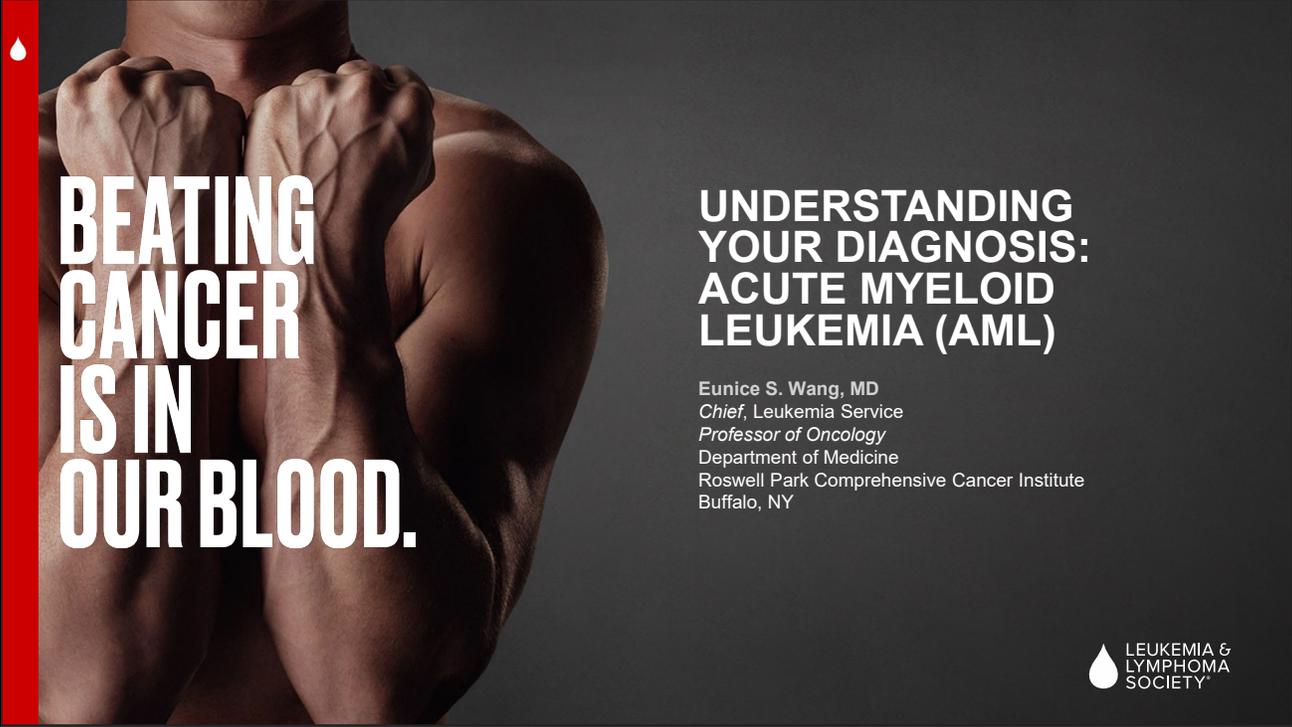


Lo que sigue es una traducción de la transcripción de la presentación. La versión en inglés de las diapositivas de la presentación se incluye para ofrecer el contexto y una referencia visual.



**BEATING
CANCER
IS IN
OUR BLOOD.**

**UNDERSTANDING
YOUR DIAGNOSIS:
ACUTE MYELOID
LEUKEMIA (AML)**

Eunice S. Wang, MD
Chief, Leukemia Service
Professor of Oncology
Department of Medicine
Roswell Park Comprehensive Cancer Institute
Buffalo, NY

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

Diapositiva 1: Vencer al cáncer es algo que llevamos en la sangre

Lizette Figueroa-Rivera:

Hola a todos. Quiero darles la bienvenida en nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma (LLS, en inglés). Agradecemos especialmente a la Dra. Eunice Wang por compartir su tiempo y conocimientos con nosotros el día de hoy.

La Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, que es la mayor organización voluntaria de salud dedicada 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 AML desde su inicio, hace más de 70 años, y aproximadamente el 26% de nuestro presupuesto anual para investigación se destina a financiar el estudio de esta enfermedad. En los últimos años hemos invertido casi 100 millones de dólares en investigaciones sobre la AML concentradas en entender las causas subyacentes de la enfermedad para poder desarrollar mejores terapias y salvar más vidas.

Ha habido pocos avances en el tratamiento de la AML en 40 años, y LLS tiene como meta cambiar esta situación mediante un enfoque de medicina de precisión. Nuestra presentadora, la Dra. Wang, hablará sobre los avances en el campo del tratamiento de la AML que se han producido en los últimos dos años, aproximadamente.

Ahora, a través de nuestra iniciativa “Beat AML”, está en curso el “Beat AML Master Trial” [ensayo maestro para vencer la leucemia mieloide aguda], un ensayo clínico multicéntrico revolucionario que evalúa de forma simultánea varias terapias dirigidas para pacientes con diagnóstico reciente de AML. LLS fomenta la colaboración entre investigadores de múltiples centros, así como autoridades sanitarias, compañías farmacéuticas y de biotecnología, médicos de atención primaria y pacientes para desarrollar terapias eficaces e individualizadas para tratar a los pacientes con AML. Y según el Dr. Louis DeGennaro, presidente y director general de LLS, dicho ensayo demuestra nuestra capacidad para reunir a las comunidades médicas e investigadoras para pensar y actuar de forma decisiva en busca de nuevos y mejores tratamientos para los pacientes con cáncer de la sangre. Asimismo demuestra nuestra meta de acelerar la velocidad a la que terapias innovadoras dirigidas con precisión llegan a los pacientes que las necesitan con urgencia. Pueden encontrar más información sobre nuestra dedicación continua a los pacientes con AML en nuestro sitio web.

Queremos agradecer y reconocer a Agios, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Genentech, Biogen y Jazz Pharmaceuticals por el apoyo brindado a este programa.

Después de la presentación, responderemos preguntas de la audiencia.

Ahora me complace presentarles a la Dra. Eunice Wang de Roswell Park Comprehensive Cancer Institute en Buffalo, Nueva York. Dra. Wang, tengo el agrado de dejar el programa en sus manos.

Dra. Eunice Wang:

Muchas gracias. Estoy muy agradecida a LLS y a todos los patrocinadores por brindar los fondos y la oportunidad de hablar aquí hoy.

DISCLOSURES

Understanding Your Diagnosis: Acute Myeloid Leukemia (AML)

Eunice S. Wang, MD, has affiliations with AbbVie, Agios, Amgen, Astellas, Daiichi, Gilead, Jazz, Macrogenics, Pfizer, Stemline (*Consultant*); Astellas, Jazz, Novartis, Pfizer, Stemline (*Speakers Bureau*).

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



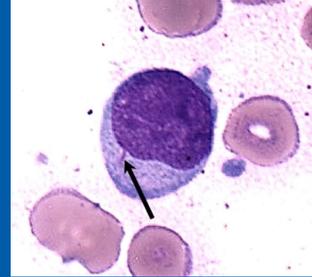
LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®

2

Diapositiva 2: Declaración de intereses

Aquí se da una declaración de intereses respecto a algunas de mis afiliaciones profesionales.

Understanding Acute Myeloid Leukemia



Eunice S. Wang MD
Chief, Leukemia Service

Diapositiva 3: Entendimiento de la leucemia mieloide aguda

Algunas preguntas para comenzar, en lo que respecta a nuestro entendimiento de esta enfermedad: ¿Qué sabemos sobre la leucemia mieloide aguda? ¿Cuál es el origen de la leucemia mieloide aguda? ¿Cómo tratamos la leucemia mieloide aguda?

Understanding AML: 2020

- **Diagnosis and Time to treatment**
- **Improving Venetoclax therapy**
- **Combination approaches**
- **New agents on the horizon**

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

4

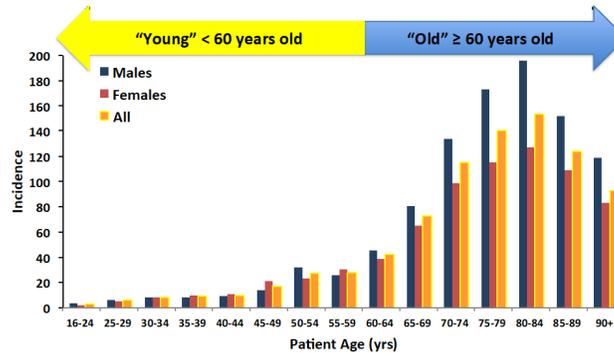
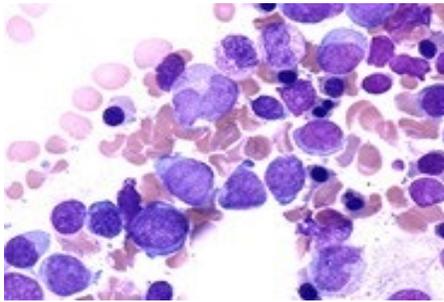
Diapositiva 4: Entendimiento de la AML: 2020

Hoy quiero centrarme en algunos avances en la vanguardia del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la AML. Este es un resumen de algunos de los temas que voy a tratar hoy. Voy a hablar de cómo llegamos a un diagnóstico de AML, y cuándo debemos comenzar el tratamiento. Entonces, ¿cuáles son las cosas que deben tenerse en cuenta al diagnosticar la AML en la época actual? Como se mencionó anteriormente, la medicina de precisión y el tratamiento individualizado para la AML han llegado al primer plano de cómo vemos y manejamos esta enfermedad en el 2020. Tenemos una serie de fármacos novedosos, muchos de ellos dirigidos a mutaciones específicas, que se han desarrollado específicamente en los últimos dos años, aproximadamente. Estos ofrecen a los pacientes con AML grandes esperanzas y oportunidades de supervivencia prolongada, mientras que en el pasado no había opciones para algunos pacientes individuales, entre ellos los pacientes mayores o los que tienen enfermedades concomitantes. La llegada de estas terapias novedosas promete extender la esperanza de vida de todas las personas con AML.

Hablaré de algunas actualizaciones y nuevos datos presentados en el reciente congreso de hematología en diciembre del 2019 relacionados con enfoques novedosos de terapias combinadas, algunos fármacos novedosos que se están desarrollando, y medicamentos más nuevos en la vanguardia que podrían ser opciones en ensayos clínicos para los pacientes ahora y en un futuro cercano.

Acute Myeloid Leukemia: Biology

Disease of older adults (median 67-70 years)
 Biologically diverse (karyotype, mutations, antigens)
 Clinically aggressive disease with survival in weeks-months



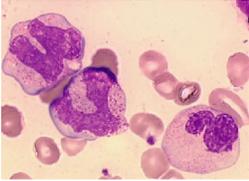
Diapositiva 5: Leucemia mieloide aguda: biología

¿Qué es la leucemia mieloide aguda? Es un cáncer de la sangre agresivo que se presenta principalmente en adultos mayores. Muchos estudios han demostrado que, en cuanto a la edad promedio de manifestación de la leucemia mieloide aguda, la mayoría de los casos ocurren en personas de 60 a 80 años. A menudo vemos pacientes con esta enfermedad que tienen más de 60 o 70 años, personas que tienen 60, 70, 80 o incluso 90 años. Y a medida que nuestra población envejece, la incidencia de la leucemia mieloide aguda también va en aumento.

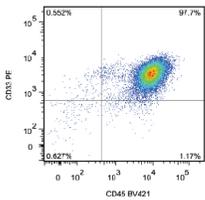
Ahora bien, a pesar del hecho de que se trata de un cáncer de la sangre muy agresivo —con una progresión rápida y un aumento en la cantidad de glóbulos blancos y células tumorales en la sangre que se produce en cuestión de días— esta es una enfermedad muy diversa desde el punto de vista biológico. ¿Qué queremos decir con eso? Queremos decir que no es la misma enfermedad en todos los casos. Cuando se efectuó una evaluación con el fin de determinar las características de la enfermedad en un grupo de 400 personas, se encontraron 400 tipos diferentes de AML. Las células leucémicas en este tipo agudo de cáncer de la sangre sufren mutaciones; hay muchas de estas células que divergen y evolucionan. Así que es una enfermedad complejísima en cuanto a su biología, y ese ha sido en parte el motivo por el que hasta ahora ha sido tan difícil identificar las células cancerosas características de esta enfermedad y tratarlas de manera selectiva. Muchas personas presentan síntomas que no se han desarrollado durante un período de meses o años, sino realmente en cuestión de semanas. La mayoría de las personas tienen cantidades normales de células sanguíneas tan recientemente como un par de meses antes del momento de su diagnóstico de AML, pero algunas pueden presentar síntomas relacionados con la inhibición de las células sanguíneas. Presentan niveles bajos de células sanguíneas, anemia, infecciones que no desaparecen y complicaciones de sangrado debido a la deficiencia de plaquetas. Muchos de estos pacientes individuales tienen otras enfermedades concomitantes, lo que puede complicar las cosas.

