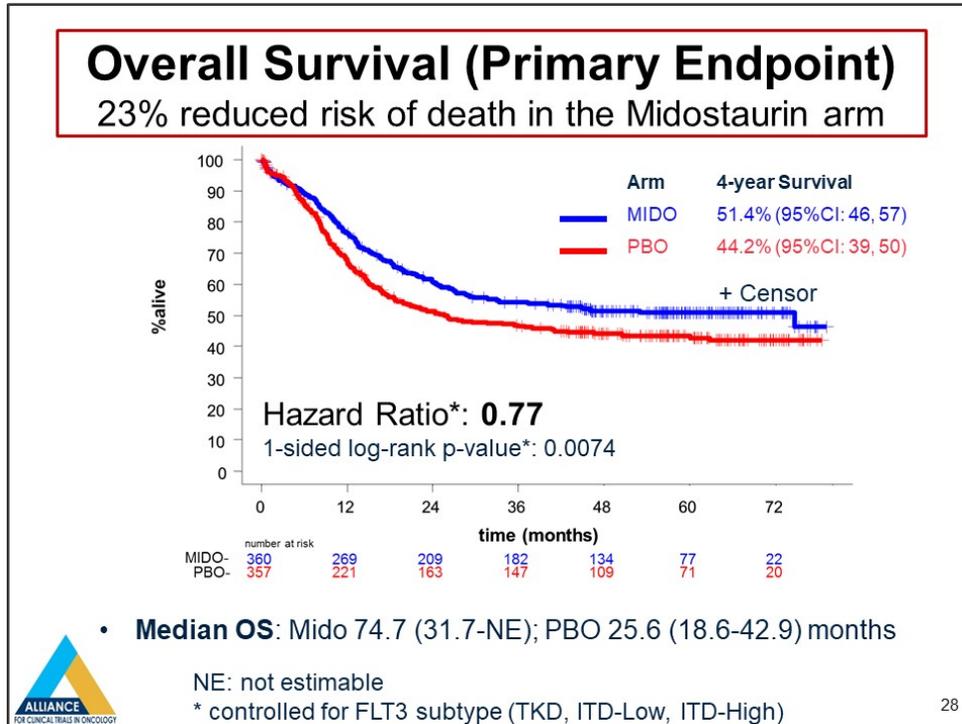
Diapositiva 26. Estudio de fase III aleatorizado y a doble ciego de la quimioterapia +/- midostaurina (PKC412) en pacientes adultos de 18 a 60 años con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda (AML) con mutación de FLT3

Durante muchos años los investigadores han tratado de desarrollar inhibidores que sean capaces de contrarrestar el efecto de esta mutación. Ahora hay disponibles seis o siete de ellos. El primero lo estudiaron mi colega Rich Stone, aquí en Boston, y varios de sus asociados. En ese estudio se comparó la quimioterapia estándar más midostaurina frente a la quimioterapia estándar más placebo.



Diapositiva 27. Esquema del ensayo RATIFY

Cabe hacer aquí una observación sobre los placebos. Muy pocos ensayos en oncología, al menos en el campo de la leucemia, son ensayos controlados con placebo. Solo se realizan ensayos controlados con placebo cuando los pacientes ya están recibiendo una terapia estándar o cuando no existe una terapia estándar para su enfermedad. Sería un acto falto de ética que algunos pacientes recibieran midostaurina con la terapia estándar mientras que otros recibieran un placebo y nada más. Por lo tanto, todos recibieron el tratamiento estándar. En adición a la terapia estándar, un grupo recibió midostaurina y el otro recibió placebo. Ese es un diseño de estudio ético. No lo sabíamos en ese momento, pero la midostaurina podría haber dado peores resultados: podría haber aumentado la cantidad de efectos secundarios sin mejorar la remisión o la tasa de supervivencia.

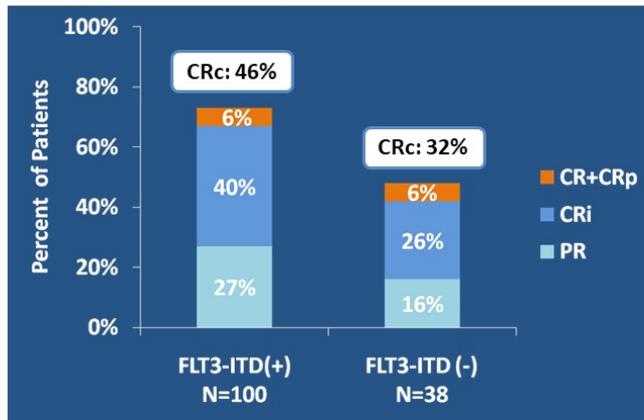


Diapositiva 28. Supervivencia general (criterio principal de valoración)

Pero, en este caso hubo un beneficio para la supervivencia, a diferencia de varios otros estudios que no demostraron ningún beneficio para la supervivencia. Se trató de un beneficio modesto. A los 3 años, o sea los 36 meses, la diferencia en la supervivencia fue de un 7 %, que es un beneficio pequeño. Es verdad que aún nos queda mucho por hacer, pero si usted fuera uno de estos 7 de cada 100 pacientes, estos resultados le parecerían muy importantes. Además, este medicamento ya cuenta con aprobación, así que ahora lo estamos usando de manera habitual.

El sorafenib es otro inhibidor de FLT3 que fue aprobado para el tratamiento del cáncer renal y del cáncer hepático.

Phase 2 Study of Quizartinib in AML: Response Rate



- Median duration of response: 12.1 weeks FLT3-ITD(+) & 7.0 weeks FLT3-ITD(-)
- 75% of FLT3-ITD(+) and 48% of FLT3-ITD(-) patients refractory to their last prior therapy, achieved at least a PR to quizartinib

Levis et al ASH 2015

29

Diapositiva 29. Estudio de fase 2 de quizartinib en la AML: tasa de respuesta

Se están desarrollando algunos otros medicamentos nuevos que aún no han sido aprobados. Uno de ellos se menciona aquí. Es el quizartinib, para uso en pacientes con leucemia mieloide aguda en casos de recaída o resistencia al tratamiento. El término “resistencia al tratamiento”, igual que enfermedad “resistente al tratamiento” o “refractaria”, significa que los pacientes no respondieron a su terapia previa. Con quizartinib hubo una tasa de respuesta del 46 % en los pacientes que tenían la mutación específica llamada ITD.

Clinical Response to Gilteritinib Treatment by FLT3 Mutation or TKI Status

Clinical Response	≥80 mg Gilteritinib				
	Mutation Type			TKI Status	
	FLT3-ITD only N=142	FLT3-D835 only N=11	ITD and D835 N=9	Prior TKI N=40	TKI Naïve N=127
CR	16 (11)	0	0	2 (5)	14 (11)
CRp	11 (8)	0	0	3 (8)	8 (7)
CRi	38 (27)	1 (9)	4 (44)	9 (23)	35 (28)
PR	15 (11)	2 (18)	0	5 (13)	13 (10)
CRc (CR+CRp+CRi)	65 (46)	1 (9)	4 (44)	14 (35)	57 (45)
ORR (CRc+PR)	80 (56)	3 (27)	4 (44)	19 (48)	70 (55)

Data presented as n (%).

CR, complete remission; CRc, composite complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; CRp, complete remission with incomplete platelet recovery; ORR, overall response rate; PR, partial response.



30

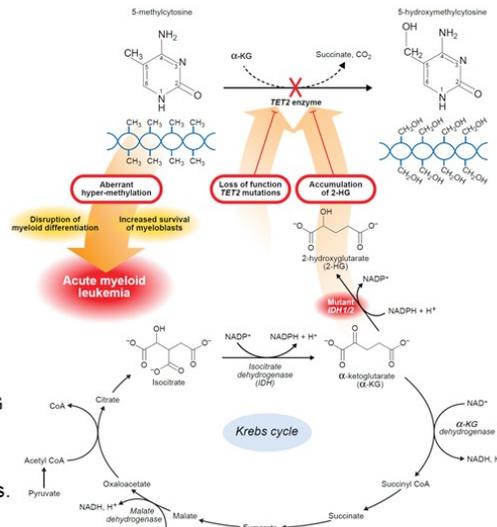
Diapositiva 30. Respuesta clínica al tratamiento con gilteritinib, según el estado de la mutación de FLT3 o del inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, en inglés)

También tenemos al gilteritinib, otro medicamento que está avanzando en los ensayos clínicos. Se observó, de manera similar, una tasa de respuesta completa de más de 40 % en los pacientes con la mutación de FLT3 que recibieron tratamiento con este medicamento.

