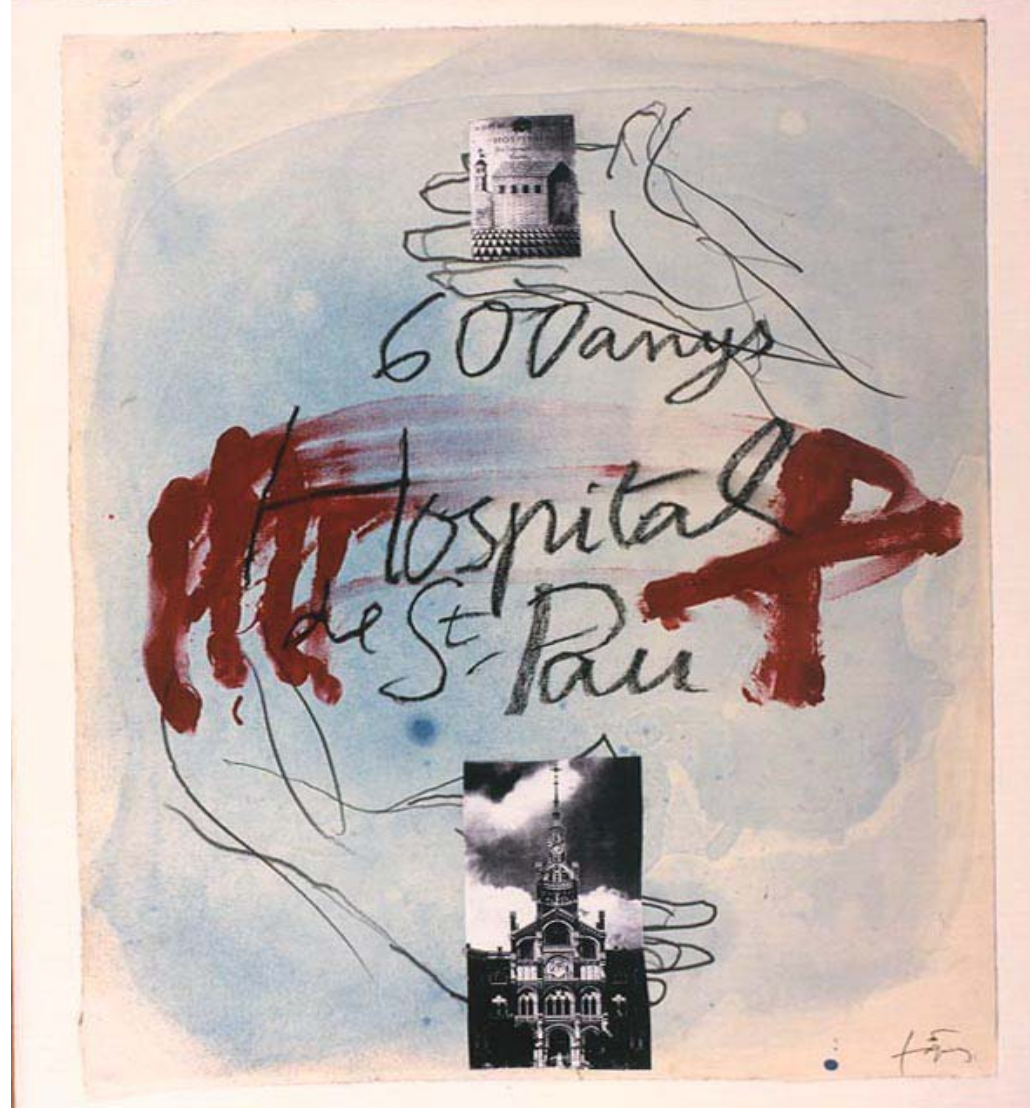




1401 - 1905



1905



1930



1930



Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

XXIst Century



Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

- University Hospital
- 650 inpatient beds
- 180 Outpatient patient positions
- Research Institute
- Faculty of Medicine
- Covers 400.000 inhabitants plus referrals
- Hematology Dpt: Patients > 18 years of age.
 - Clinical Hematology & Haemostasis
 - Translational Research
 - 24 beds + 15 Outpt positions
- Pediatrics: Patients up to 18 years of age







A photograph of a modern hospital interior. On the left, a large, white, multi-level staircase with a dark metal railing leads upwards. The architecture features clean lines and a mix of white and dark grey surfaces. In the center, a large banner hangs from the ceiling. To the right, a set of blue escalators with black handrails leads to an upper level. The floor is made of light-colored tiles, and the overall atmosphere is bright and contemporary.