How to Diagnose AML

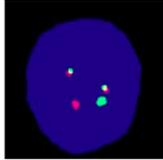
Morphology



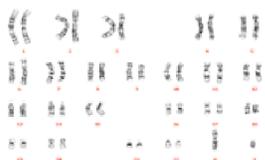
Flow Cytometry



FISH



Cytogenetics



Mutation Profiling





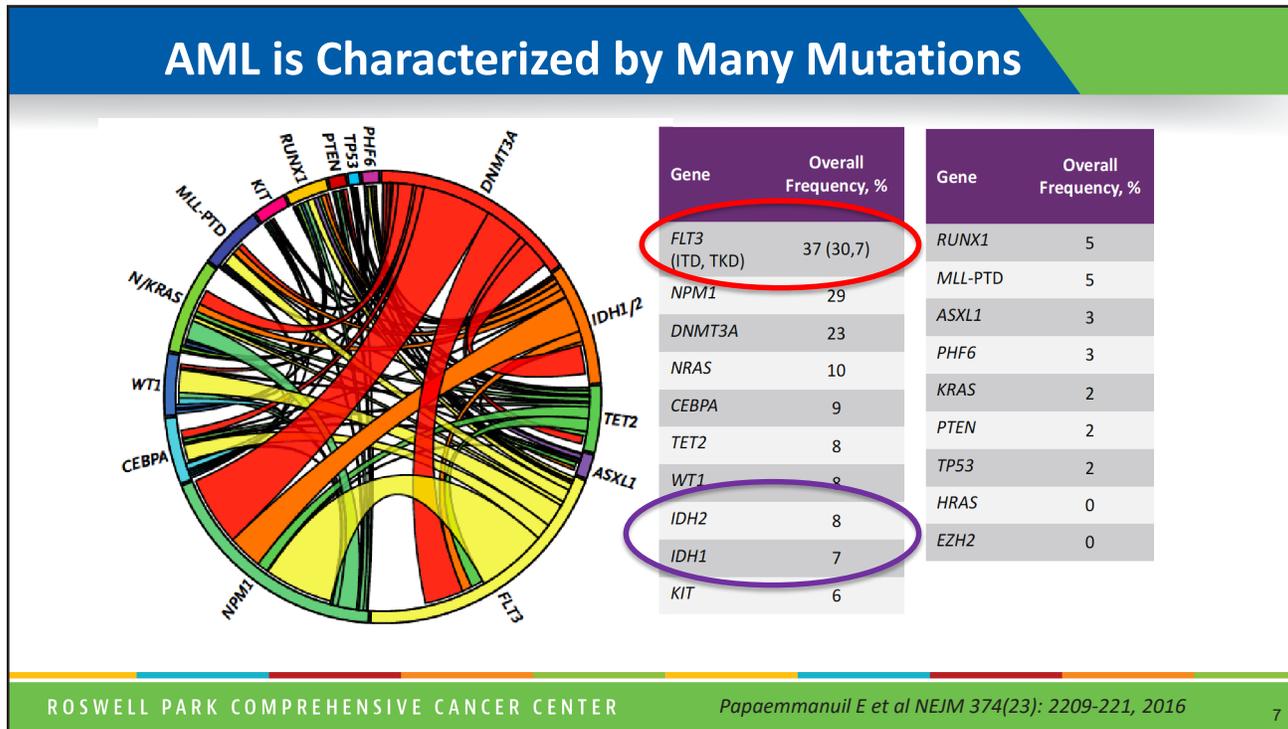
- Risk stratification
- Drug targeting
- Disease monitoring

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER
6

Diapositiva 6: Cómo diagnosticar la AML

Entonces, ¿cómo diagnosticamos la AML? En la actualidad no es suficiente con simplemente observar las células sanguíneas del paciente al microscopio y decir que se trata de células características de una leucemia aguda. De hecho, ahora es esencial que los pacientes que tienen leucemia aguda se sometan a un proceso diagnóstico completo e integral. ¿Qué significa eso? Eso significa que no solo debemos tener en cuenta la morfología, o el aspecto de las células. En esta diapositiva se puede ver una imagen de aproximadamente dos o tres células que muestran las características de una leucemia aguda. También realizamos pruebas para examinar los marcadores tumorales y las proteínas expresadas por las células leucémicas, así como pruebas de ADN para detectar anomalías cromosómicas o deficiencias en el ADN en estas células. Además, realizamos análisis del perfil mutacional, en los que podemos examinar cientos o incluso miles de genes que se expresan en células cancerosas individuales y ver cuántos de ellos están mutados.

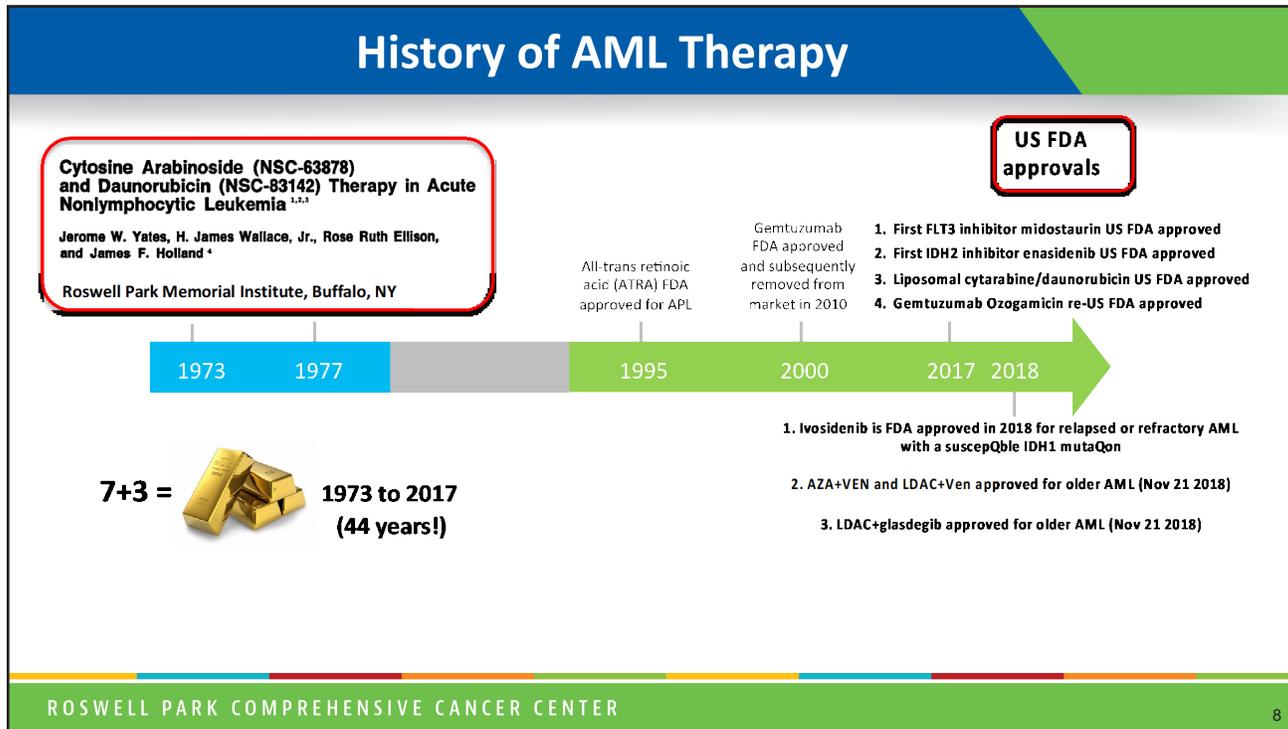
¿Por qué es esto importante? La información de cada una de estas pruebas es importante para estratificar el pronóstico de estos pacientes y para identificar tratamientos dirigidos para pacientes con mutaciones específicas. En algunos casos también es importante caracterizar la enfermedad para que podamos vigilar su evolución y determinar si sigue presente en pacientes individuales.



Diapositiva 7: La AML se caracteriza por muchas mutaciones

Esta imagen destaca muchas de las mutaciones genéticas que se encuentran en las células cancerosas de la AML. Aquí se puede ver que la mutación genética más común, FLT3, solo se encuentra en alrededor de un tercio de los pacientes, un 37% de los pacientes. Todas las demás anomalías suceden en menos del 30% de los pacientes, y muchas de estas mutaciones genéticas suceden en menos del 10%. Se puede ver que las mutaciones de IDH1 e IDH2 solo ocurren en aproximadamente un 7 a un 8%.

¿Qué significa esto? Esto significa que no hay una sola mutación genética dominante que defina la leucemia mieloide aguda. La leucemia mieloide aguda, o AML, se define por múltiples mutaciones, y muchos de los pacientes pueden tener mutaciones de más de un gen. Por ejemplo, los pacientes pueden tener mutaciones de FLT3, así como de IDH1 o IDH2 y de otros genes, incluido NPM1, lo que complica aún más las cosas, como se ilustra en este gráfico de cinta. Las cintas que se conectan representan genes que están mutados en la misma célula individual de un paciente.

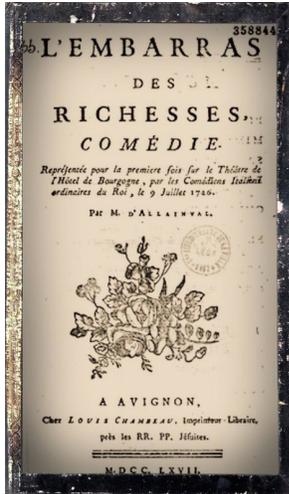


Diapositiva 8: Historia de la terapia contra la AML

¿Cómo podemos usar esta información? ¿Cómo hemos tratado la AML en el pasado? Bueno, como se mencionó en la introducción, en la década de los 70 se desarrolló un régimen de quimioterapia aquí mismo, en Roswell Park Cancer Center en Buffalo, Nueva York. Consiste en siete días de tratamiento con un fármaco de quimioterapia llamado citarabina y tres días con un segundo fármaco de quimioterapia llamado daunorrubicina. Este régimen terapéutico, que recibió el nombre de “7+3”, es un régimen intensivo de quimioterapia administrado en el entorno hospitalario, que requiere que los pacientes estén hospitalizados durante cuatro a seis semanas. La intención del régimen 7+3 es eliminar o destruir todas las células leucémicas en la sangre. Pero aunque destruye todas las células cancerosas, también destruye las células normales. Por lo tanto, los pacientes deben estar hospitalizados porque requieren transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas, y requieren tratamiento con antibióticos debido a que tienen inmunodeficiencia grave.

Este régimen de medicamentos quimioterapéuticos tóxicos, administrados en dosis increíblemente altas, fue el tratamiento estándar durante más de 44 años, hasta el 2017. Y en esta diapositiva se puede ver que, desde el 2017, se han aprobado diversos medicamentos. En total, en los últimos dos años se han aprobado ocho nuevos medicamentos para la terapia contra la AML.

AML Therapy: Many New Drugs



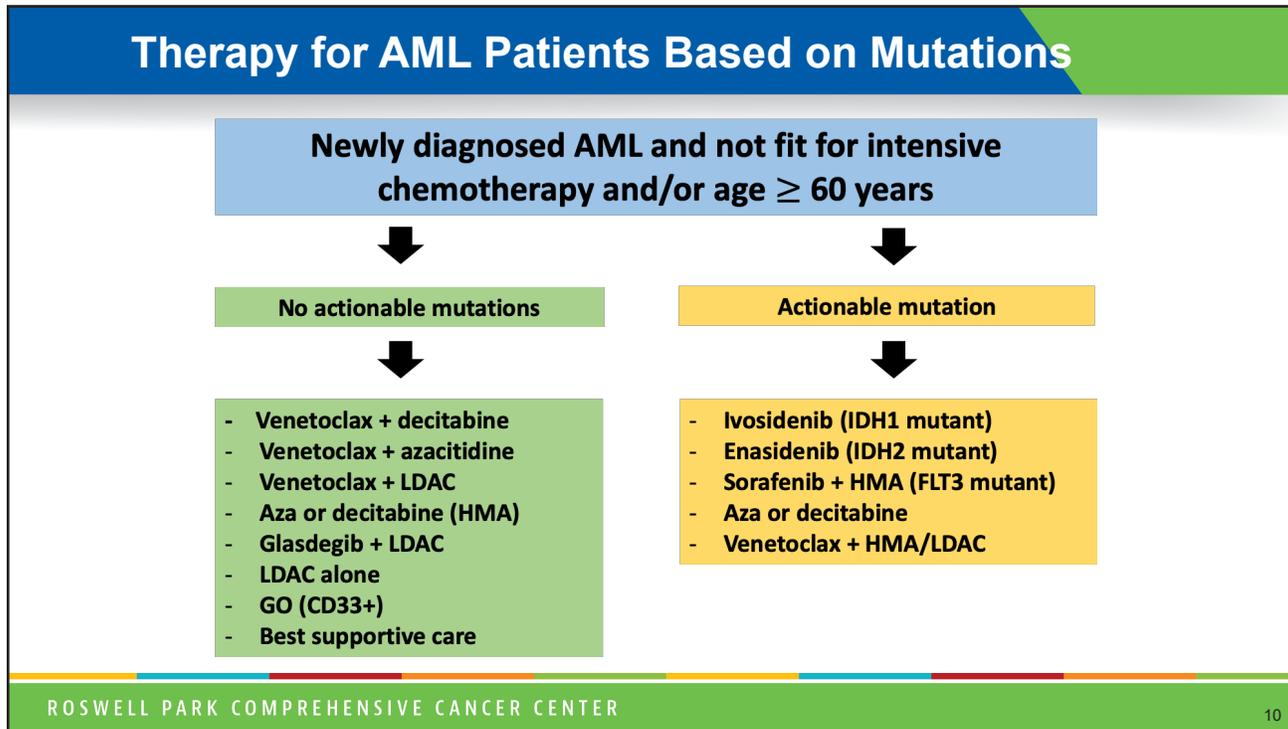
Attributed to John Ozell's translation of a French play (1738); Translated in 1725 as The Plague of Riches

Definition: Generally used to describe an abundance of something, (typically positive) with the idea that there are so many of these good things that it's difficult to pick just one.