Ambos medicamentos, junto con unos cuantos más, entre ellos el crizotinib, se están estudiando en pacientes y existe cierta posibilidad de que se aprueben en el futuro.

IDH1/2-mutant AML

- Mardis et al, NEJM 2009: First description of *IDH1* mutations in ~8% of patients with AML, associated with normal cytogenetic status (cn-AML).
- Subsequent studies found a larger subset, ~15%, of patients with mutations in the *IDH2* gene.
- IDH proteins, essential to the Krebs Cycle, catalyze decarboxylation of isocitrate to α -ketoglutarate (α -KG) in cytoplasm (*IDH1*) and mitochondria (*IDH2*).
- Mutant IDH enzymes catalyze an NADPH-dependent reduction of α -KG to 2-hydroxyglutarate (2-HG).
- This leads to accumulation of 2-HG onco-metabolite in IDH-mutant tumors.



Ward et al. Cancer cell, 2010, Gross et al. J Exp Med 207:339-44, 2010, Dang et al. Nature 462:739-44, 2009.

31

Diapositiva 31. AML con mutación de IDH1/2

Con respecto a las mutaciones del gen IDH, estas se presentan en alrededor del 15 al 20 % de los pacientes con leucemia mieloide aguda y afectan la forma en que las células usan la energía. Existe un ciclo, llamado ciclo de Krebs, y si hay algún bioquímico entre los miembros de esta audiencia, o si alguien tomó algún curso básico de biología celular en la universidad, quizá recuerde que en algún momento tuvo que memorizar el ciclo de Krebs. Torturamos a nuestros estudiantes de medicina durante los primeros años de sus estudios haciendo que lo memoricen, porque tiene implicaciones importantes en varios aspectos médicos.

Pero bien, con respecto a esta mutación, sabemos que afecta a una enzima del ciclo de Krebs, cambia la forma en que las células crecen y se dividen y provoca que se conviertan en células malignas. Esta mutación no es exclusiva de la leucemia mieloide aguda; algunos otros tumores, como los tumores cerebrales, también contienen mutaciones de IDH.

Response to Enasidenib (AG-221) in AML/MDS

	RR-AML (n = 159)	Untreated AML (n = 24)	MDS (n = 14)	All (N = 209)
Overall Response (CR, CRp, CRi, mCR, PR)	59 (37%) [95%CI: 30%, 45%]	10 (42%) [22%, 63%]	7 (50%) [23%, 77%]	79 (38%) [31%, 45%]
CR	29 (18%) [95%CI: 13%, 25%]	4 (17%) [5%, 37%]	3 (21%) [5%, 51%]	37 (18%) [13%, 24%]
CRp	1 (1%)	1 (4%)	1 (7%)	3 (1%)
CRi	3 (2%)	0	0	3 (1%)
mCR	9 (6%)	1 (4%)	3 (21%)	14 (7%)
PR	17 (11%)	4 (17%)	0	22 (11%)
SD	72 (45%)	9 (38%)	6 (43%)	96 (46%)
PD	10 (6%)	1 (4%)	0	11 (5%)
Not evaluable	18 (11%)	4 (17%)	1 (7%)	23 (11%)

- Overall response by IDH mutation type: R140Q 36% / R172K 42%

CR, complete response; CRp, CR with incomplete platelet recovery; CRi, CR with incomplete hematologic recovery; mCR, marrow CR; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease

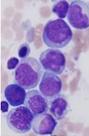
32

Diapositiva 32. Respuesta a enasidenib (AG-221) en AML/MDS

El enasidenib, que antes se conocía como AG-221, es el segundo medicamento que fue aprobado este año, y con él se obtuvo una tasa de respuesta completa de alrededor de 18 % y una tasa de respuesta general de casi 40 % en pacientes con mutaciones de IDH. Este medicamento en particular sirve como puente al trasplante para algunos pacientes, es decir, un tratamiento preparatorio para el trasplante. He tratado a varios de mis pacientes con él, quienes después estuvieron en condiciones de recibir un trasplante. Y ahora se está incorporando a los regímenes de quimioterapia, tal como ocurrió con la midostaurina.

Clinical activity of AG-120 in R/R AML

Patient achieved CR by end of Cycle 1

Screening 44% blasts	Dose escalation	Dose escalation	
		R/R AML n=63	Overall N=78
	CR, n (%)	10 (16)	14 (18)
Cycle 1 Day 15 3% blasts	CRi/CRp, n (%)	8 (13)	8 (10)
	PR, n (%)	1 (2)	2 (3)
Cycle 1 Day 28 2% blasts	mCR/MLFS, n (%)	2 (3)	6 (8)
	SD, n (%)	27 (43)	30 (38)
	PD, n (%)	8 (13)	8 (10)
	NE, n (%)	7 (11)	10 (13)
	ORR, n (%) [95% CI]	21 (33) [22, 46]	30 (38) [28, 50]

DiNardo et al ASH 2016

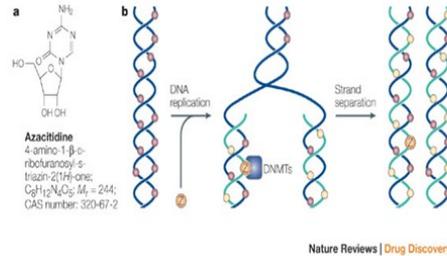
Data cut off date 1 August 2016
 CR = complete response; CRi = CR with incomplete neutrophil recovery; CRp = CR with incomplete platelet recovery;
 PR = partial response; mCR/MLFS (marrow CR/morphologic leukemia-free state) = <5% blasts in bone marrow, no hematologic recovery; SD = stable disease; NE = not evaluable; ORR = overall response rate (CR + CRi + CRp + PR + mCR/MLFS)

Diapositiva 33. Actividad clínica de AG-120 en la AML en recaída/resistente al tratamiento

AG-120, el ivosidenib, también tiene actividad en pacientes con una mutación de IDH1, en vez de una mutación de IDH2, y la tasa de respuesta general observada también es de entre 30 y 40 %.

DNA Hypomethylating Therapies

- Less intensive treatment, increasingly used for frailer or older patients
- Typically administered in outpatient clinic
- Can lead to therapeutic responses, including transfusion independence, decrease in leukemic burden, and less commonly, remissions
- However, responses often transient, with leukemic progression and brief post-HMA survival
- **Decitabine** and **azacitidine** FDA approved for MDS (and AML with 20-30% blasts)
- Development: guadecitabine (SGI-110), CC-486, ASTX727



Issa JP, et al. Nature Reviews Drug Discovery 2005.

34

Diapositiva 34. Terapias con agentes hipometilantes del ADN

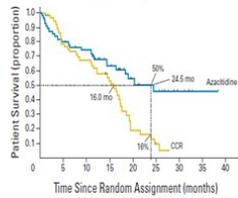
También existen las llamadas terapias con agentes hipometilantes del ADN. Dos de ellas ya están disponibles en el mercado. Una es la azacitidina, o Vidaza®, por su marca; la otra es la decitabina, o Dacogen®. No son tan intensivas como la quimioterapia con “7+3”. No causan caída de cabello y no suelen hacer que los pacientes se sientan muy enfermos, pero pueden provocar respuestas farmacológicas. Ahora bien, probablemente no curen a nadie, pero sin duda pueden producir buenos resultados. En particular para los pacientes mayores o con salud delicada que no son buenos candidatos a terapia intensiva, estas terapias pueden inducir una remisión en muchos de ellos, extender su vida y ayudarlos a sentirse mejor.

Desafortunadamente no sabemos de antemano quiénes van a responder a estos medicamentos, y algunos pacientes solo presentan una respuesta muy breve. Lo que hacen estos medicamentos —su modo de acción— es cambiar la forma en que el ADN se pliega y se transcribe, es decir, la forma en que los genes se activan y desactivan. Para ser sincero debo mencionar que, a pesar de que la azacitidina se aprobó hace 13 años, en 2004, para el tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mieloide aguda en pacientes con conteo bajo de blastos, y aunque la decitabina se aprobó en 2006, aún no entendemos realmente cómo actúan estos medicamentos. Pero están disponibles y muchos pacientes han sido tratados con ellos.