sempre
i de nou
1401-2009
salut, ciència
i societat a
l'hospital de la
santa creu i
sant pau

Hematology

Inpatient Clinic



Unitat
d'Hospitalització

D1

↑ Llits D101 a D124
Hematologia











Hematology

Outpatient Clinic







AGDAC - Àrea de Gestió de
Documentació d'Assaigs Clínics

Clinical Trials Center









23

45

6

7

8

9

ASSAIGS CLÍNICS ACTIUS

ASSAIGS CLÍNICS ACTIUS

ASSAIGS CLÍNICS ACTIUS

GLAXO
-80°C ULTRALOW
TEMPERATURE FREEZER
10000000

1

10000000

2.1

10000000

10000000

10000000

10000000



¡Serán bienvenidos!

Optimización de la terapia de inducción y postremisión en la Leucemia Mieloide Aguda

Jorge Sierra
Servicio de Hematología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona

*La Serena, Chile,
28 de octubre de 2010*

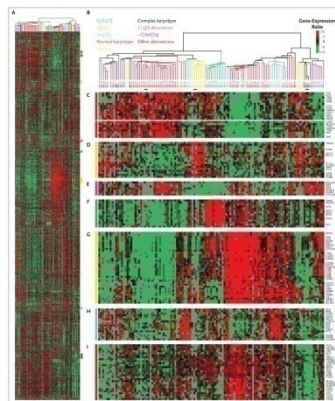
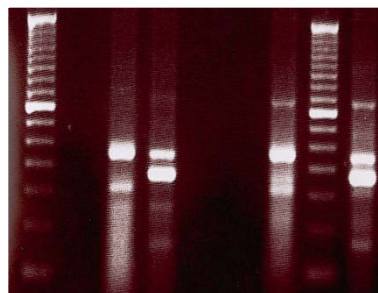
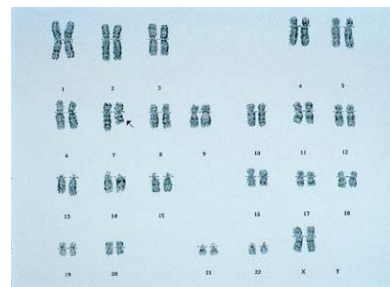
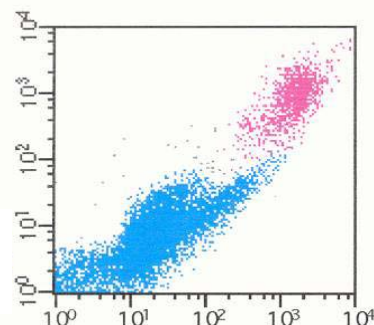
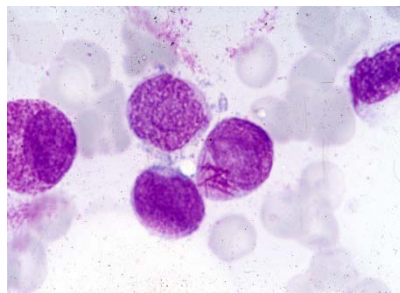
Índice

- Aspectos para decidir el tratamiento
- Tratamiento de inducción
- Quimioterapia post-remisión
- Trasplante hematopoyético
- Estrategias de mantenimiento
- La LMA refractaria o en recaída
- Nuevos agentes terapéuticos

Aspectos a considerar para decidir el tratamiento

LMA es una enfermedad heterogénea

Clasificación de la WHO 2008



Acute myeloid leukemia with recurrent genetic abnormalities

- AML with t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- AML with inv(16)(p13.1q22) or t((16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- APL with t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- AML with t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
- AML with t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML with inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVT1*
- AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- Provisional entity: AML with mutated NPM1*
- Provisional entity: AML with mutated CEBPA*

Acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes

Therapy-related myeloid neoplasms

Acute myeloid leukemia, not otherwise specified

- AML with minimal differentiation
- AML without maturation
- AML with maturation
- Acute myelomonocytic leukemia
- Acute monoblastic/monocytic leukemia
- Acute erythroid leukemia
 - Pure erythroid leukemia
 - Erythroleukemia, erythroid/myeloid
- Acute megakaryoblastic leukemia
- Acute basophilic leukemia
- Acute panmyelosis with myelofibrosis

Myeloid Sarcoma

Myeloid Proliferations related to Down Syndrome

- Transient abnormal myelopoiesis
- Myeloid leukemia associated with Down syndrome