8 Drugs approved for AML in last 2 years
Midostaurin, Enasidenib, CPX-351, Gemtuzumab
Ivosidenib, Gilteritinib, Glasdegib, Venetoclax

Diapositiva 9: Terapia contra la AML: muchos medicamentos nuevos

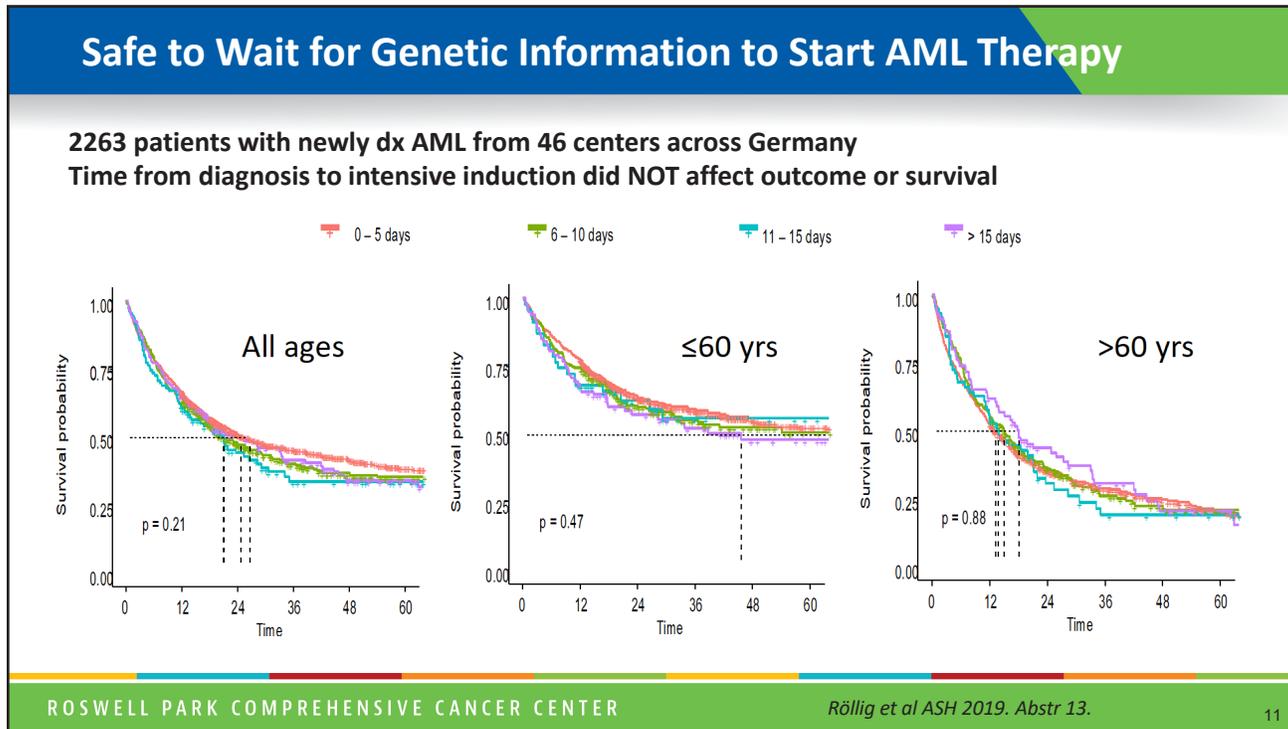
Esto casi nos da lo que aquí se llama una “sobreabundancia de riquezas”, es decir, una abundancia de opciones que ahora están disponibles. Pero ahora que tenemos una abundancia de opciones, es importante averiguar cuál es la mejor manera de utilizar estas opciones y determinar qué pacientes tienen más probabilidades de beneficiarse de estas terapias nuevas.



Diapositiva 10: Opciones terapéuticas para pacientes con AML en función de las mutaciones

Donde más hemos progresado en el tratamiento de la AML es en el caso de las personas mayores, aquellas que tienen más de 60 años y que no son aptas para la quimioterapia. Por lo general, estas no son personas que pueden tolerar las dosis altas de quimioterapia que comprende el régimen 7+3. Tienen otras afecciones, como insuficiencia cardíaca, diabetes, presión arterial alta, antecedentes de ataque cerebral, etcétera, que pueden causar problemas y aumentar las complicaciones al administrar un régimen de quimioterapia de dosis altas. Aquí se puede ver que, para estos pacientes individuales, ahora ofrecemos un tratamiento basado en la presencia o ausencia de lo que llamamos mutaciones “susceptibles” a tratamiento. ¿Qué son las mutaciones susceptibles? Estas son las tres mutaciones que mencioné anteriormente: IDH1, IDH2 y FLT3. Si usted tiene una de esas mutaciones, ahora tenemos fármacos dirigidos para tratar su enfermedad. Y si no las tiene, tenemos otros regímenes de quimioterapia que están específicamente diseñados para ser tolerados en estas personas mayores.

Ahora bien, algunas personas se preguntarán: ¿no toma mucho tiempo obtener toda esa información sobre mutaciones? Es cierto que no es algo instantáneo, y esto es cierto porque debemos extraer el ADN y el ARN de las células cancerosas, y luego tenemos que realizar pruebas para cada una de esas mutaciones. Por lo tanto, en el mejor de los casos, podría llevarnos de tres a cinco días o incluso más tiempo, de siete a diez días, o en algunos centros incluso un par de semanas hasta obtener esa información.



Diapositiva 11: ¿Es seguro esperar a la información genética para comenzar el tratamiento para la AML?

Una pregunta que han planteado los profesionales clínicos que tratan la leucemia mieloide aguda es si es seguro esperar a obtener esta información sobre mutaciones. Queremos obtener esta información porque queremos poder ofrecer alguna de estas terapias dirigidas, pero no queremos esperar hasta que la leucemia aguda y agresiva del paciente avance. En esta figura se pueden ver los datos que se presentaron en el congreso de hematología en diciembre de 2019. Y estos datos son importantes porque demuestran que sí es seguro esperar a obtener los resultados de las pruebas genéticas y moleculares de los pacientes con diagnóstico reciente de AML para comenzar el tratamiento. En este estudio en particular, hubo 2,263 pacientes con diagnóstico reciente de AML en 46 centros oncológicos diferentes en Alemania. Fueron tratados con esa quimioterapia intensiva de 7+3, y se midió el tiempo que tomó desde el diagnóstico hasta el inicio de la quimioterapia. Se consideraron todos los grupos etarios, tanto pacientes más jóvenes como pacientes mayores, y aquí se puede ver que cada una de estas líneas —estas líneas de colores en estos gráficos— representa el tiempo que tomó desde el diagnóstico hasta el inicio de la quimioterapia. La línea rosa es de 0 a 5 días, la verde es de 6 a 10 días, la turquesa de 11 a 15 días, y la morada es más de 15 días. Estas son las curvas de supervivencia de todos los pacientes, y se puede ver que, en general, todas estas se superponen. Esto sugiere que, en realidad, no hubo diferencia en lo bien que les fue a estos pacientes, en función de cuándo comenzaron la quimioterapia. Por lo tanto, estos datos indican que, en la mayoría de los pacientes, es seguro esperar unos días hasta que se confirme el diagnóstico de cáncer. Es importante que los pacientes sepan esto, porque durante ese período de tiempo en el que se le dice a alguien que tiene leucemia aguda, piensa que hay una necesidad imperiosa de comenzar el tratamiento, o tiene una sensación de que es necesario comenzar el tratamiento. Pero esperar unos días hasta obtener esa información puede ser muy útil.

Novel Combinations to Improve Outcomes



**Backbone
Chemo**

Novel agents

**Combinations
tailored to individual
patients**

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

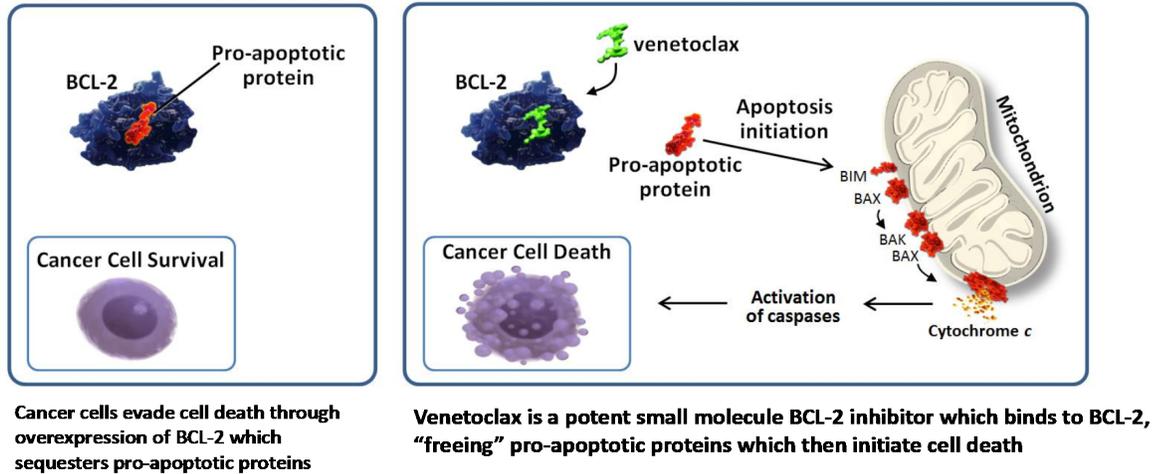
12

Diapositiva 12: Combinaciones novedosas para mejorar los resultados

¿Qué estamos haciendo hoy en día con algunos de nuestros regímenes terapéuticos novedosos? Bueno, voy a hablar un poco sobre algunos de los medicamentos novedosos y sobre cómo mejorar los resultados que obtenemos con ellos. Y una manera en la que podemos mejorar es mediante el uso de combinaciones de medicamentos, posiblemente combinando un medicamento quimioterapéutico con un medicamento dirigido.

Cuando mis hijos eran pequeños, les encantaba ir a la tienda de yogur helado. Solíamos ir todos y pedíamos yogur de vainilla, pero le agregábamos diferentes tipos de coberturas. O sea que nosotros cuatro —mi esposo, mis hijos y yo— elegíamos coberturas diferentes. Y esta es una forma de entender lo que estamos haciendo en este momento con pacientes individuales que tienen AML. Administramos un medicamento quimioterapéutico y lo adaptamos con un medicamento dirigido, en función de si hay o no ciertas mutaciones, para personalizar el tratamiento para cada paciente, de la misma manera en que personalizamos cada mezcla de yogur helado.