Hay algunos otros medicamentos de la misma clase con los que están avanzando en los ensayos clínicos. Existe una forma oral de azacitidina, llamada CC-486, y una forma oral de decitabina, llamada ASTX727. Ambos son agentes activos que actualmente se están estudiando en ensayos aleatorizados. También hay la guadecitabina, o SGI-110, que es algo así como una forma sumamente potente de decitabina. Parece ser más potente, y produce una respuesta en algunos pacientes en quienes la decitabina no dio resultados. Así pues, SGI-110 también está avanzando en los ensayos aleatorizados, y está por verse si es mejor que los medicamentos aprobados con los que ya contamos. Se trata de un área de interés particular para los investigadores.

Hypomethylating Therapy among Older Adults

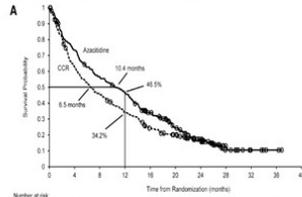
Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia



CR rate: 18% (10/55)

Fenaux P, et al. JCO 2010

International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts

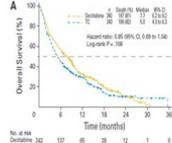


Number at risk		Azacitidine (n = 241)	
		No.	%
Azacitidine	241	116	48.1
CCR	241	108	44.8

Hematologic response*		No.	%
CR + CRi		67	27.8
CR		47	19.5
CRi		20	8.3

Dombret H, et al. Blood 2015

Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia



Number at risk		Decitabine (n = 242)		Patient Choice (n = 242)	
		No.	%	No.	%
Decitabine	242	127	52.5	115	47.5
Patient Choice	242	107	44.2	135	55.8

Response	Supportive Care (n = 242)		Cytarabine (n = 215)		Total TC (n = 242)		Decitabine (n = 242)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CR	1	3.6	17	7.9	18	7.4	38	15.7
CRi	1	3.6	6	2.8	7	2.9	21	9.9
CRp	0	0	1	0.5	1	0.4	5	2.1
CR + CRp	1	3.6	18	8.4	19	7.8*	43	17.8*

Kantarjian H, et al. JCO 2012



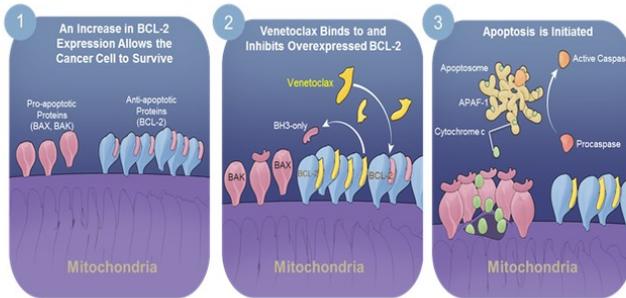
TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes

Weich et al. NEJM 2016

Diapositiva 35. Terapia con agentes hipometilantes en adultos mayores

Aquí observamos de nuevo que la tasa de respuesta completa —una respuesta en la que todos los conteos de células sanguíneas se normalizan y las células blásticas desaparecen— no es muy alta. Es solo de entre 15 y 20 %. Sin embargo, la tasa de respuesta en la que observamos algún beneficio para los pacientes es mayor que aquella, cercana al 40 %. Además, hay algunos grupos de pacientes, como los que tienen mutaciones de TP53, que muy probablemente tendrían un pronóstico desfavorable con quimioterapia intensiva, pero para quienes la decitabina parece ser particularmente eficaz. Se ha vuelto el medicamento de elección para pacientes con mutaciones de TP53, según un artículo que la Washington University de St. Louis publicó el año pasado en el *New England Journal of Medicine*, en colaboración con un grupo de investigadores de Chicago. Así pues, ese tipo de terapia está disponible.

Venetoclax: An Oral Selective BCL-2 Inhibitor



- Venetoclax was shown to synergize with HMA in preclinical models, suggesting that combination with HMA may be a promising approach in AML
- FDA approved for CLL
- Reported: phase 1b, open-label, nonrandomized, dose-escalation trial of venetoclax in combination with DEC or AZA in older (≥ 65 years), treatment-naive AML patients (NCT02203773)
- *Ongoing: randomized trials in up-front and relapsed/refractory AML*

1. Souers A, et al. *Nat Med.* 2013;19:202-8; 2. Pan R, et al. *Cancer Discov.* 2014;4:362-75; 3. Konopleva M, et al. 56th Annual American Society of Hematology; December 6–9, 2014; Abstract 118; 4. Tsao T, et al. *Ann Hematol.* 2012;91:1861-70.

36

Diapositiva 36. Venetoclax: inhibidor selectivo de BCL-2 de administración oral

¿Cómo podemos mejorar esta situación? Pues bien, existe un medicamento llamado venetoclax que está aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (CLL, en inglés) y que también es útil en ciertas formas de linfoma. Básicamente promueve la muerte de las células inhibiendo el factor BCL2, que es como una señal de supervivencia para ellas. Un estudio muy estimulante realizado en Houston, en el que se combina venetoclax, ya sea con decitabina, o bien con azacitidina, mostró una tasa de respuesta muy alta con esta combinación. Por eso, actualmente se están realizando ensayos aleatorizados para evaluarla.

Venetoclax + HMA Efficacy in AML

Overall Response, n (%)	Arm A (VEN + DEC)		Arm B (VEN + AZA)		Total
	VEN 400 mg (n=6)	VEN 800 mg (n=12)	VEN 400 mg (n=4)	VEN 800 mg (n=12)	
					N=34
CR+CRi	3 (50)	9 (75)	4 (100)	7 (58)	23 (68)
ORR (CR+CRi+PR)	3 (50)	10 (83)	4 (100)	7 (58)	24 (71)
CR+CRi+PR+MLFS	3 (50)	11 (92)	4 (100)	10 (83)	28 (82)

- 27/45 (60%) patients achieved CR/CRi, 1/45 (2%) had partial remission (PR), and 4/45 (9%) patients achieved morphologic leukemia free state (MLFS) when treated at all dose levels
- 23/34 (68%) patients achieved CR/CRi when treated at 400 and 800mg dose levels
- Median time to CR/CRi was 1 month (range, 0.8–3.8)
- The median duration of response was 8.4 months (95% CI = 6.8—not reached)
- 7/45 (16%) patients experienced morphologic relapse after achieving a CR or CRi
- Median time on study was 3.2 months (range, 0.2–14.6)

Dinardo C. ASH 2015, Abstract 327
 Pollyea D. ASCO 2016, Abstract 7009.

37

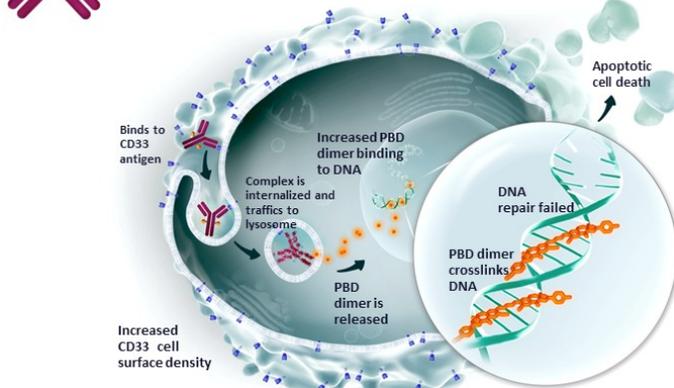
Diapositiva 37. Eficacia de venetoclax + agente hipometilante (HMA, en inglés) en la AML

Más del 70 % de los pacientes presentaron una respuesta con esta combinación, que es mayor que la que esperaríamos obtener con azacitidina o decitabina como monoterapia. Debido a esos resultados, esta combinación ahora está generando un gran entusiasmo. La hemos usado para algunos pacientes, fuera de estos estudios, cuando la azacitidina o la decitabina ya no les estaban ayudando. No es una indicación aprobada por la FDA, pero si el paciente puede costearla —el venetoclax cuesta más de \$10,000 al mes— a veces podemos conseguir este tratamiento, y tal vez ayude a algunas personas. No obstante, definitivamente es mejor suministrar este tratamiento en un estudio, si podemos hacer inscribirse al paciente en un ensayo, y aprender de él de manera formal.