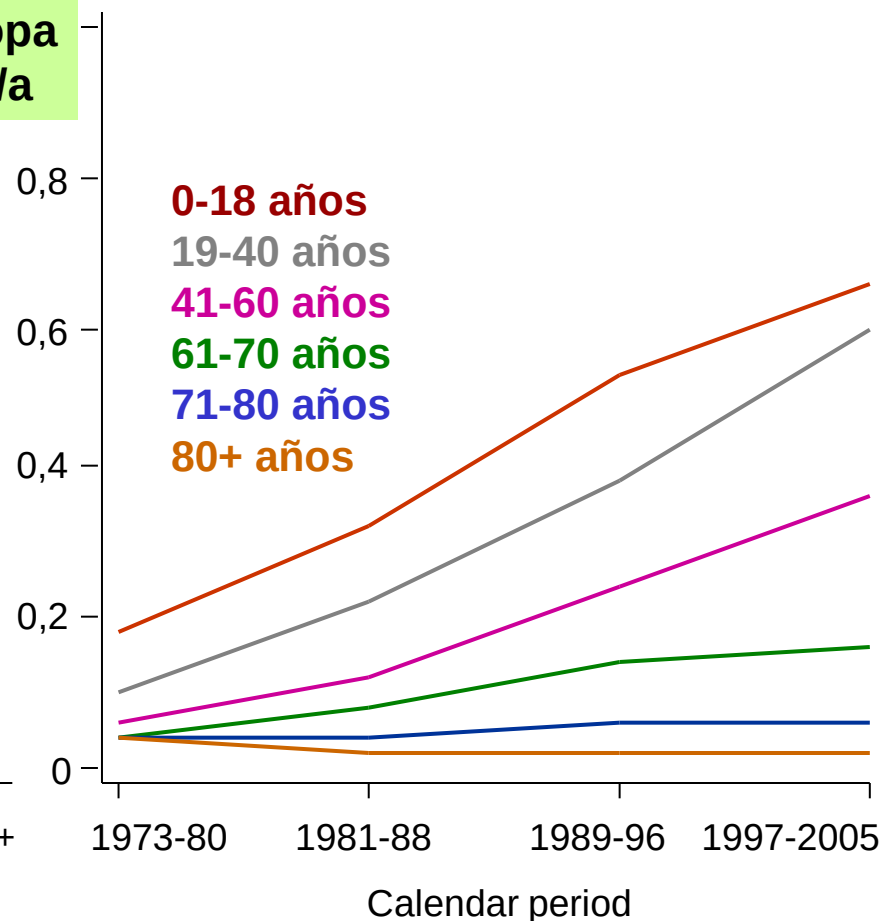
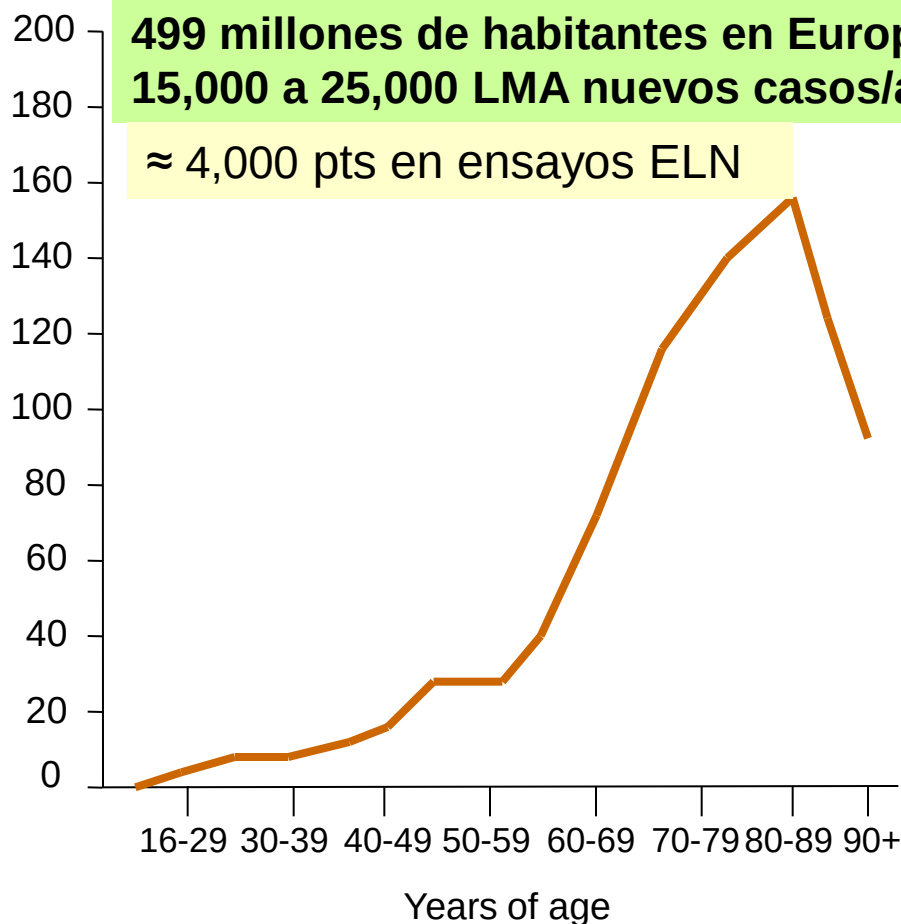
Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm

Vardiman JW, Blood 2009; 114: 937-51

Incidencia de LMA y resultados según la edad (1997-2005)

Por 100,000 habitantes

Ratio de supervivencia relativa*

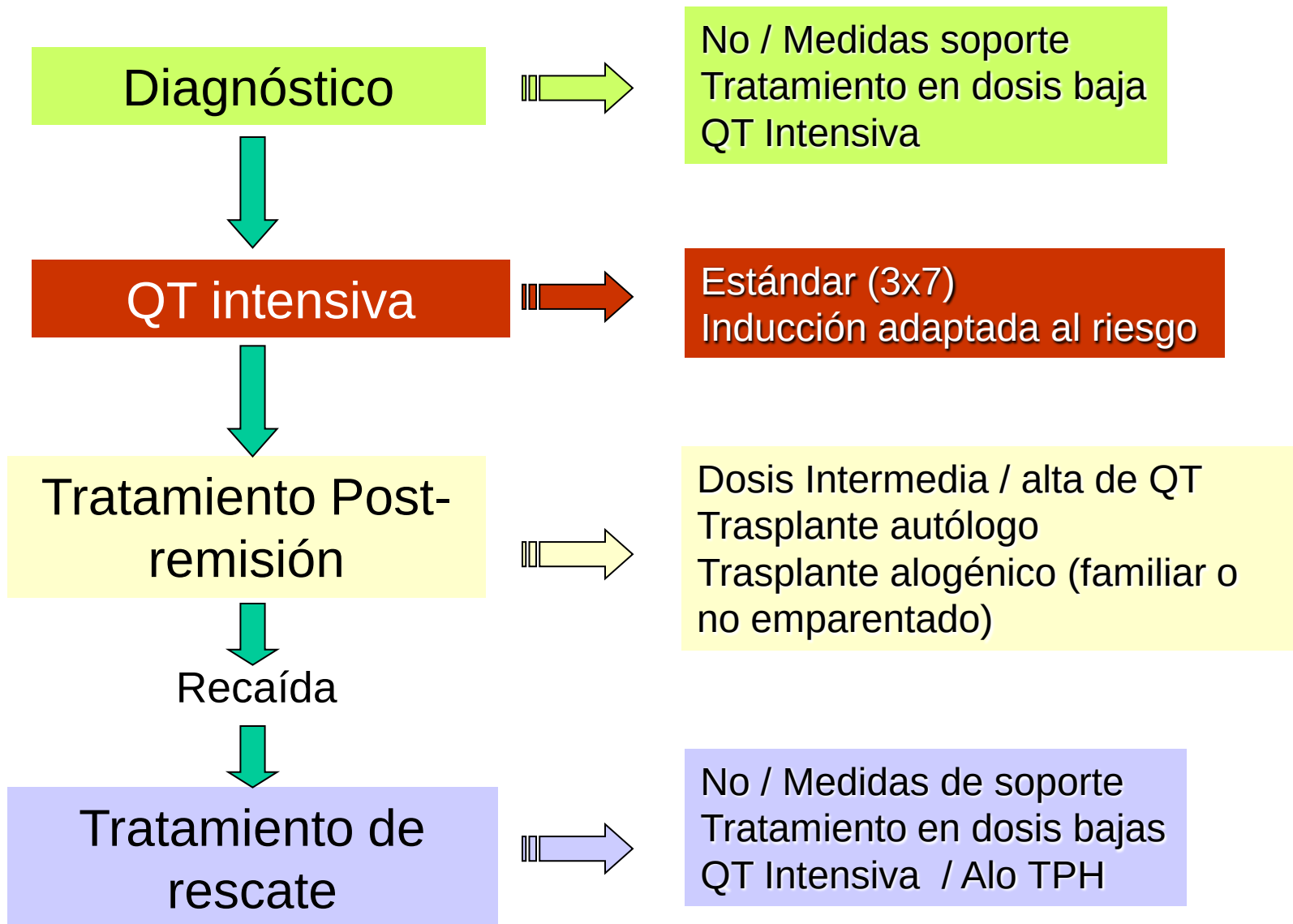


Juliusson G, et al. Blood 2009;113:4179-87
(modificado)