Venetoclax: BCL-2 Inhibitor

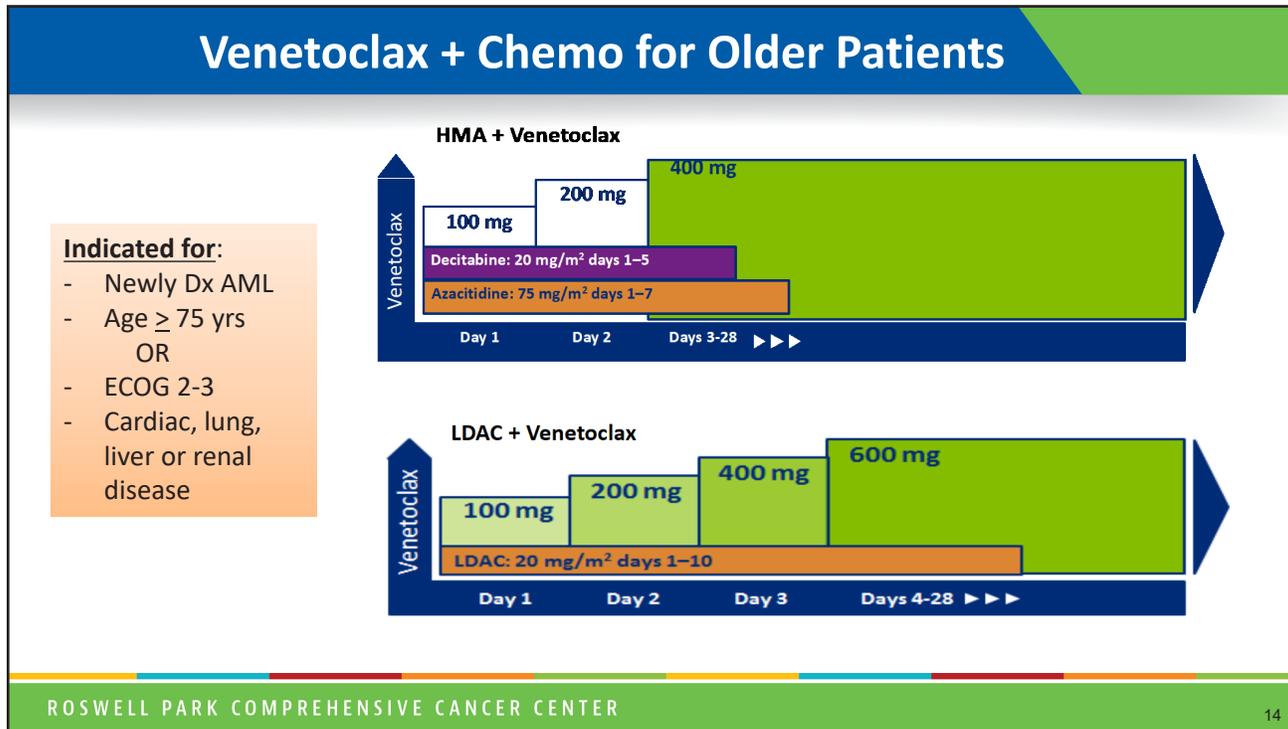


ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

13

Diapositiva 13: Venetoclax: inhibidor de BCL-2

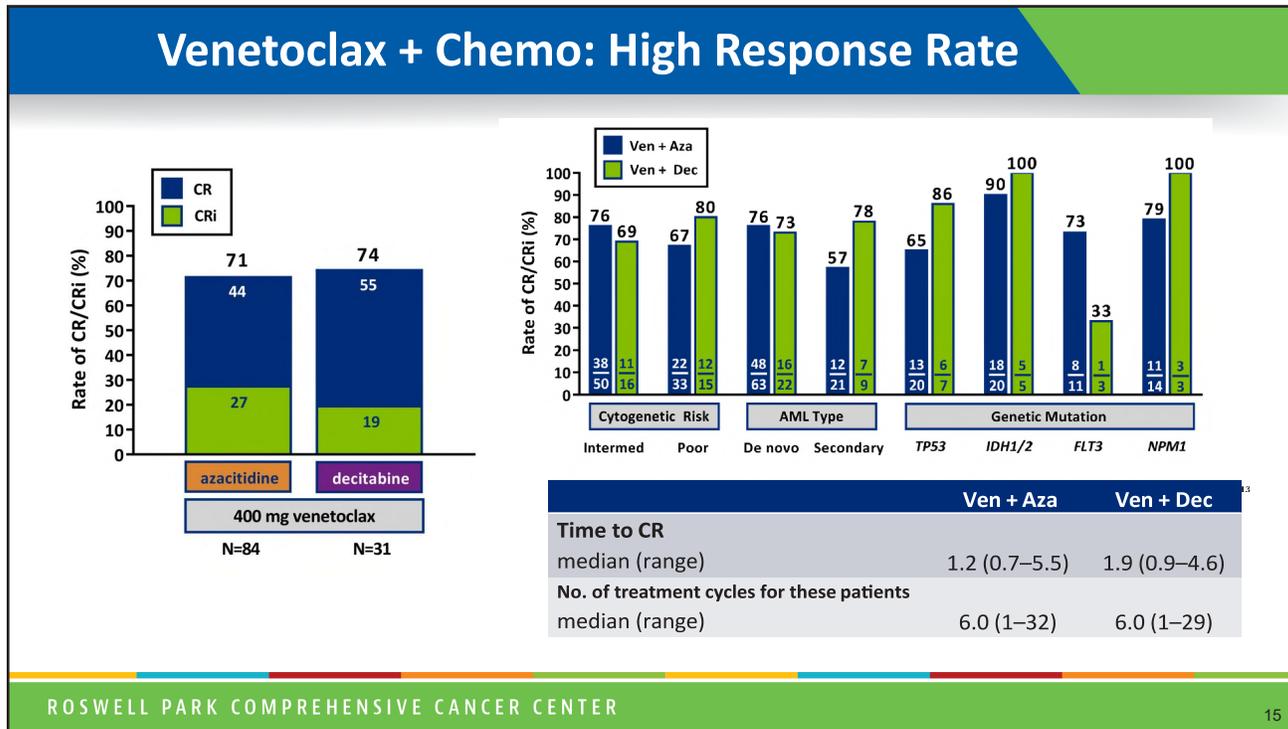
Uno de los medicamentos más alentadores que se ha incorporado al tratamiento para la AML es el venetoclax. El venetoclax es una terapia de administración por vía oral, una pastilla que ya se ha empleado para tratar a pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL, en inglés), que es otro tipo de cáncer de la sangre. Por lo tanto, sabemos que este medicamento es seguro. Sabemos por los datos correspondientes a pacientes con leucemia crónica que esto es algo que podemos dar a las personas con otros tipos de cáncer de la sangre y que es eficaz. Este medicamento en particular es un inhibidor de un proceso llamado BCL-2 o apoptosis. Básicamente, lo que sucede es que las células leucémicas tienen resistencia al proceso de muerte celular. Cuando se aplica quimioterapia a estas células, provoca la regulación al alza de los procesos que impiden que mueran. Al bloquear la producción de BCL-2, la cual se regula al alza en estas células, se hace que esas células se vuelvan sensibles a la quimioterapia. Luego, con la adición del medicamento venetoclax, la quimioterapia puede actuar para eliminar las células cancerosas.



Diapositiva 14: Venetoclax + quimio para pacientes mayores

Hay datos que se han publicado y ahora son ampliamente conocidos, que indican que cuando se administra una quimioterapia de dosis bajas a pacientes con leucemia aguda, la tasa de respuesta al tratamiento puede ser bastante baja. Pero cuando se administra la quimioterapia en combinación con este inhibidor de BCL-2 de administración oral, venetoclax, de pronto se duplica la tasa de respuesta. Además, a estos pacientes se les puede administrar dosis muy bajas de quimioterapia. Los regímenes que incorporan venetoclax están concebidos específicamente para las personas mayores, los pacientes que tienen 75 años o más o que tienen otros problemas médicos. Estos regímenes les permiten evitar recibir la quimioterapia intensiva estándar, ese régimen de 7+3. Por lo tanto, este es quizás el primer medicamento para la AML que ha sido aprobado específicamente para pacientes de 75 años o más, lo cual es extraordinario.

Y aquí se puede ver que es posible combinar el venetoclax, ya sea con lo que se llama terapia hipometilante o con una quimioterapia de dosis bajas.

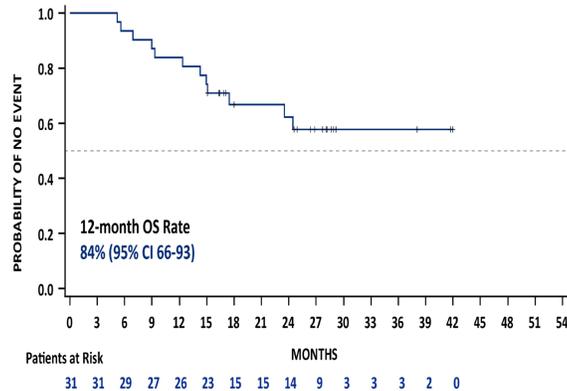


Diapositiva 15: Venetoclax + quimio: tasa alta de respuesta

¿Cuáles son las tasas de respuesta? Bien, cuando combinamos el venetoclax con quimioterapia, ya sea azacitidina o decitabina, vemos que alrededor de un 60 a un 70% de los pacientes se benefician de este tratamiento. Vemos que el tiempo que tardan en responder al tratamiento es de uno a dos meses. Y se puede ver que, de forma generalizada, diferentes tipos de AML y casos de AML con diferentes mutaciones responden a esta combinación de venetoclax más quimioterapia.

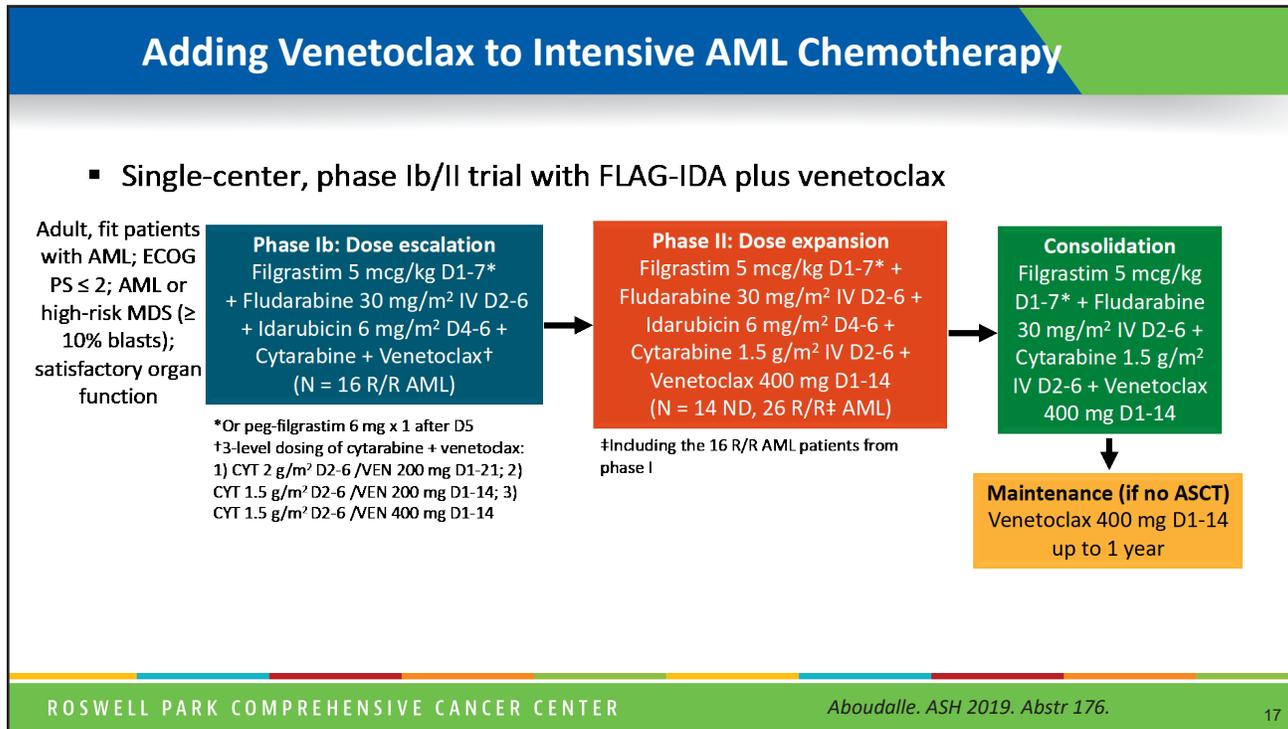
Venetoclax-based Therapy Followed by Transplant

- 31 of 304 patients (10%) treated with venetoclax + chemo underwent transplant
- Over two thirds (68%, 21 of 31) patients were alive 12 months after transplant
- 55% (17/31) of all patients undergoing transplant have remission of ≥ 12 months after transplant
- 71% (12/17) of those patients remained in remission for ≥ 2 years



Diapositiva 16: Terapia a base de venetoclax seguida de trasplante

Algunos de los datos más interesantes que se presentaron en el congreso de hematología muestran que, a pesar de recibir quimioterapia, un cierto porcentaje de pacientes que tienen leucemia mieloide aguda no se pueden curar con quimioterapia sola. Estos pacientes requerirán un trasplante de médula ósea para eliminar por completo las células leucémicas de su organismo. En el pasado creíamos que las personas mayores de 75 años o aquellas con problemas médicos concomitantes no eran candidatos a un trasplante de médula ósea porque no podían someterse a quimioterapia intensiva. En estos datos presentados en el congreso de hematología, evaluaron a 30 pacientes que no recibieron quimioterapia intensiva, sino que recibieron venetoclax más una quimioterapia de dosis bajas. Estos pacientes lograron una respuesta con una quimioterapia de dosis bajas y posteriormente pudieron recibir un trasplante de médula ósea, a pesar de que nunca habían recibido dosis altas de quimioterapia intensiva. Ahora bien, aunque este estudio en etapa inicial se hizo con una cantidad muy pequeña de pacientes, demostró que los pacientes que recibieron venetoclax en combinación con quimioterapia podían pasar con éxito a recibir el trasplante. Asimismo, más de dos tercios de los pacientes seguían vivos 12 meses después del trasplante, y alrededor del 71% de estos pacientes seguían vivos más de dos años después. Nuevamente, esto se basa en resultados de una cantidad muy limitada de pacientes, y pacientes muy selectos, pero sin duda ofrece un camino para seguir avanzando.

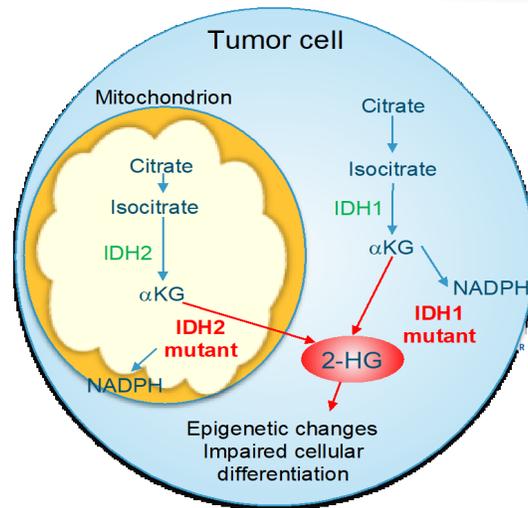


Diapositiva 17: Adición de venetoclax a la quimioterapia intensiva para la AML

Otra cosa que podríamos hacer, si el venetoclax funciona tan bien en combinación con una quimioterapia de dosis bajas, es pensar en combinar el venetoclax con una quimioterapia de dosis altas. ¿Qué sucedería si añadiéramos venetoclax al régimen 7+3? ¿Podríamos mejorar aún más los resultados de esta quimioterapia intensiva para esos pacientes? Había algunos datos iniciales sobre los resultados de combinar una quimioterapia de dosis altas con venetoclax que mostraron tasas muy altas de respuesta, del 80 al 90%.

IDH Mutations in AML

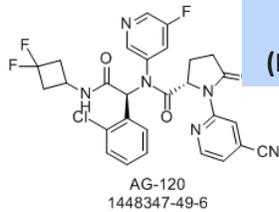
- **Isocitrate dehydrogenase (IDH)** is a critical enzyme regulating tumor metabolism
- IDH mutations promote AML development
- IDH mutations infrequent in AML
 - IDH1 mut found in 6-9% of AML
 - IDH2 mut found in 8-12% of AML



Diapositiva 18: Mutaciones de IDH en la AML

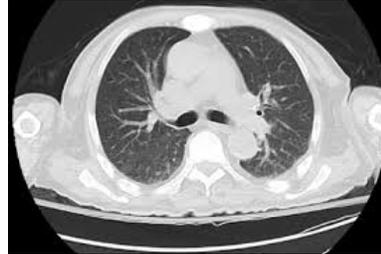
¿Cuáles son algunas de las terapias dirigidas de las que hablamos? Hablamos de mutaciones del gen IDH, y estas probablemente se detectan en un 10 o un 15% de los pacientes. Estas mutaciones de IDH no son muy comunes, pero lo que hacen es interferir en el metabolismo de la célula. Hacen que las células sanguíneas queden estancadas en una forma inmadura, en una fase inicial de desarrollo, y luego se multiplican en exceso y se convierten en células leucémicas.