El costo de estos medicamentos es enorme. Son ridículamente caros. No voy a hablar mucho más acerca de esto, pero sé que se trata de un tema de gran importancia para LLS, y por este motivo ellos ofrecen servicios de apoyo a los pacientes y sus familias. Ejercí la medicina en el Reino Unido durante dos años, y sé que allá nadie se queda en bancarrota por tener que costear los medicamentos. Pero eso sí ocurre aquí, en los Estados Unidos, y es por ello que estamos ante un problema que nuestros líderes políticos deben resolver.

Vadastuximab Talirine (SGN-CD33A; 33A) Proposed Mechanism of Action in Combination with HMA

- Anti-CD33 antibody, engineered cysteines to enable uniform site-specific conjugation
- Cleavable dipeptide linker, highly stable in circulation
- Pyrrrolobenzodiazepine (PBD) dimer, binds DNA with high intrinsic affinity



Vadastuximab talirine (SGN-CD33A; 33A) is an investigational agent, and its safety and efficacy have not yet been established. ©2015 Seattle Genetics, Inc. All rights reserved.

Fathi AT et al. ASH 2015

38

Diapositiva 38. Vadastuximab talirina (SGN-CD33A; 33A)

El vadastuximab es un ejemplo de una clase de terapias en las que un anticuerpo está unido a una sustancia tóxica, y el anticuerpo solo se une a las células leucémicas, únicamente a las células que tienen el marcador particular al que está dirigido el anticuerpo, que en este caso es CD33. No obstante, el vadastuximab causó más efectos secundarios que los previstos, y es por ello que el desarrollo de este medicamento se ha suspendido por el momento. Pero este es exactamente el mismo mecanismo con el que actúa el gemtuzumab, o Mylotarg® por su marca, que ya está aprobado por la FDA.

Vadastuximab Best Clinical Response: Efficacy Evaluable Patients

But... 7/2017, development on hold due to excess deaths in randomized study; FDA and sponsor evaluating

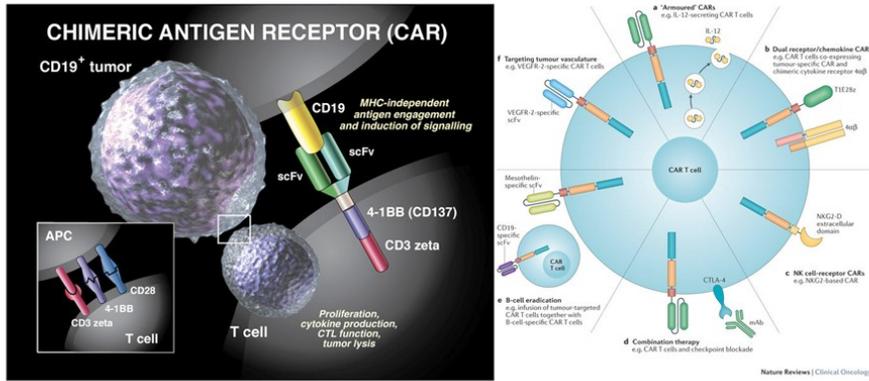
Efficacy Evaluable	All N=49	Secondary		Age ≥75 years N=26
		AML ^d N=22	FLT3/ITD+ N=5	
Remission Rate (CR + CRi)	73%	77%	100%	65%
CR	47%	50%	80%	38%
CRi (p) ^a	20%	18%	20%	19%
CRi (n) ^b	6%	9%	0	8%
mLFS ^c	2%	5%	0	4%
ORR (CR + CRi + mLFS)	76%	82%	100%	69%

^a CRi (p) = CR with ANC ≥1000/uL, incomplete platelet recovery
^b CRi (n) = CR with platelets ≥100,000/uL, incomplete neutrophil recovery
^c mLFS = morphologic leukemia-free state
^d Defined as therapy-related AML, AML evolved from prior MDS, or de novo AML with MDS-related cytogenetics

Diapositiva 39. Mejor respuesta clínica con vadastuximab: pacientes con eficacia evaluable

Este medicamento también permite obtener una tasa de remisión muy alta. Por consiguiente, la FDA está evaluando específicamente el vadastuximab. Así pues, existen otros anticuerpos contra CD33 en desarrollo, y menciono esto porque actúa de manera muy similar al Mylotarg.

Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cells: An Advance for ALL; Will They Be Useful Someday for AML?



Barrett DM et al *Curr Opin Pediatr* 2014;26(1):43-49
 Jackson H et al *Nature Reviews Clinical Oncology* 13, 370–383 (2016)

40

Diapositiva 40. Células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR T, en inglés): un avance contra la ALL; ¿llegará a ser útil algún día para la AML?

Actualmente se habla mucho de las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos, o “CAR T cell therapies” en inglés, en los medios. Ya se aprobó una de ellas para tratar la leucemia linfocítica, y hace unas cuantas semanas se aprobó otra más para tratar el linfoma, ¿pero en algún momento será factible usarlas para tratar los tipos de leucemia mieloide? El problema con el uso de las células CAR T en el tratamiento de la leucemia mieloide, en comparación con los tipos de leucemia linfocítica, es el objetivo contra el que se dirige la terapia. El CD19 es un marcador presente en las células B malignas en el linfoma, la leucemia linfocítica crónica y la leucemia linfocítica aguda, y si se usan las propias células inmunitarias del paciente, modificadas mediante bioingeniería, para combatir estas células B, lo que pasa es que esto eliminará a todas las células B del cuerpo. Resulta que podemos vivir sin células B; podemos recibir una infusión mensual de gammaglobulina y podremos sobrevivir. Pero si eso se hace en el caso de las células de una leucemia mieloide, si la terapia se dirige contra, por ejemplo, CD33, el problema es que también afectará a algunos de los neutrófilos, los glóbulos blancos normales que son muy importantes para combatir a las bacterias. Los neutrófilos también expresan CD33, por lo que el tratamiento asimismo eliminará a los neutrófilos, y no podemos vivir sin ellos. No existe ninguna infusión que pueda compensar ese efecto. Así pues, aún no sabemos cómo emplear ese tratamiento en enfermedades mieloides, pero estoy seguro de que llegaremos a ese punto, porque actualmente se están desarrollando muchos productos diferentes con células CAR T. Algunos de ellos contienen lo que suele llamarse “el gen suicida”. Estos productos se administran mediante infusión en el sistema del paciente durante cierto tiempo para destruir las células leucémicas. No obstante, para que no se conviertan en una fuerza permanente dentro del cuerpo, es posible desactivarlos y poner fin a su despliegue. Considero que una de esas estrategias será exitosa.

Immune Checkpoint Inhibitors: A Breakthrough In Solid Tumors, What About AML?

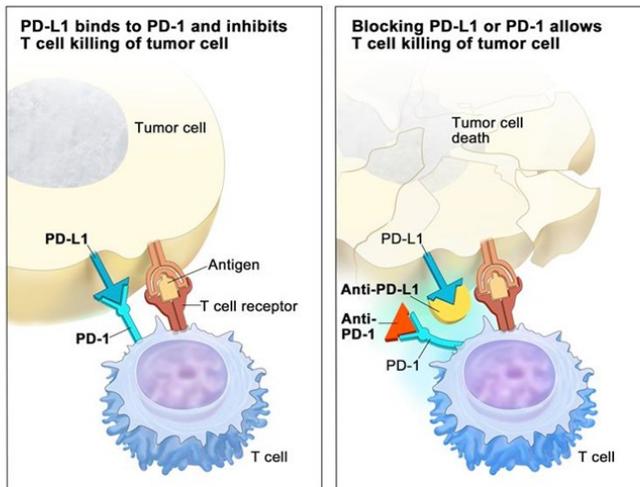


Image Source: NCI

© 2015, Tenese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights.

41

Diapositiva 41. Inhibidores de puntos de control inmunitario: un gran avance en el tratamiento de tumores sólidos; ¿qué hay con respecto a la AML?