IDH1 and IDH2 Inhibitors in AML



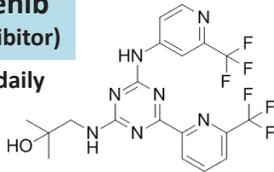
Ivosidenib
(IDH1 inhibitor)

500 mg daily



Enasidenib
(IDH2 inhibitor)

100 mg daily



Differentiation Syndrome

New onset or worsening of fever, rapid weight gain or swelling in legs, respiratory symptoms, fluid in lungs or surrounding the heart, low blood pressure, kidney problems

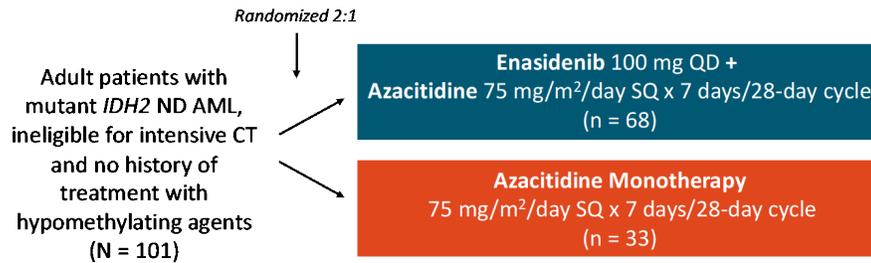
Diapositiva 19: Inhibidores de IDH1 e IDH2 en la AML

En los últimos dos años, conociendo la biología respecto de cómo estas mutaciones de IDH afectan el metabolismo y el crecimiento de estas células, desarrollamos dos inhibidores específicos: ivosidenib y enasidenib. Ambos vienen en forma de pastilla, de 500 o 100 miligramos, que se toma una vez al día. El uso de estas pastillas solas, como monofármacos, en pacientes con leucemia que tienen estas mutaciones específicas ha dado lugar a tasas de respuesta general de casi un 50%. Ahora bien, observamos un efecto secundario inusual con esta terapia en forma de pastilla. Esta terapia de administración oral requiere una administración a largo plazo. Puede llevar varios meses para llegar a controlar la enfermedad, y se puede presentar una complicación, llamada síndrome de diferenciación, que casi parece neumonía, con fiebre, infección y problemas respiratorios. A menudo se piensa equivocadamente que los pacientes tienen neumonía, pero en realidad lo que tienen es un efecto secundario del tratamiento con el inhibidor de IDH. Así que eso es algo a lo que debemos prestar atención, si alguien llega a tener una cifra elevada de glóbulos blancos, fiebre, infecciones, aumento de peso y dificultad para respirar.

Enasidenib + Azacitidine for newly dx IDH2 mutant AML

- Randomized phase I/II study

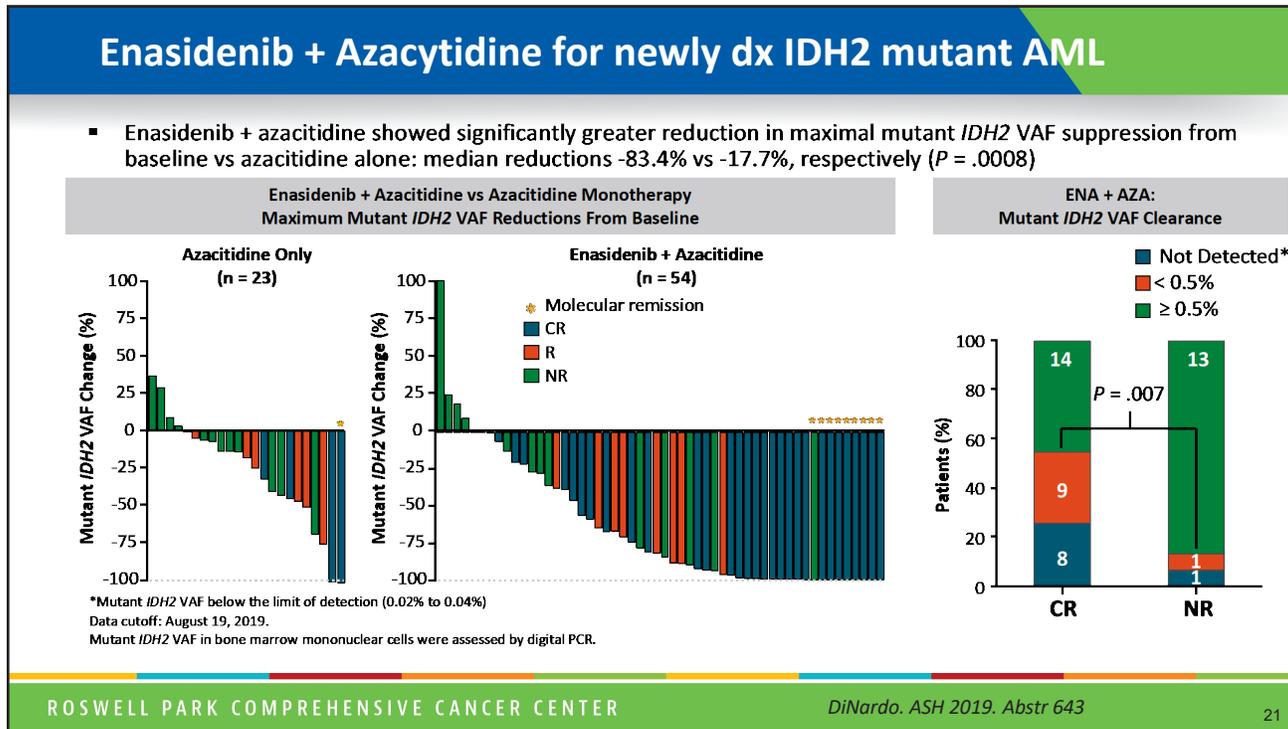
- Phase I portion consisted of 3 + 3 dose-finding for enasidenib + azacitidine



- Results: Higher response rates with combination therapy
- Safety: Combination therapy was tolerated well by patients

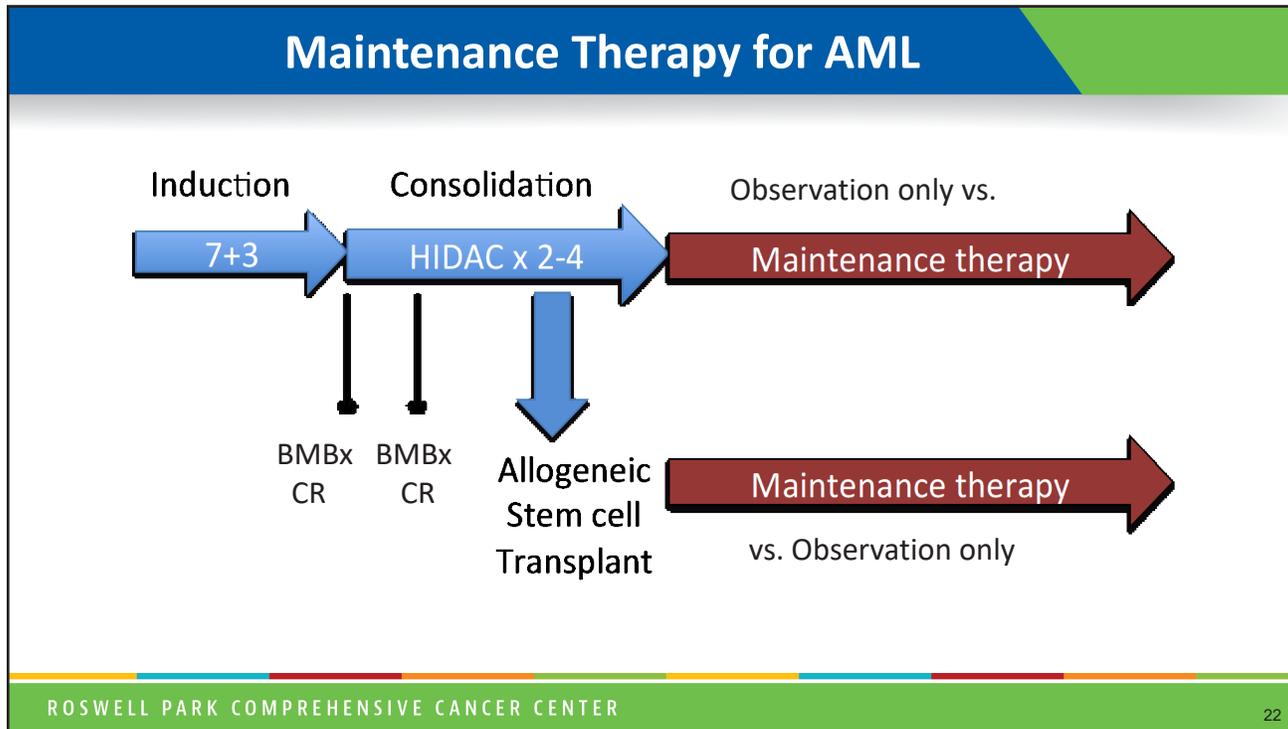
Diapositiva 20: Enasidenib + azacitidina para la AML de diagnóstico reciente con mutación de IDH2

¿Cómo estamos mejorando la terapia con inhibidores de IDH? Bueno, estamos combinando inhibidores de IDH con otros medicamentos. En este caso en particular, combinamos el inhibidor de IDH2 llamado enasidenib con una quimioterapia de dosis bajas, con azacitidina, para pacientes con diagnóstico reciente que tienen una mutación de IDH en sus células leucémicas.



Diapositiva 21: Enasidenib + azacitidina para la AML de diagnóstico reciente con mutación de IDH2

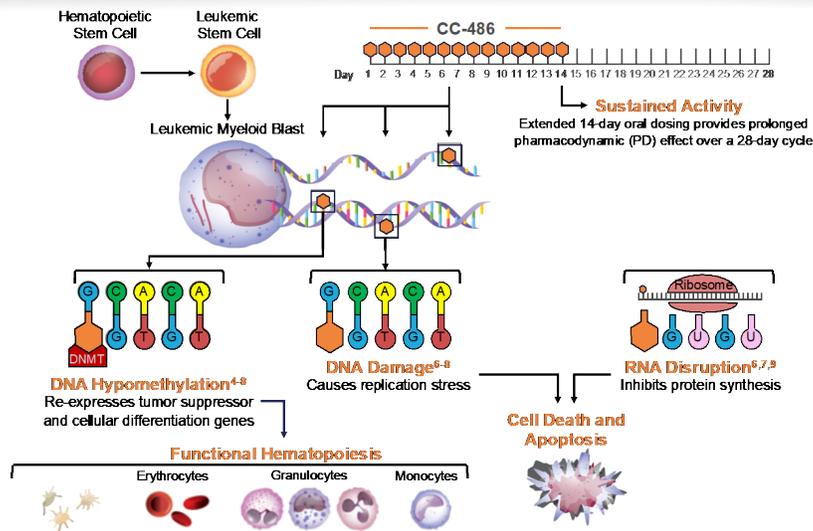
Como se puede ver aquí, cuando se incorpora el inhibidor de IDH2 llamado enasidenib a la azacitidina, la cantidad de blastos de la médula ósea —la cantidad de células de la médula ósea que contienen la mutación— disminuyó de manera espectacular. Si nos fijamos en estas curvas, lo que muestran es que cualquier cosa por debajo de esa línea horizontal es una disminución en el porcentaje de células mutadas, lo que llamamos “células de la leucemia mieloide aguda” (o la AML), en esos pacientes. Y se puede ver que, cuando incorporamos el inhibidor de IDH2 a la quimioterapia de dosis bajas, realmente mejoramos la eficacia y la tasa de respuesta en esos pacientes. Así que, otra vez, el uso de las terapias de combinación ofrece un camino para seguir avanzando.



Diapositiva 22: Terapia de mantenimiento para la AML

No obstante, una de las cosas más emocionantes que figuró en las presentaciones comprende el uso de otra pastilla para mejorar aún más el pronóstico para otro subconjunto de pacientes con leucemia. En el pasado, hablamos de cómo los pacientes podían recibir una quimioterapia intensiva con el régimen 7+3 para el tratamiento de inducción y luego pasar a menudo a recibir o bien un trasplante de médula ósea o ciclos adicionales de quimioterapia. O sea, si una persona no cumple los criterios para recibir un trasplante de médula ósea, recibe algunos ciclos adicionales de quimioterapia y luego se suspende el tratamiento. Pero en ese momento los pacientes siempre se preocupan y preguntan: ¿se ha curado mi enfermedad después de la quimioterapia intensiva, después de seis o nueve meses? Lo que les decimos es que no lo sabemos y que vamos a adoptar un enfoque de espera vigilante, o sea, simplemente observar la enfermedad a partir de ese momento. Para muchas personas, el período de espera vigilante y el temor de que la leucemia recurra puede ser algo muy angustiioso. Por eso, a lo largo de muchos años hemos intentado desarrollar lo que llamamos terapia de mantenimiento, con la cual administramos algo después de la quimioterapia intensiva para evitar que la enfermedad recurra, en lugar de simplemente observarla.

Oral Azacitidine: First Drug for AML Maintenance?

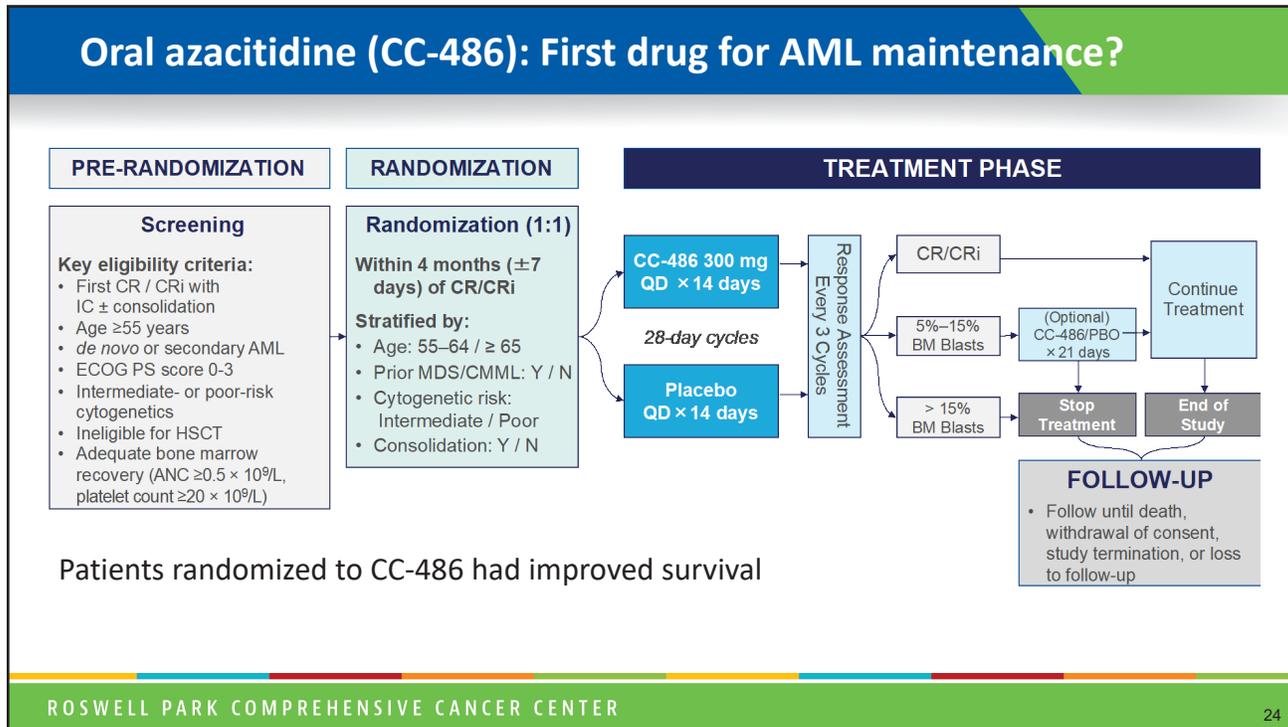


ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

23

Diapositiva 23: Azacitidina oral: ¿primer medicamento para la terapia de mantenimiento en la AML?