Existe un concepto muy parecido en el tratamiento de los tumores sólidos: muchos médicos están tratando a sus pacientes con inhibidores de puntos de control inmunitario. El cáncer, incluida la leucemia mieloide aguda, en realidad es una falla del sistema inmunitario. El sistema inmunitario del paciente debería reconocer a las células cancerosas como células anormales y combatir las, pero no lo hace. Esto se debe a que las células cancerosas engañan al sistema inmunitario haciéndole creer que son parte del cuerpo normal. Estos inhibidores de los puntos de control inmunitario descubren el engaño, reconocen la identidad real de las células tumorales y las matan. Pueden ser muy eficaces. Jimmy Carter —expresidente de los Estados Unidos— tuvo metástasis en el cerebro derivada de un tumor, pero recibió tratamiento con uno de estos medicamentos y logró una remisión completa. En un hombre de 90 años este resultado es verdaderamente notable.

Estos medicamentos no parecen ser tan activos contra la leucemia mieloide aguda como quisiéramos que fueran, y es por ello que seguimos tratando de descubrir a qué se debe esto y de idear si podemos modificarlos o usarlos en combinación con otros medicamentos para mejorar sus resultados.

What's Next For AML? "Personalized" Medicine

Personalized medicine approach to treating AML

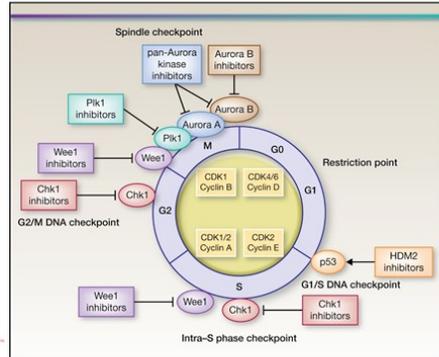
The Leukemia & Lymphoma Society (LLS) and the Knight Cancer Institute at Oregon Health & Science University are leading a pioneering collaboration to develop a personalized medicine approach to improve outcomes for patients with acute myeloid leukemia (AML), a particularly devastating cancer of the blood and bone marrow. LLS provided \$2.2 million to fund Beat AML, and here is how the collaboration will work:

1 In coordination with the Knight Cancer Institute, Cleveland University, UT Southwestern Medical Center and Hasidim Cancer Institute will collect data from 500 AML patient samples within 3 years.

2 Drug and biotech companies will work with the collaborators to find drug compounds that target mutation subsets of AML, disease progression. Any 50+ drugs will be fast to test a therapeutic.

3 Illumina will perform genetic sequencing to identify mutations in the patient samples.

4 Intel will work with Knight Cancer's bioinformatics team to apply its technology to accelerate computational analysis of the mutation data collected.



Gojo I, Karp J. Clin Can Res Dec 2014

42

Diapositiva 42. ¿Qué es lo que sigue con respecto a la AML? Medicina "personalizada"

¿Qué es lo que sigue con respecto al tratamiento de la leucemia mieloide aguda? Pues bien, como ya mencioné, la medicina personalizada, que es el objeto del estudio "Beat AML Master Trial", es muy prometedora. Hay muchos estudios diferentes sobre mutaciones específicas, y pienso que dentro de unos 20 años estaremos tratando la leucemia mieloide aguda de una forma totalmente diferente a como lo hacemos ahora. En vez de que muchísimos pacientes reciban el tratamiento "7+3", cada uno recibirá los inhibidores específicos que se requieran para su caso particular de leucemia, para su perfil genético particular.

Stem Cell (Bone Marrow) Transplantation

43

Diapositiva 43. Trasplante de células madre (médula ósea)

Quiero dejar tiempo suficiente para sus preguntas, así que voy a terminar hablando unos cuantos minutos acerca del trasplante de células madre, o sea trasplante de médula ósea. Estos términos en realidad son sinónimos.

Transplant ≈ “Rebooting the System”



www.leadingwithtrust.com

44

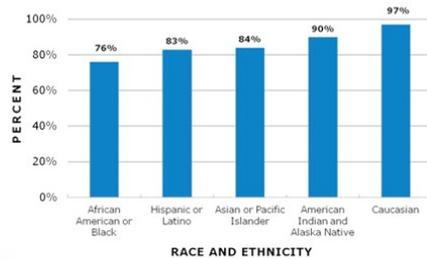
Diapositiva 44. Trasplante ≈ “reinicio del sistema”

Un trasplante de células madre es una forma de superar esa limitación de los puntos de control inmunitario, de reiniciar básicamente el sistema inmunitario del paciente.

What Needs To Be Done Before Transplant? Donor Identification



Likelihood of Finding a Matching Adult Donor



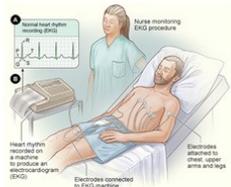
SOURCE: National Marrow Donor Program / Be The Match 2013 fiscal year reports.

45

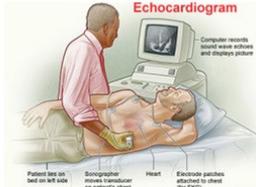
Diapositiva 45. ¿Qué se necesita hacer antes del trasplante? Identificación del donante

Las células para trasplantes se toman de un donante. “Be the Match”, del National Marrow Donor Program, es muy eficaz para encontrar donantes compatibles para los pacientes. La probabilidad de encontrar un donante compatible depende en definitiva de sus orígenes étnicos. No obstante, incluso en el caso de los grupos minoritarios, es posible encontrar donantes compatibles para la mayoría de los pacientes. Es necesario identificar a un donante porque el paciente debe recibir nuevas células inmunitarias y de la médula ósea.

Typical Pre-Transplant Testing



Electrocardiogram (ECG)



Echocardiogram



Pulmonary function tests (PFTs, spirometry)



Dental exam and cleaning



Updated marrow biopsy



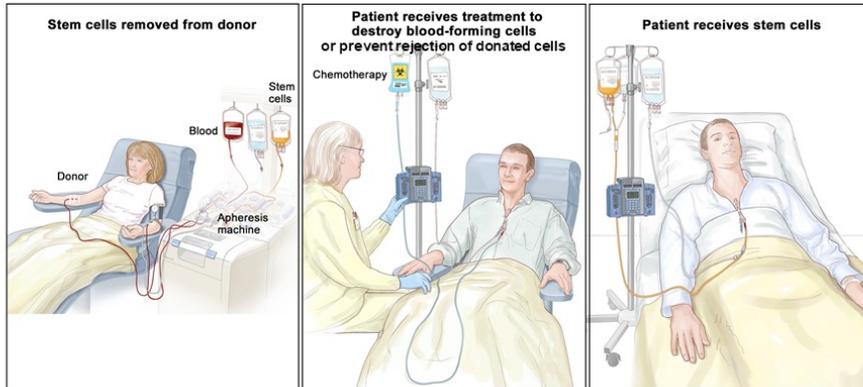
Blood tests: *tissue type, antibodies, blood type, infection markers, organ function*

46

Diapositiva 46. Pruebas típicas previas al trasplante

Después se realizan muchas pruebas antes de que ocurra la fase previa al trasplante.

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (Allo-HSCT)



Source: NCI

47

Diapositiva 47. Alotrasplante de células madre hematopoyéticas (allo-HSCT, en inglés)

Una vez que se han realizado todas las pruebas —entre ellas un examen dental, un examen cardíaco y otras pruebas—, el paciente recibe tratamiento para destruir sus propias células de la médula ósea o al menos para evitar el rechazo de las células donadas. Después recibe las células madre del donante, tal como si fuese una transfusión, y esas células madre comienzan a funcionar en su cuerpo.

Transplant Trends

- **Older fit patients** are increasingly considered eligible (up to ~75 years)
- Increasing use of half-matched “**haplo**” **transplant** (usually parent/child)
 - Randomize transplant of haplo vs cord blood
- Increasing elective use of **bone marrow rather than blood stem cells** as donor source
 - Requires an operation, but may reduce graft-versus-host (GVH)
- Increasing use of post-transplant **preventive or pre-emptive therapy**
 - e.g., sorafenib after FLT3 AML allo-SCT
- Monitoring and treatment of graft-versus-host and infection is improving

48

Diapositiva 48. Tendencias en el campo de los trasplantes

La edad máxima para ser candidato a trasplante de células madre está aumentando. Cuando yo era estudiante este procedimiento no se practicaba en pacientes mayores de 50 años. Ahora realizamos trasplantes en pacientes de 75 años casi a diario.

También está aumentando el uso de lo que se denomina trasplante haploidéntico, para el que el donante solo necesita tener una compatibilidad de 50 % con el paciente. El donante generalmente es un hijo del paciente o, en el caso de pacientes pediátricos, su madre o su padre.

En los últimos años ha aumentado el uso de células madre de la médula ósea en vez de células madre sanguíneas. El uso de células madre de la médula ósea requiere una intervención quirúrgica, pero puede reducir la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped. Existe además un aumento en el uso de terapias postrasplante, como la de sorafenib para la enfermedad con la mutación de FLT3.

También ha habido algunas mejoras en cuanto a la incidencia de la enfermedad injerto contra huésped y de infecciones, pero siguen siendo problemas muy difíciles de resolver.

Conclusions

- FDA approval of 4 new AML drugs in 2017!
 - Hopefully the beginning of a wave
- Biological understanding of AML is improving
- More than 300 AML clinical trials ongoing, testing >40 different novel compounds
 - Clinical trials are the only way to move the field forward
- Transplant is more broadly applied, outcomes improving

49

Diapositiva 49. Conclusiones

En conclusión, la FDA aprobó cuatro medicamentos nuevos para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en 2017, y esperamos que ese sea el comienzo de una ola de nuevas aprobaciones. Nuestra comprensión de la biología de la enfermedad está mejorando; ahora entendemos mucho más acerca de las características genéticas y hay muchos estudios de investigación básica en curso con el objetivo de identificar las vías de las que depende la leucemia mieloide aguda en la célula y determinar cómo podemos inhibirlas de manera selectiva.

La última vez que visité el sitio web clinicaltrials.gov, hace unas cuantas semanas, encontré más de 300 ensayos activos y más de 40 compuestos que están en fase de evaluación. Esa, en realidad, es la única manera de poder seguir avanzando en este campo.

Además, el uso de trasplantes de células madre va en aumento y los desenlaces clínicos de los pacientes están mejorando. Pero aún necesitamos lograr más avances.

Thank You!



Yawkey Center,
Dana-Farber Cancer Institute



Harvard Medical School quadrangle

As of February 2017, Dana-Farber currently has
533 therapeutic clinical trials
in progress to treat cancers like:

Metastatic breast cancer
Lung cancer
Multiple myeloma
Leukemia



2,156
adults participated
in a clinical trial at
Dana-Farber in 2016

Resources for clinical trials: Dana-Farber.org, Clinicaltrials.gov, DFHCC.Harvard.edu
Source: Dana-Farber's Early Drug Development Center and Clinical Trials Office

DFCI Adult Leukemia Clinical Program

Richard Stone MD
Daniel Deangelo MD PhD
Martha Wadleigh MD
Gregory (Goyo) Abel MD MPH
Jacqueline S Garcia MD
Eric S Winer MD
Marlise Luskin MD
Ilene Galinsky RN NP
Mary Gerard PA-C
Adriana Penicaud PA-C
Katherine Edmonds RN NP

Research Collaborators

Benjamin Ebert MD PhD
R. Coleman Lindsley MD PhD
Andrew Lane MD PhD
David Frank MD PhD
Tony Letai MD PhD

50

Diapositiva 50. ¡Gracias!

También quiero darles las gracias, desde aquí en Boston, en nombre de nuestro programa para pacientes adultos con leucemia conducido por mis colegas Rich Stone y Dan DeAngelo, quien es nuestro director de investigación. También hay muchos científicos especializados en investigación básica con quienes nos reunimos. Tenemos la fortuna de colaborar con científicos brillantes que siempre nos traen nuevas ideas para investigación, y eso hace que el trabajo en nuestro centro sea muy fascinante.

What's on the Horizon for
Acute Myeloid Leukemia?



Q&A Session

Ask a question by phone:

- Press star (*) then the number 1 on your keypad.

Ask a question by web:

- Click "Ask a question"
- Type your question
- Click "Submit"

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

51

Diapositiva 51. Sesión de preguntas y respuestas

Ahora responderemos algunas de sus preguntas.

Lizette Figueroa-Rivera:

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

Tomaremos la primera pregunta de la audiencia por Internet. Rob pregunta si en algún lugar de los EE. UU. o del extranjero hay personas que estén estudiando o encargándose de prevenir las recaídas mediante la dieta, el ejercicio y el consumo de potasio y vitamina C en dosis altas.

Dr. Steensma:

Definitivamente sí, en cuanto a las personas que se están encargando de prevenir las recaídas. En la reunión nacional de la American Society of Hematology (ASH) del próximo mes se presentará un estudio amplio, de Europa, en el que los pacientes que presentaron signos de recaída se sometieron a tratamiento con azacitidina y lograron otra remisión.

La historia de la vitamina C en realidad es interesante. Hay mucho interés en ella porque se ha observado que podría ser particularmente útil en personas con mutaciones de TET-2. Pero aún no sabemos si esas observaciones en ratones y en modelos con líneas celulares se trasladarán a la práctica clínica.

En lo que se refiere a la dieta y al ejercicio, definitivamente son factores que suponen una diferencia. Nuestra capacidad de mantenernos activos físicamente y alimentarnos con suficientes calorías para tratar de reducir en la mayor medida posible la pérdida de peso son factores muy importantes. Pero en lo que respecta a los estudios formales, son cosas que resultan muy difíciles de evaluar. Como ya mencionamos, incluso suministrar tratamiento con agentes dirigidos resulta difícil, dada la diversidad genética de la enfermedad.

Pero sin duda existen grupos de investigación que están examinando la actividad física en términos de la calidad de vida y de los desenlaces clínicos a largo plazo.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Steensma. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operadora:

Gracias. La siguiente pregunta es de Katie. Puede hacer su pregunta.

¿Qué depara el futuro en torno a la leucemia mieloide aguda?

2 de noviembre de 2017

Orador: David P. Steensma, MD, FACP



Katie:

Hola, Dr. Steensma. Leí en una de las diapositivas que en algunos casos los pacientes mayores ahora reciben trasplantes, pero que generalmente se trata de pacientes menores de 75 años. ¿Existe alguna excepción a esa regla en el caso de personas mayores de 75 años que sean sumamente sanos que han tenido éxito con un trasplante? Gracias.

Dr. Steensma:

Esa es una muy buena pregunta. En nuestro centro no aplicamos un límite absoluto de 75 años. Hemos realizado trasplantes en un grupo de pacientes selectos que eran un poco mayores de 75 años (como 76, 77 y 78 años de edad), que no tenían otros problemas de relevancia clínica y que tenían muy buena condición física y eran activos. El problema es que en un paciente de este grupo etario —incluso si su apariencia exterior es buena y sigue estando activo y ocupado intelectualmente— su hígado y sus riñones aún tienen 78 años de edad, y eso es lo que a menudo dificulta el trasplante en estos pacientes.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, doctor. La siguiente pregunta viene de nuestra audiencia por Internet. Kelly nos dice: Mi padre falleció de leucemia mieloide aguda, al igual que sus dos hermanos biológicos y que el hijo de su hermano, mi primo, quien murió a la edad de 4 años. ¿Es frecuente que haya una asociación familiar? ¿Mi hermana y yo debemos preocuparnos por enfermarnos en el futuro?

Dr. Steensma:

Esa es una buena pregunta. Sin duda hay familias que tienen cierta predisposición a la leucemia, y estamos aprendiendo más acerca de estos casos. Varios genes distintos de descubrimiento reciente se han caracterizado en el último par de años. Desde hace unos diez años supimos de un gen llamado RUNX1, y desde hace más tiempo supimos de un gen llamado TP53. En los últimos cinco años hemos aprendido acerca de dos mutaciones heredadas: GATA2 y DDX41. Dados sus antecedentes familiares, que sin duda son un factor de riesgo, es razonable consultar con un asesor genético para hablar sobre las pruebas que hay disponibles. Existen varios paneles de pruebas que sirven para valorar estos riesgos.