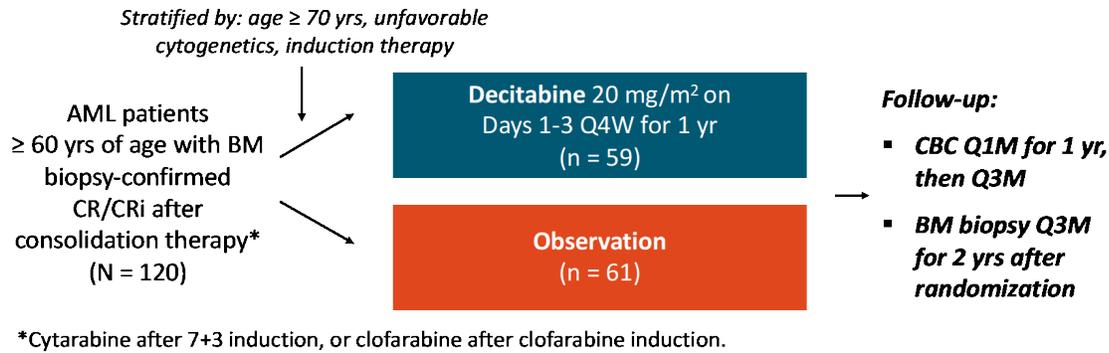
Y ahora tenemos una nueva pastilla, que es el medicamento quimioterapéutico azacitidina del que hablamos antes. La azacitidina se suele administrar por vía intravenosa o mediante inyección, y ahora tenemos una versión del mismo medicamento en forma de pastilla: la azacitidina oral.



Diapositiva 24: Azacitidina oral (CC-486): ¿primer medicamento para la terapia de mantenimiento contra la AML?

Cuando administramos este medicamento en particular, la azacitidina oral, a los pacientes mayores después de la quimioterapia intensiva, en lugar de simplemente observarlos, los resultados son muy prometedores. Al incorporar el uso de este medicamento durante 14 días al mes —es decir, al alternar dos semanas tomando las pastillas y luego dos semanas sin pastillas— todos los meses durante un año de tratamiento, en lugar de solo tenerlos bajo observación, se produjeron mejoras en cuanto tanto a la supervivencia como a la recidiva de la enfermedad. La adición de esta pastilla de quimioterapia el 50% del tiempo cada mes tuvo una eficacia considerable para prolongar la supervivencia de estos pacientes, y también para retrasar la recidiva del cáncer. De modo que creo que eso es algo que esperamos ansiosos en lo que respecta a una posible nueva opción de tratamiento.

Low dose Decitabine Can Also be Used as Maintenance



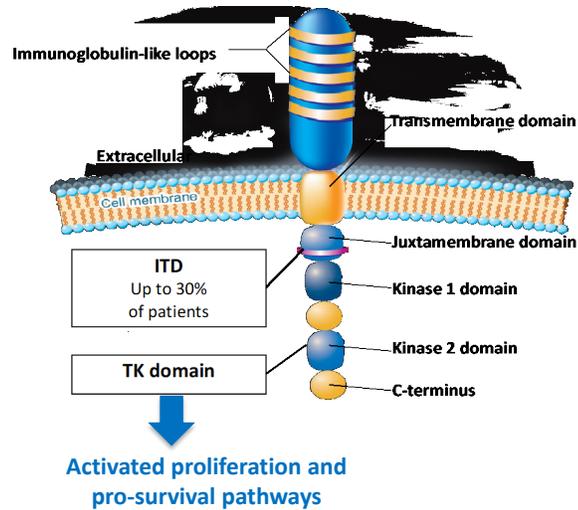
- Primary endpoint: disease-free survival (relapse or death from any cause)
- Trend to improved survival in FLT3 negative AML patients receiving decitabine

Diapositiva 25: También puede emplearse decitabina en dosis bajas como terapia de mantenimiento

¿Tenemos que usar la azacitidina oral, o podríamos usar otros medicamentos como terapia de mantenimiento en este contexto? Hay un medicamento relacionado, la decitabina, que administramos por vía intravenosa, generalmente durante cinco días. Otros profesionales clínicos presentaron datos en el congreso que muestran que se puede administrar decitabina, así como azacitidina oral, en el mismo contexto con un beneficio potencial. Así que, la administración de uno de estos medicamentos, azacitidina oral o decitabina, a los pacientes después de terminada la quimioterapia —a aquellos que no van a recibir un trasplante— parece ser de posible beneficio.

FLT3 Mutations in AML

- *FLT3-ITD* occurs in ~25-37% of AML
- *FLT3-TKD* occurs in ~10% of AML
- More frequent in younger patients, *de novo* AML and diploid cytogenetics
- Associated with resistance to 7+3
- Increased risk of relapse
- Many FLT3 inhibitors developed

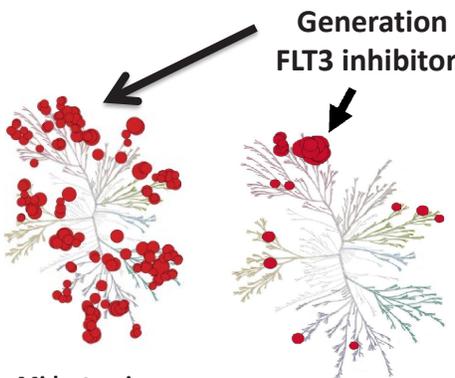


Diapositiva 26: Mutaciones de FLT3 en la AML

Antes mencioné las mutaciones de FLT3, que se producen en aproximadamente el 25 al 37% de los pacientes con AML. Hay dos tipos de mutaciones que pueden producirse: mutaciones de ITD o mutaciones del dominio de la tirosina quinasa. De todos modos, si una persona tiene una mutación de FLT3 en sus células de la leucemia mieloide aguda, ahora hay disponible una serie de medicamentos que están aprobados por la FDA.

FLT3 Inhibitors for AML

**OLD vs NEW
Generation
FLT3 inhibitors**



**Midostaurin
(Many targets)**

**Quizartinib
(few targets)**

	Targets	FLT3 inhibitory dose
Lestaurtinib	FLT3, JAK2, TrkA	700 nM
Midostaurin*	FLT3, KIT, PKC, PDGFR, VEGFR	1000 nM
Sorafenib*	FLT3, KIT, PDGFR, RAF, VEGFR	265 nM
Quizartinib	FLT3, KIT, PDGFR, RET	18 nM
Crenolanib	FLT3, PDGFR	48 nM
Gilteritinib*	FLT3, AXL	43 nM

**FDA approved drugs*

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER
27

Diapositiva 27: Inhibidores de FLT3 para la AML

Aquí se puede ver una lista de todos los medicamentos que se han descubierto que son inhibidores potentes de la mutación de FLT3 en las células leucémicas. Tres de estos medicamentos —midostaurin, sorafenib y gilteritinib— están aprobados por la FDA. La midostaurina se utiliza en combinación con quimioterapia para pacientes que tienen AML de reciente diagnóstico con mutación de FLT3. El gilteritinib se utiliza solo, como monofármaco, en forma de pastilla como terapia oral para pacientes que tienen leucemia aguda con mutaciones de FLT3, en casos de recaída y refractarios.

Best FLT3 inhibitor is context dependent

Clinical setting	Standard of care
Newly diagnosed FLT3 ^{mut}	Midostaurin plus 7+3
Older newly diagnosed FLT3 ^{mut}	Sorafenib plus Azacitidine
FLT3 ^{mut} after transplant	Sorafenib
Relapsed FLT3 ^{mut}	Gilteritinib

Midostaurin
GI (N/V, diarrhea)
Fatigue, infection
Pulmonary toxicities

Quazartinib
QTc prolongation
GI (diarrhea, N/V)
Myelosuppression

Sorafenib
Hand-foot syndrome
GI (diarrhea, N)
Infection, rash

Gilteritinib
Myelosuppression
Liver toxicity
Infection, GI

Crenolanib
GI (diarrhea, N/V)
Peripheral edema
Liver, Rash

Toxicity Profiles

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER
28

Diapositiva 28: El mejor inhibidor de FLT3 depende del contexto

¿Por qué necesitamos todos estos medicamentos diferentes para las mutaciones de FLT3? Bueno, al igual que cuando alguien tiene presión arterial alta, muchas veces es posible que no se tolere bien el primer medicamento que se toma. Podrían presentarse efectos secundarios como diarrea, náuseas o vómitos. Por lo tanto, la abundancia, o sea la cantidad de estos inhibidores de FLT3 nos ha permitido elegir el mejor inhibidor para pacientes individuales en función de los efectos secundarios clínicos, así como de la situación particular en la que se encuentran.

¿Qué buscamos para el futuro? Hay mucha energía, entusiasmo y optimismo en el campo del tratamiento de la AML. Es simplemente asombroso que hayan pasado 44 años sin progreso y que luego se hayan aprobado ocho medicamentos en unos dos años. Y, de hecho, probablemente habrá medicamentos adicionales que esperamos que se aprueben en un futuro próximo.

APR-246: New Drug for p53 Mutant AML

Mutant / Inactive p53 + APR-246 → MQ → Reactivated p53 → Cell Cycle Arrest + Apoptosis

APR-246 binds covalently to p53...

...restores wt p53 conformation & activity...

...and triggers cell cycle arrest and apoptosis

Cleaved PARP, p21, Bax, Noxa, β-actin

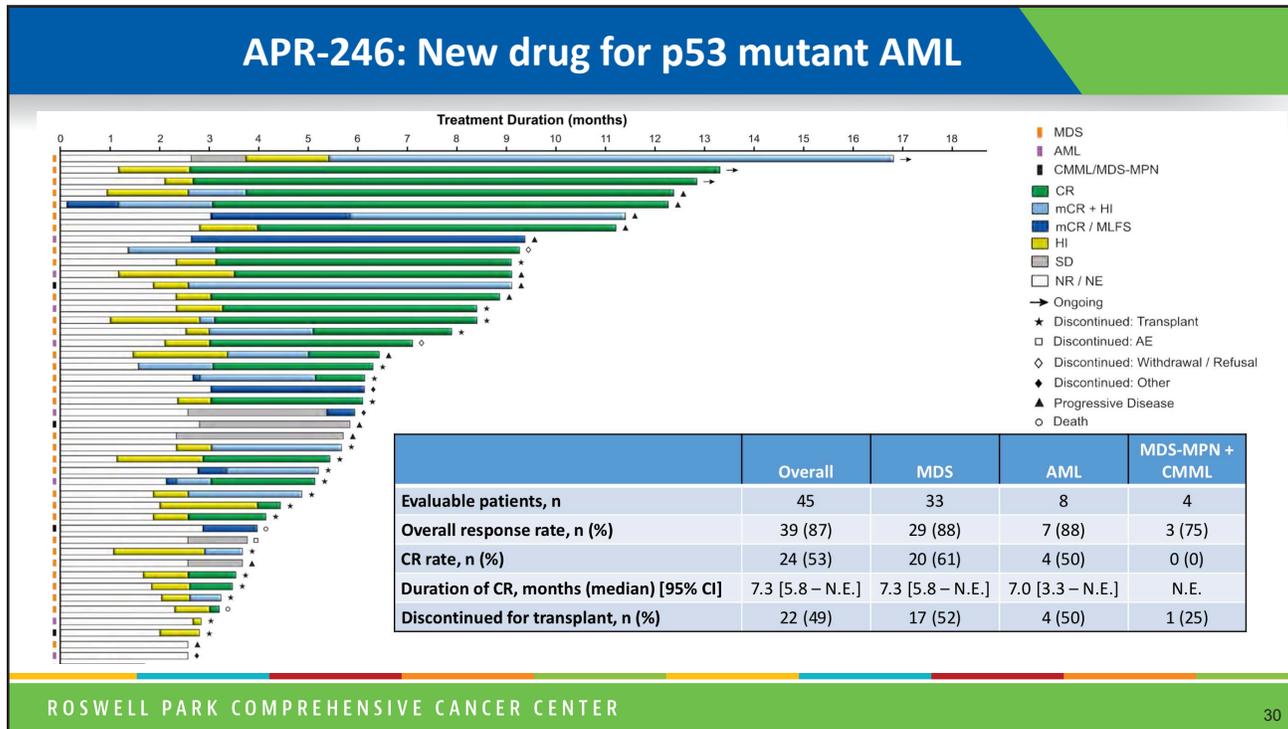
Control, APR-246

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

29

Diapositiva 29: APR-246: nuevo medicamento para la AML con mutación de p53

Quiero destacar un par de medicamentos que creo que son los más fascinantes, aunque todavía no hay muchos datos sobre ellos. El primero es APR-246, y este medicamento en particular se dirige a una mutación del gen llamado p53. La función de este gen es prevenir o inhibir el desarrollo del cáncer, tanto tumores sólidos como leucemias. Cuando este gen está mutado y “se apaga”, lo que significa que ya no está activado, entonces las células cancerosas pueden desarrollarse. Lo que hace este medicamento es unirse al p53 desactivado y restaurar su funcionamiento, y eso tiene como resultado la inhibición del desarrollo de la leucemia.



ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

30

Diapositiva 30: APR-246: nuevo medicamento para la AML con mutación de p53

Cuando combinamos este inhibidor de p53 con una monoquimioterapia (o sea, con un solo medicamento quimioterapéutico), podemos ver que en el caso de los pacientes que tienen leucemia mieloide aguda con mutaciones de p53, en este ensayo en particular muchos de ellos vivieron hasta un año o más tiempo. Esto se basa en este gráfico, que muestra la duración de su tratamiento. Además, se puede ver que las tasas de respuesta, en los pacientes que recibieron este medicamento en particular que se dirige al gen p53, fueron del 80 al 90%.

Anti-CD47: Telling Immune Cells to “eat” AML Cells

The diagram illustrates the mechanism of Anti-CD47 antibody in phagocytosis. On the left, a Macrophage (pink) is shown with CD47 and SIRPα receptors. A Healthy cell (purple) has CD47 receptors that send a "CD47 'don't eat me' signal" to the SIRPα receptor on the Macrophage. A Cancer cell (green) has "Eat me" signals (yellow and blue dots) that are recognized by the Macrophage. On the right, the addition of Anti-CD47 mAb (5F9) blocks the CD47 "don't eat me" signal, allowing the Macrophage to engulf the Cancer cell. Two microscopy images show the results: "Control mAb: No Phagocytosis" shows separate Macrophages (green) and Cancer cells (red), and "Anti-CD47 mAb: Phagocytosis" shows Macrophages (green) engulfing Cancer cells (red). A legend at the bottom right identifies "Macrophages" as green and "Cancer cells" as red.

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

Sallman D et al ASH 2019

31

Diapositiva 31: Anti-CD47: cómo hacer que las células inmunitarias se “coman” las células de la AML

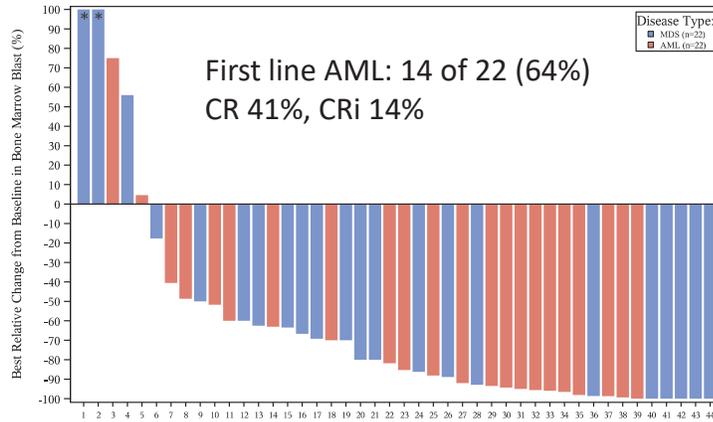
¿Qué hay de la inmunoterapia? Sabemos que la inmunoterapia funciona bien para los tumores sólidos. Hay un par de inmunoterapias que se están desarrollando para su uso junto con quimioterapia en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Una de las más fascinantes es esta, en la cual se hace que un tipo de célula inmunitaria, llamada macrófago, se una a las células leucémicas y otras células cancerosas y básicamente se las come y se las lleva. Esta es una manera de eliminar las células cancerosas, así como las infecciones, del organismo. Pero cuando estas células macrofágicas se encuentran con una célula que expresa un marcador llamado CD47, este marcador hace que no se coman esa célula en particular.

Anti-CD47: Telling immune cells to “eat” AML cells

Magrolimab is an anti-CD47 antibody

- Targets CD47 on AML cells
- Induces macrophage cells to “eat” AML cells
- Eliminates leukemic stem cells in AML models
- Azacitidine induces CD47 expression on AML blasts and increases efficacy of magrolimab

Figure 1 Best Relative Change from Baseline in Bone Marrow Blast (Treated Subjects with At Least 1 Response Assessment - TN/U cohort)



Diapositiva 32: Anti-CD47: cómo hacer que las células inmunitarias se “coman” las células de la AML

Estas células inmunitarias no engullirán ni se comerán las células leucémicas que expresan el marcador CD47 porque no las reconocen como células cancerosas. Pero si usamos un fármaco de anticuerpos y bloqueamos ese marcador, de repente estas células macrofágicas pueden engullir y comerse las células cancerosas, las células leucémicas, y llevárselas. Los resultados de estudios en etapa inicial han demostrado que cuando se utiliza este enfoque en combinación con una quimioterapia de dosis bajas, una vez más, se pueden obtener tasas de respuesta muy altas.

Lo último que quiero mencionar, según se puede ver aquí, es que las tasas de respuesta para este tipo de anticuerpo pueden ser tan altas como un 60 o 70%.

Immunotherapy for AML

Bispecific Antibody (BiTE)

Labels: T-cell, TCR, CD3, Bispecific Ab, CD33, AML

CAR T-Cell

Genetically modify CD33-targeted T-cell

Labels: CAR, TCR, CD33, AML

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

33

Diapositiva 33: Inmunoterapia para la AML

También quiero mencionar algunos otros tipos de inmunoterapia. Hay anticuerpos que funcionan al activar las células inmunitarias de modo que reconozcan y se unan a las células cancerosas para destruirlas. Además, hay terapias con células inmunitarias modificadas genéticamente, en las que podemos sacar células T de pacientes individuales, extraerlas de su sangre, modificarlas genéticamente en el laboratorio y luego volver a infundirlas en el cuerpo para dirigirse a las células de la AML. Ambos enfoques son muy alentadores y han generado respuestas, en particular en pacientes en los que han fracasado múltiples líneas de terapia o un previo al trasplante de células madre.

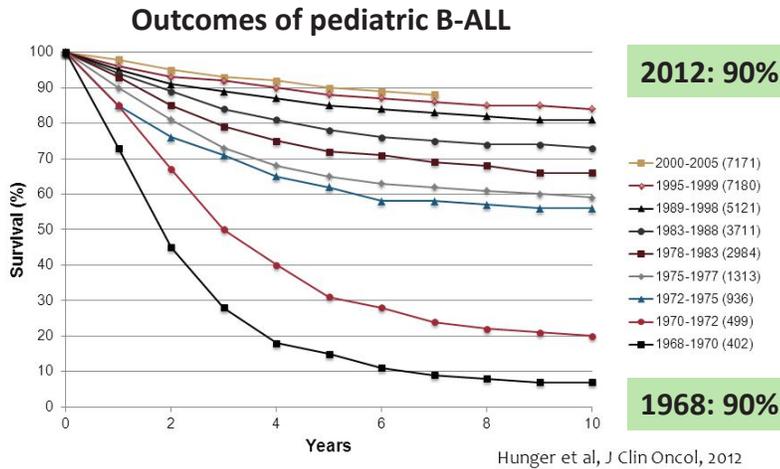
Understanding AML: 2020

- **Diagnosis and Time to treatment**
- **Improving Venetoclax therapy**
- **Combination approaches**
- **New agents on the horizon**

Diapositiva 34: Entendimiento de la AML: 2020

Sé que he cubierto mucho terreno en los últimos 30 minutos. Hemos hablado un poco sobre cómo diagnosticar la AML y qué hacer para llegar al diagnóstico, y cuándo comenzar el tratamiento. Hemos hablado de la terapia a base de venetoclax y enfoques con terapias de combinación que emplean medicamentos dirigidos. Y por último, hemos hablado de algunos de los fármacos más nuevos y las inmunoterapias que han estado en el horizonte.

Example of pediatric ALL



Current survival rate for childhood ALL = >90%

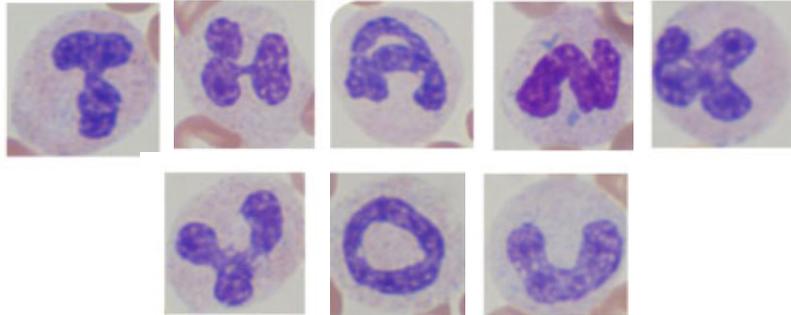
To cure AML, we need to:

- Introduce new drugs
- Design combo Rx
- Conduct clinical trials

Diapositiva 35: Ejemplo de pacientes pediátricos con ALL

Ahora quiero finalizar con un ejemplo proveniente de otra enfermedad, la leucemia linfocítica aguda (ALL, en inglés). En los niños, esta solía ser una enfermedad que siempre era mortal. En las décadas de los 60 y los 70, el 90% de los niños con ALL morían a causa de la enfermedad. Pero en esta época del 2020, el 90% de los pacientes pediátricos con ALL sobrevivirán. Así que, hemos pasado de una tasa de supervivencia de menos del 10% a una tasa de supervivencia de más del 90%. Este gráfico muestra que la supervivencia de los pacientes pediátricos con ALL ha mejorado con el tiempo, década tras década, hasta el presente donde tenemos una tasa de supervivencia de más del 90%.

¿Cómo hemos logrado esto? Lo logramos introduciendo nuevos medicamentos, nuevas combinaciones de medicamentos y realizando ensayos clínicos. Casi todos los pacientes pediátricos con ALL en este país participan en un ensayo clínico, y así es cómo vamos a avanzar en este campo. Estoy deseosa de que esto suceda también para la leucemia mieloide aguda.



Diapositiva 36: Gracias

Quiero darles las gracias a todos ustedes por tomarse el tiempo de escucharme hoy. Estaría encantada de responder a sus preguntas. Muchísimas gracias.

Q&A SESSION

Understanding Your Diagnosis: Acute Myeloid Leukemia (AML)

- **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.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 37

Diapositiva 37: Sesión de preguntas y respuestas

Srta. Figueroa-Rivera:

Muchas gracias por su presentación, Dra. Wang. Me complace saber acerca de los nuevos avances en el tratamiento de la AML.

Ha llegado el momento en nuestro programa de las preguntas y respuestas. Tomaremos la primera pregunta de la audiencia por Internet. Dra. Wang, Nicole pregunta: ¿Pueden los pacientes con AML mayores de 75 años que reciben terapia con Vidaza® por inyección de forma mensual curarse solo con Vidaza?

Dra. Wang:

Esa es una buena pregunta. He usado Vidaza en pacientes mayores con AML durante varios años, y aunque he tenido un puñado de pacientes que sobrevivieron meses o años, incluso hasta tres, cuatro o cinco años, nunca he podido curar a nadie con Vidaza. Y creo que, aunque ese medicamento es muy útil y ofrece una manera de prolongar la supervivencia en pacientes mayores, no creo que pueda eliminar por completo la enfermedad. Creo que es por eso que muchas personas, yo incluida, ya no usan Vidaza sola, como monofármaco, sino que están empleando algunas de estas combinaciones novedosas. Por ejemplo, el uso del anticuerpo contra CD47 en combinación con azacitidina, o con venetoclax más azacitidina, como enfoque alternativo para ver si es posible que podamos prolongar la supervivencia cuando no hemos visto la misma respuesta con azacitidina sola.

Srta. Figueroa-Rivera:

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

Operador:

Gracias, Lizette. Ahora escucharemos a Joe, desde Wisconsin. Adelante, tiene la línea abierta.

Joe:

Sí, muchas gracias. Solo quería preguntar sobre la terapia anti-CD47. ¿Es específica de un tipo de mutación en particular, o sería aplicable en una situación de FLT3? Gracias.

Dra. Wang:

Gracias, Joe, esa es una pregunta excelente. El fármaco contra CD47 parece ser inespecífico en cuanto al tipo de mutación. Por lo que uno puede tener una mutación de FLT3, de IDH1 o IDH2, o incluso de p53. De hecho, los datos en casos de la enfermedad con mutación de p53 son muy prometedores. Ese fármaco en particular no depende de una mutación específica y, por lo tanto, puede ser ampliamente aplicable a muchos tipos de AML con muchas mutaciones diferentes.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Dra. Wang, Jillian nos pregunta si el gilteritinib es mejor que la terapia de salvamiento para una persona de 75 años con mutación de FLT3, y si hay nuevas opciones que sean mejores que el gilteritinib.

Dra. Wang:

Bien, un ensayo clínico aleatorizado ha mostrado que el gilteritinib es mejor que la quimioterapia de salvamiento para casos de recaída y refractarios de AML caracterizados por una mutación de FLT3. El gilteritinib dio resultados superiores a la quimioterapia en ese contexto, independientemente de que la quimioterapia se administrara en dosis altas o bajas; no importó la intensidad. Probablemente fue la primera vez que un medicamento dirigido, tomado a diario en forma de pastilla, fue más eficaz que una quimioterapia de dosis altas. Y eso demuestra el poder de las terapias elaboradas por medio de la medicina de precisión en la nueva época.

¿Hay algo mejor que el gilteritinib? En este momento creo que hay otros novedosos inhibidores de FLT3 en desarrollo, que se están estudiando y que ofrecen alternativas para casos de la enfermedad con mutación de FLT3. Un par de ellos son el quizartinib y el crenolanib. También hay inhibidores más nuevos de FLT3 que se están desarrollando en las primeras fases de ensayos clínicos. Y hay muchas combinaciones en desarrollo, en las que se combina el gilteritinib con otros fármacos como la azacitidina o el venetoclax, para ver si se puede mejorar aún más la eficacia con una terapia de combinación.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dra. Wang. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono, adelante por favor.

Operador:

Ahora escucharemos a James, desde Pennsylvania. Adelante, tiene la línea abierta.

James:

Muchas gracias. Tengo un problema dentro de un problema: he estado tomando los antibióticos de amplio espectro Cipro® y Levaquin®, y me están destruyendo los tendones y causando dolor intenso. Me preguntaba si hay una alternativa. Llamé a mi médico en Hershey Medical Center y él simplemente me cambió de una fluoroquinolona a otra. Así que siento que pronto voy a ser un viejo marchito si no dejo de tomar fluoroquinolonas.

Dra. Wang:

Claro que sí. Muchos pacientes con AML tienen niveles muy bajos de células sanguíneas, especialmente de neutrófilos, y muchas de estas personas presentarán infecciones bacterianas recurrentes y potencialmente mortales a menos que estén en tratamiento activo con lo que llamamos antibióticos profilácticos, o sea preventivos, para tratar de prevenir este tipo de infecciones. Aunque Levaquin y ciprofloxacina son los antibióticos más comunes utilizados en esta situación, también

hemos utilizado otros medicamentos. Hemos utilizado Augmentin® (o amoxicilina), o potencialmente cefalosporinas, que también son antibióticos de amplio espectro. Pues estas podrían ser opciones alternativas a explorar si el Levaquin y la ciprofloxacina en particular no le van bien a usted. Es muy importante que los pacientes que tienen un nivel bajo de neutrófilos no solo reciban tratamiento preventivo con antibióticos, sino generalmente también medicamentos antivirales para prevenir las infecciones herpéticas, así como medicamentos antimicóticos.

James:

Sí, recibo esos.

Dra. Wang:

Perfecto.

James:

Gracias.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. La siguiente pregunta, Dra. Wang, es la de Wiley. Ella nos pregunta si hay investigaciones sobre el embarazo después del tratamiento para la AML.

Dra. Wang:

Esa es una pregunta excelente. En mi consultorio, por lo general, en realidad se prohíbe que las pacientes que reciben quimioterapia, o sea que están en tratamiento activo con quimioterapia, queden embarazadas porque muchos de los medicamentos quimioterapéuticos se dirigen a las células de crecimiento rápido, que incluyen las células leucémicas, pero también las células de un feto en crecimiento. No obstante, muchas pacientes que han logrado una remisión completa, incluso aquellas que la lograron con quimioterapia o con un alotrasplante de células madre, pudieron quedar embarazadas más adelante. Hay pacientes que han recibido tratamiento previo para la AML y que han logrado tener embarazos exitosos, si están en remisión completa y su enfermedad ha estado inactiva o ausente durante varios años, y si se ha restablecido la menstruación normal. Creo que eso es algo para lo cual la remitiría a su médico u oncólogo local, así como a su ginecólogo local, para evaluar si usted está en esa situación particular, si eso sería posible para una paciente determinada.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de la audiencia por teléfono, adelante por favor.

Operador:

Sí, gracias, Lizette. Ahora escucharemos a Amanda, desde Tennessee. Adelante, tiene la línea abierta.

Amanda:

Sé que antes habló sobre Venclexta® y decitabina. Mi esposo tiene 70 años y tiene problemas de salud, como EPOC y dolor crónico. El médico le dijo que tal vez podría entrar en remisión. Me pregunto si, dado que tiene 70 años y no es un candidato a un trasplante de médula ósea, y en su primera biopsia de médula ósea no se detectaron mutaciones genéticas... De verdad, mañana le volverán a hacer otra, creo que es simplemente para evaluar la progresión de la AML. Supongo que mi pregunta sería esta: ¿conoce usted a personas de su edad que entran en remisión con Venclexta y decitabina?

Dra. Wang:

Bueno, ciertamente, si su marido tiene 71 años y tiene enfermedades concomitantes, esos son precisamente los pacientes para los cuales se concibió el tratamiento con Venclaxta (o venetoclax) más decitabina u otra quimioterapia de dosis bajas. O sea que sí, hemos tenido pacientes que han entrado en remisión con la terapia a base de venetoclax, y hemos tenido pacientes que permanecen en remisión durante largos períodos de tiempo. Los datos sugieren que los pacientes pueden lograr períodos de remisión que duran hasta uno o dos años, o posiblemente más tiempo. Así pues, creo que la respuesta a esa pregunta es que sí. No estoy completamente segura, y remitiría la cuestión a su oncólogo local, pero los datos sugieren que hay una posibilidad de que las personas como su esposo se beneficien de ese tratamiento.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Tomaremos la siguiente pregunta de las que vienen por Internet. Cary pregunta acerca de los síndromes mielodisplásicos (o MDS, en inglés). Si un paciente tuvo un síndrome mielodisplásico antes de su diagnóstico de AML, ¿cómo afecta eso el plan de tratamiento?

Dra. Wang:

Esa es una pregunta excelente. Muchos de nuestros pacientes tienen lo que llamamos preleucemia, o síndrome mielodisplásico, antes de presentar AML. Por lo general, observamos que puede ser más difícil tratar la AML en estos pacientes que en aquellos que no han tenido diagnósticos previos. Algunos de los tratamientos que les damos a los pacientes con AML, como la azacitidina o la decitabina, también se utilizan para tratar a los pacientes con síndromes mielodisplásicos, o MDS. En el caso de los pacientes con MDS que ya han recibido estos fármacos, puede ser más difícil obtener algún beneficio de su uso repetido, dado que muy probablemente, casi con seguridad, para entonces sean resistentes a ellos. También hay datos de muchos años de investigación con el régimen 7+3 que indican que a esos pacientes con AML que tienen antecedentes de MDS no les va tan bien a largo plazo, incluso con quimioterapia intensiva. En la actualidad, las recomendaciones son que si usted tiene antecedentes de un síndrome mielodisplásico, esto se debe tener en cuenta al tomar decisiones para el tratamiento de la AML. En muchos casos, en personas más jóvenes, esas opciones pueden requerir o incluir un trasplante de células madre, o sea de médula ósea, debido a la cantidad de daño previo en la médula ósea. En muchas personas, restaurar el funcionamiento de la médula ósea podría ser la mejor opción terapéutica a largo plazo.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Gregory nos pregunta si hay cosas que se pueden hacer para evitar la recidiva.

Dra. Wang:

Sí. En lo referente a la recidiva, depende de si usted tiene una mutación susceptible a un tratamiento dirigido, si usted tiene una mutación de IDH1 o IDH2 o una mutación de FLT3. Hay muchos estudios que ahora están evaluando si se pueden prevenir las recidivas al continuar con algunos de esos inhibidores a largo plazo. Obviamente, una de las presentaciones de datos más emocionantes en el congreso de hematología del año pasado se trató del uso de decitabina o azacitidina oral para prevenir la recidiva en los pacientes después de la quimioterapia intensiva. Estamos tratando de averiguar si podemos utilizar una quimioterapia de dosis bajas o inhibidores selectivos para prevenir la recidiva. ¿Hay una vacuna o algo similar? En este momento, no. Me encantaría tener una vacuna contra la leucemia que pudiéramos administrar para evitar que las personas tengan recidivas. En este momento, en la mayor parte de las investigaciones se evalúa la posibilidad de extender el uso de medicamentos dirigidos o de medicamentos convencionales, o el uso de quimioterapias de dosis bajas durante más tiempo para tratar de retrasar o prevenir la recidiva.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Susan pregunta si hay opciones de terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos, lo que se denomina “CAR-T cell therapy” en inglés, para el tratamiento de la AML.

Dra. Wang:

Sí, las hay. Bien, varios grupos de investigadores están evaluando el uso de la terapia de células CAR-T. El problema con la terapia de células CAR-T en el caso de la AML en comparación con otros tipos de cáncer de la sangre, como el linfoma o el mieloma o la leucemia linfocítica aguda (ALL, en inglés), es que las células de la AML son muy diversas. Para poder desarrollar una terapia de células CAR-T, es necesario reprogramar la célula T de modo que se dirija a las células leucémicas. Pero no todas las células de la AML expresan el mismo marcador de superficie, por lo cual es difícil encontrar algo contra lo que se pueda dirigir las células CAR-T.

Se están desarrollando terapias de células CAR-T que se dirigen a muchos marcadores diferentes en las células de la AML. La mayoría de ellas están en las primeras fases de ensayos, pero ya estamos viendo algunas respuestas con las terapias de células CAR-T en pacientes cuya enfermedad es resistente a otros tratamientos. O sea que, hay una serie de pequeños estudios en curso con terapias de células CAR-T.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, Dra. Wang. ¿Puede explicar, para algunos de los participantes, qué es la terapia de células CAR-T?

Dra. Wang:

CAR es la sigla en inglés de receptor de antígenos quiméricos, por lo que cuando decimos “terapia de células CAR-T”, referimos a la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos. Las células leucémicas expresan marcadores en su superficie, llamados marcadores tumorales. Cuando una persona presenta AML, se debe a que el sistema inmunitario del organismo (las células T) no ha podido reconocer y destruir las células cancerosas. Por algún motivo, las células T no reconocen que las células de la AML son cancerosas, y por lo tanto no las atacan ni las eliminan.

Lo que hacemos en la terapia de células CAR-T es sacar algunas de las células T del propio paciente y modificarlas genéticamente para expresar receptores, los llamados CAR, de modo que se unirán a los marcadores de las células leucémicas. Dicho de otro modo, sacamos las células T que no expresan esos receptores ni reconocen esos marcadores, las modificamos genéticamente con estos receptores, estos CAR, y luego las infundimos de vuelta en el torrente sanguíneo del paciente. Dado que son las propias células del paciente, su organismo no las rechaza. Y de este modo, esas células T ahora pueden reconocer las células de la AML y luego pueden hacer lo que mejor hacen, que es destruir las células cancerosas.

Srta. Figueroa-Rivera:

Muchas gracias. Joyce pregunta: ¿Qué se usa con mayor frecuencia para la AML, trasplantes de células madre o trasplantes de médula ósea? No le queda claro si la médula ósea ahora solo se usa para grupos pequeños, ya que los trasplantes de células madre son mejores.

Dra. Wang:

Las células madre son las células progenitoras que viven en la médula ósea y que producen todas las otras células. Las células madre producen glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. En el pasado, cuando hacíamos trasplantes, solíamos extraer las células madre del interior de la médula ósea, y por este motivo esos tipos de trasplantes se llamaban trasplantes de médula ósea. Pero ya no tenemos que extraer las células madre directamente de la médula ósea, lo cual es bueno porque a menudo es necesario realizar una gran cantidad de biopsias de médula ósea para extraer suficientes células madre de esa manera. En su lugar, podemos dar a los pacientes medicamentos llamados factores de crecimiento y hacer que las células madre salgan de la médula ósea e ingresen en la sangre periférica, para que luego podamos extraer las células madre de la sangre periférica. Eso es lo que se hace en lo que se llama trasplante de células madre de sangre periférica.

Hoy en día, muchos pacientes prefieren que les hagan trasplantes de células madre periféricas. Es un poco más fácil extraer las células para estos trasplantes, desde el punto de vista del donante, porque no tiene que someterse a múltiples biopsias de médula ósea. En algunos casos excepcionales, en los que no podemos obtener suficientes células madre de la sangre, lo que hacemos en el caso de ese pequeño subconjunto de pacientes es realizar múltiples biopsias de médula ósea para extraer las células madre para el trasplante.

Esa es una buena pregunta.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias, y quiero agradecerle también por aclarar esa cuestión. Barbara pregunta: ¿Cuál es la probabilidad de presentar otro tipo de cáncer de la sangre tras un trasplante de médula ósea?

Dra. Wang:

Bueno, después de someterse a un trasplante de médula ósea para la AML, el mayor riesgo es la recidiva de la leucemia original. En cuanto a presentar un segundo cáncer de la médula ósea o de la sangre tras el trasplante de médula ósea, en algunos pacientes se presentan linfomas, que son enfermedades de los ganglios linfáticos. No obstante, estos casos son relativamente infrecuentes. Pero creo que, después de un trasplante de médula ósea, el mayor riesgo para el paciente es la enfermedad de injerto contra huésped, o la recidiva de la AML original.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias. Darlene pregunta: ¿Es apropiado decir en ciertos casos que la AML está curada en lugar de decir que está en remisión? Y si es así, ¿qué factores decisivos están involucrados?

Dra. Wang:

En el pasado solíamos decir que si los pacientes permanecían en remisión durante cinco años o más, entonces estadísticamente sus posibilidades de recaída eran muy bajas. Así que algunas personas usarían la supervivencia y remisión a cinco años como el punto de referencia para considerar que la enfermedad se ha curado. Ahora sabemos que, en algunos pacientes, la enfermedad reaparece incluso después de cinco años. Por lo tanto, no estoy segura de que hoy en día todos estemos cómodos con decir eso. No obstante, creo que como punto de referencia general, los cinco años tienden a ser el período de tiempo en el que decimos que alguien tiene más probabilidades de estar curado que no curado.

Srta. Figueroa-Rivera:

Gracias por su pregunta, Darlene. Esta fue nuestra última pregunta de hoy. Y muchas gracias, Dra. Wang, por su continua dedicación a los pacientes. Y a todos ustedes que participaron en el programa de hoy, esperamos que la información presentada los ayude, a ustedes y a sus familias, en los próximos pasos.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

- **Information Specialists**

Master's level oncology professionals, 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:**

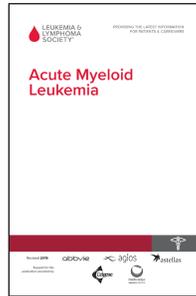
- www.LLS.org/booklets

- **Free Telephone/Web Programs:**

- www.LLS.org/programs

- **Live, weekly Online Chats:**

- www.LLS.org/chat



BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 38

Diapositiva 38: Recursos educativos y de apoyo de LLS

Si tiene una pregunta que no se respondió el día de hoy, o si desea más información, puede hablar con un Especialista en Información de LLS al 1-800-955-4572 (de 9 a.m. a 9 p.m., hora del Este) o comunicarse con nosotros por correo electrónico a infocenter@LLS.org. 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. Se ofrecen servicios de interpretación.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES



- **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 Videos**
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
- **Other Support Resources**
LLS Community, discussion boards, blogs, support groups, financial assistance and more: www.LLS.org/support



BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 39

Diapositiva 39: Recursos educativos y de apoyo de LLS

Una vez más, queremos reconocer y agradecer a Agios, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Genentech, Biogen y Jazz Pharmaceuticals por el apoyo brindado a este programa.



Diapositiva 40: Gracias

Dra. Wang, gracias nuevamente por brindarnos su tiempo el día de hoy. Y en nombre de la Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma, gracias a todos ustedes por acompañarnos. Les deseamos lo mejor. Adiós.

FIN