Debo enfatizar, sin embargo, que para la mayoría la causa de esta enfermedad es un evento aleatorio. Se trata de un error de copiado que ocurre en sus células, y no algo a lo que están predispuestos. No tienen antecedentes familiares de la enfermedad y sus hijos no corren mayor riesgo de padecerla. Esta es una pregunta frecuente que nos hacen los pacientes: “¿Mis hijos corren riesgo de padecer esta enfermedad?”. Para la mayoría de las familias la respuesta es “no”, pero hay algunas excepciones y ahora estamos mejor preparados para identificarlas.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Steensma. Tomaremos nuestra siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operadora:

Gracias. La siguiente pregunta es de Darcie, desde Pennsylvania. Puede hacer su pregunta.

Darcie:

Sí. Dr. Steensma, gracias por tomar mi llamada. Soy receptora de un alotrasplante de células madre que me practicaron hace cuatro años y medio, y ahora estoy en remisión. Cuando me examinaron en la Universidad de Pennsylvania, tenía un gen mutado. ¿Debieron darme tratamiento dirigido contra el gen en vez de administrarme un régimen de quimioterapia?

Dr. Steensma:

¿Sabe qué gen es? ¿Le dijeron qué gen es?

Darcie:

Era algo con las letras S, X y L.

Dr. Steensma:

Pues, probablemente ASXL1. ¿Recuerda si era ese?

Darcie:

No estoy muy segura de la primera ni de la última parte del nombre. Solo recuerdo que me dijeron S-X-L o algo parecido.

¿Qué depara el futuro en torno a la leucemia mieloide aguda?

2 de noviembre de 2017

Orador: David P. Steensma, MD, FACP



Dr. Steensma:

Aún no contamos con ningún agente dirigido contra ASXL1. Pero usted se ha recuperado bastante bien, después de cuatro años y medio de su trasplante, y esperamos que esta remisión continúe.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Steensma. También es muy importante que el paciente hable con el equipo de profesionales encargados de su tratamiento acerca de cualquier mutación génica que pudiese tener, para saber si hay alguna terapia que pueda ayudarlo y si hay alguna que se esté desarrollando y que podría ayudarlo en su caso.

La siguiente pregunta es de Tom. Su pregunta es esta: "Si uno se encuentra en remisión, ¿cuáles son los signos de la recaída?"

Dr. Steensma:

Los signos más comunes son los cambios en los conteos de células sanguíneas. Es por eso que comúnmente vigilamos los conteos de células sanguíneas de los pacientes. No siempre hacemos biopsias de médula ósea si los conteos son estables. Diferentes instituciones tienen distintos protocolos con respecto a la frecuencia con que se realizan, pero por lo general los conteos de células sanguíneas permiten detectar el primer signo de recaída. Rara vez los pacientes presentan alguna protuberancia nueva en la piel o un signo neurológico nuevo, porque en algunas recaídas de leucemia mieloide aguda, en particular después de un trasplante, la enfermedad puede estar fuera de la médula ósea y en otras zonas del cuerpo. Pero la mayoría de las recaídas, con mucho, se detectan mediante cambios en los conteos de células sanguíneas.

Cuando los pacientes vienen a verme, incluso mucho tiempo después de su tratamiento, esperar los resultados de sus hemogramas siempre les causa nerviosismo. Soy muy comprensivo al respecto. Tan pronto como recibo los resultados me dirijo al consultorio y se los comunico al paciente, incluso aunque aún no esté preparado del todo para atenderlos, porque a menudo a los pacientes les cuesta pensar en cualquier otra cosa, y lo entiendo.

Lizette Figueroa-Rivera:

Claro. Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono.

Operadora:

La siguiente pregunta es de Steven, desde Nuevo México. Puede hacer su pregunta.

Steven:

Gracias. Deseo saber si usted está familiarizado con un medicamento llamado venetoclax, que está disponible desde hace poco para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, que se llamó ABT-199 en el ensayo. Fue aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Lo he estado tomando durante los últimos meses y cambió por completo mis conteos de células sanguíneas; están regresando a sus valores correctos. Pero no sabemos qué hacer después. ¿Sabe si existen datos a largo plazo? ¿Qué sabe acerca del venetoclax?

Dr. Steensma:

Sí, ese fue uno de los medicamentos que mencioné y analicé en algunas diapositivas de mi presentación. Sin duda a los investigadores les interesa combinarlo con otra terapia o usarlo en pacientes que ya no responden a su terapia. No tenemos muchos datos a largo plazo. El período más prolongado en que los pacientes han recibido tratamiento con este medicamento es probablemente de unos dos años hasta ahora, porque apenas el año pasado se publicaron informes del enfoque de una terapia de combinación con azacitidina o decitabina. Así que, ciertamente, se trata de un tema de interés. Existen ensayos aleatorizados en curso, en los que a los pacientes se les administra ya sea azacitidina sola o azacitidina más venetoclax (ABT-199), y sin duda son ensayos que a muchos nos interesan y nos entusiasman, además de que hay informes aislados de su uso fuera de los estudios.

Steven:

Permitame agregar algo más. Solo estoy tomando los comprimidos, sin ninguna otra sustancia química. Ahora estoy en recaída, después de recibir el tratamiento "7+3" hace unos tres años. Pero está dando resultados, y nos preguntamos qué debo hacer después.

Dr. Steensma:

Me da mucho gusto escuchar que le está funcionando. Sin duda hay pacientes que también han respondido a la terapia con venetoclax como monofármaco. Aún no tenemos datos a largo plazo que nos sirvan para decidir qué hacer después.

¿Qué depara el futuro en torno a la leucemia mieloide aguda?

2 de noviembre de 2017

Orador: David P. Steensma, MD, FACP



Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias. Dr. Steensma, tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por Internet. Darlene pregunta: “¿Cuál es el estándar con respecto a la frecuencia o continuación de las biopsias de médula ósea cinco años después de la remisión si los resultados de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, en inglés) son de 0.01 o menores?”

Dr. Steensma:

No hay ningún estándar al respecto. Por lo general no hago biopsias de médula ósea después de cinco años si los conteos del paciente siguen siendo favorables. Sin embargo, algunos médicos continúan haciéndolas. No considero que aporten demasiada información adicional si los conteos de células sanguíneas son estables. Pero diferentes instituciones tienen distintas prácticas.

Lizette Figueroa-Rivera:

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

Operadora:

Gracias. La siguiente pregunta es de Linda, desde Texas. Puede hacer su pregunta.

Linda:

No hace mucho que mi madre murió de leucemia mieloide aguda; creo que mañana se cumplen dos meses de su muerte. El diagnóstico fue algo muy inesperado. Y yo padezco de forma crónica la púrpura trombocitopénica idiopática, o deficiencia de plaquetas, desde hace unos tres o cuatro años. ¿Esto tiene alguna relación con el desarrollo de la leucemia mieloide aguda o con cualquier otra forma de leucemia?

Dr. Steensma:

Esa es una muy buena pregunta. No existe ninguna asociación entre la púrpura trombocitopénica idiopática y la leucemia. Antes que nada quiero darle mi más sentido pésame. Los aniversarios de la muerte de un ser querido suelen ser momentos bastante difíciles. Le ofrezco mis condolencias por la pérdida de su madre.

Es verdad que no existe conexión entre esa afección y la leucemia mieloide aguda. No obstante, es cierto que ha habido pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática que presuntamente se debió a una mutación de la línea germinal, ya sea en RUNX1 o en dos genes que se describieron más recientemente, AMKRD26 y ETV6. Casi todos los pacientes que he atendido y que tenían estas mutaciones hereditarias de la línea germinal recibieron un diagnóstico equivocado de púrpura trombocitopénica idiopática. Esto se debe a que la afección es mucho más frecuente que estas mutaciones congénitas. Así pues, sería recomendable que al menos hablara con su médico al respecto, ahora que sabemos más acerca de este tema, o también en vista de sus antecedentes familiares.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Steensma. Y, Linda, mis condolencias por su pérdida.

La siguiente pregunta viene de nuestra audiencia por Internet, Dr. Steensma. Alice pregunta sobre las opciones de terapia de mantenimiento para la leucemia mieloide aguda, después de lograr la remisión con el primer ciclo de terapia con decitabina.

Dr. Steensma:

Buena pregunta. Sabemos que la terapia de mantenimiento por lo general es necesaria para conservar el estado de remisión de pacientes tratados con decitabina. No hay ningún beneficio obvio de la terapia de mantenimiento después de una quimioterapia más intensiva, aunque el próximo mes se presentarán ciertos datos que demuestran un beneficio posible de ese enfoque en un ensayo aleatorizado de Europa.

Suelo explicarles a mis pacientes que si estamos tratando su leucemia mieloide aguda con decitabina y detenemos el tratamiento, tendrán una recaída de la enfermedad en pocos meses. Debido a eso, siempre y cuando el paciente pueda tolerar el medicamento y permanece en remisión, continuamos ese tratamiento, a menos que busquen otra opción terapéutica como un trasplante o la participación en un estudio clínico. Así pues, en el caso de la decitabina, la terapia de mantenimiento con azacitidina parece ser importante a fin de conservar el estado de remisión.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, Dr. Steensma. La siguiente pregunta viene de la audiencia por teléfono.

¿Qué depara el futuro en torno a la leucemia mieloide aguda?

2 de noviembre de 2017

Orador: David P. Steensma, MD, FACP



Operadora:

Gracias. La siguiente pregunta es de John, desde Connecticut. Puede hacer su pregunta.

John:

Gracias, Dr. Steensma, por la información tan útil que nos ha presentado hoy. Mi pregunta es más general. ¿Cómo se seleccionan los hospitales que han de participar en los ensayos clínicos, y cuánta de la información de estos ensayos se comunica después a los hospitales que no fueron seleccionados?

Dr. Steensma:

Gracias, John. Esa es una buena pregunta. La mayoría de las veces los hospitales son seleccionados para participar en un ensayo clínico conforme a tres criterios: 1) atienden a pacientes con la enfermedad que podrían beneficiarse del ensayo clínico; 2) tienen un investigador al que le interesa participar en el ensayo clínico en su centro; y 3) cuentan con la infraestructura de investigación necesaria para realizar estudios clínicos. El último criterio suele ser determinante para la selección, pues no todos los centros cuentan con infraestructura de investigación. En muchos centros médicos de las comunidades les encantaría realizar ensayos, pero les resultaría difícil hacerlo. Es por eso que la mayoría de los ensayos clínicos se realizan en centros académicos.

Dicho esto, si usted está recibiendo tratamiento en un centro médico de su comunidad, puede que su médico esté haciendo un excelente trabajo en cuanto a mantenerse al tanto de las novedades de la investigación en el campo. Hay una gran variedad de maneras para mantenerse al día con respecto a las investigaciones. Por ejemplo, realizamos seminarios por Internet como este dedicados a profesionales médicos. Esa es una forma. Una forma más frecuente es en reuniones, y existen reuniones con fines de educación médica continua. Soy copresidente de un par de ellas cada año, y por lo general a una de ellas asisten cientos y cientos de médicos que ejercen la medicina en la comunidad y atienden a pacientes con cáncer de la sangre. Esa es otra oportunidad para mantenerse actualizados. También pueden leer las publicaciones especializadas, las revistas; muchos reciben el *Journal of Clinical Oncology*, *Blood* o el *New England Journal of Medicine*, o por lo general varias de estas revistas, que a menudo presentan informes actualizados sobre los estudios, y a veces también tienen artículos de revisión.

Así pues, es de esta manera como los centros médicos se seleccionan para participar en ensayos clínicos. A un centro que no atienda a muchos pacientes con leucemia mieloide aguda no le convendrá realizar un ensayo sobre esta enfermedad. Y si se trata de un centro pequeño, es probable que no tenga la cantidad necesaria de investigadores farmacéuticos, coordinadores de investigación clínica y otro personal capaz de realizar el estudio. Pero aún pueden conocer los últimos hallazgos de las investigaciones, mantenerse al tanto de los avances en el campo y proveer atención actualizada a sus pacientes.

Y además, en cuanto a lo que hacemos para compartir información, existen muchos mediante los cuales compartimos información como comunidad médica. Si en Europa ocurre hoy un avance importante, seguramente sabré de él la próxima semana. Considero que la comunicación en nuestro campo ha mejorado muchísimo con respecto a la de hace 20 años.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias, fue una pregunta excelente. La última pregunta es de Ron. Su pregunta es esta: “¿Se ha demostrado que haya algún factor ambiental que cause leucemia mieloide aguda?”

Dr. Steensma:

Esa es una buena pregunta, Ron, y es algo que en realidad es muy difícil estudiar, porque todos estamos expuestos a muchos factores ambientales. Para estudiar estas exposiciones debemos tomar en cuenta nuestro grado personal de exposición, además de nuestro genético y otros factores, y es por ello que se vuelve sumamente difícil.

Dicho esto, sabemos que el fumar cigarrillos es un factor de riesgo de diversos tipos de cáncer de la sangre, incluida la leucemia mieloide aguda. Sabemos que la frecuencia de leucemia mieloide aguda aumentó en Hiroshima y Nagasaki tras la detonación de las bombas atómicas. Sabemos también que las personas con ciertos tipos de ocupaciones —quienes trabajan con ciertas sustancias químicas de la misma clase que la del benceno y quienes están expuestas constantemente al queroseno o a la gasolina— corren mayor riesgo. Por lo tanto, esta es un área de estudio compleja, pero definitivamente existen algunos factores de riesgo ambientales.

Sin embargo, estamos descubriendo que en la gran mayoría de las personas que padecen leucemia mieloide aguda la causa es tan solo la mala suerte, que en realidad su enfermedad se debe a que las células se copian a sí mismas de

¿Qué depara el futuro en torno a la leucemia mieloide aguda?

2 de noviembre de 2017

Orador: David P. Steensma, MD, FACP



manera incorrecta sin causa específica. La mayoría de estas personas no podrán decir: “Estuve en cierta situación y esa es la razón por la que desarrollé la enfermedad”.

Lizette Figueroa-Rivera:

Gracias por su pregunta, Ron. Esta fue nuestra última pregunta de hoy. Y gracias también a usted, Dr. Steensma, por su dedicación continua a los pacientes.

Esperamos que la información de esta presentación los ayude, a ustedes y a sus familiares, en los próximos pasos.

The Leukemia & Lymphoma Society Offers:

- **Information Resource Center:** Information Specialists, who are master's level oncology professionals, are available to help cancer survivors navigate the best route from diagnosis through treatment, clinical trials and survivorship.
 - **EMAIL:** infocenter@LLS.org
 - **TOLL-FREE PHONE:** 1-800-955-4572
- **Free Education Booklets:**
 - www.LLS.org/booklets
- **Free Telephone/Web Programs:**
 - www.LLS.org/programs
- **Live, weekly Online Chats:**
 - www.LLS.org/chat



52

Diapositiva 52. LLS ofrece:

Si tienen alguna pregunta o desean recibir más información acerca de nuestro estudio "Beat AML Master Trial", comuníquense con un Especialista en Información de LLS al 1-800-955-4572 (de 9 a. m. a 9 p. m., hora del este) o por correo electrónico a infocenter@LLS.org. Pueden solicitar los servicios de un intérprete.

The Leukemia & Lymphoma Society Offers:

- **Support Resources:** LLS Community, discussion boards, blogs, support groups, financial assistance and more: www.LLS.org/support
 - **NEW LLS Podcast, *The Bloodline with LLS!*** Listen in as experts and patients guide listeners in understanding diagnosis, treatment, and resources available to blood cancer patients. www.thebloodline.org
- **Education Video:** Free education videos about survivorship, treatment, disease updates and other topics: www.LLS.org/educationvideos
- **Patti Robinson Kaufmann First Connection Program:** Peer-to-peer program that matches newly diagnosed patients and their families: www.LLS.org/firstconnection
- **Free Nutrition Consults:** Telephone and email consultations with a Registered Dietitian: www.LLS.org/nutrition
- **What to ask:** Questions to ask your treatment team: www.LLS.org/whattoask



53

Diapositiva 53. LLS ofrece:

Los Especialistas en Información están disponibles para responder a sus preguntas sobre las opciones de tratamiento, incluidos los ensayos clínicos, y a otras preguntas que pudieran tener sobre los servicios de apoyo, entre ellos la asistencia económica para el tratamiento.

De nuevo, queremos reconocer y agradecer a Agios, Celgene y Novartis por su apoyo a este programa.



Diapositiva 54. ¡Gracias por participar!

Dr. Steensma, gracias nuevamente por brindarnos su tiempo el día de hoy. Y, en nombre de LLS, gracias a todos ustedes por acompañarnos. Les deseamos lo mejor. Adiós.