*Supervivencia observada en el grupo de pacientes/Supervivencia esperada de un grupo comparable en la población general

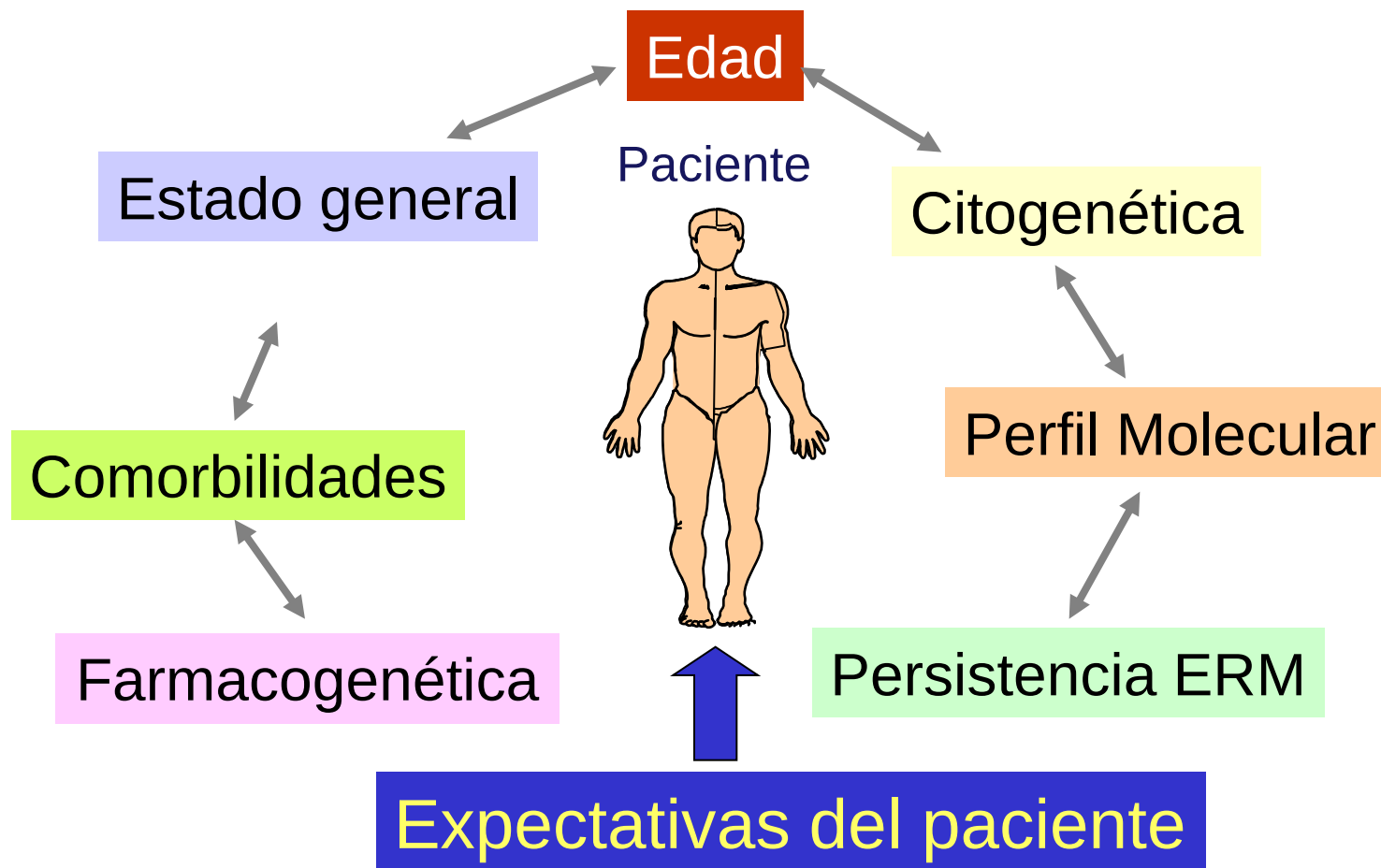


Opciones terapéuticas en la LMA

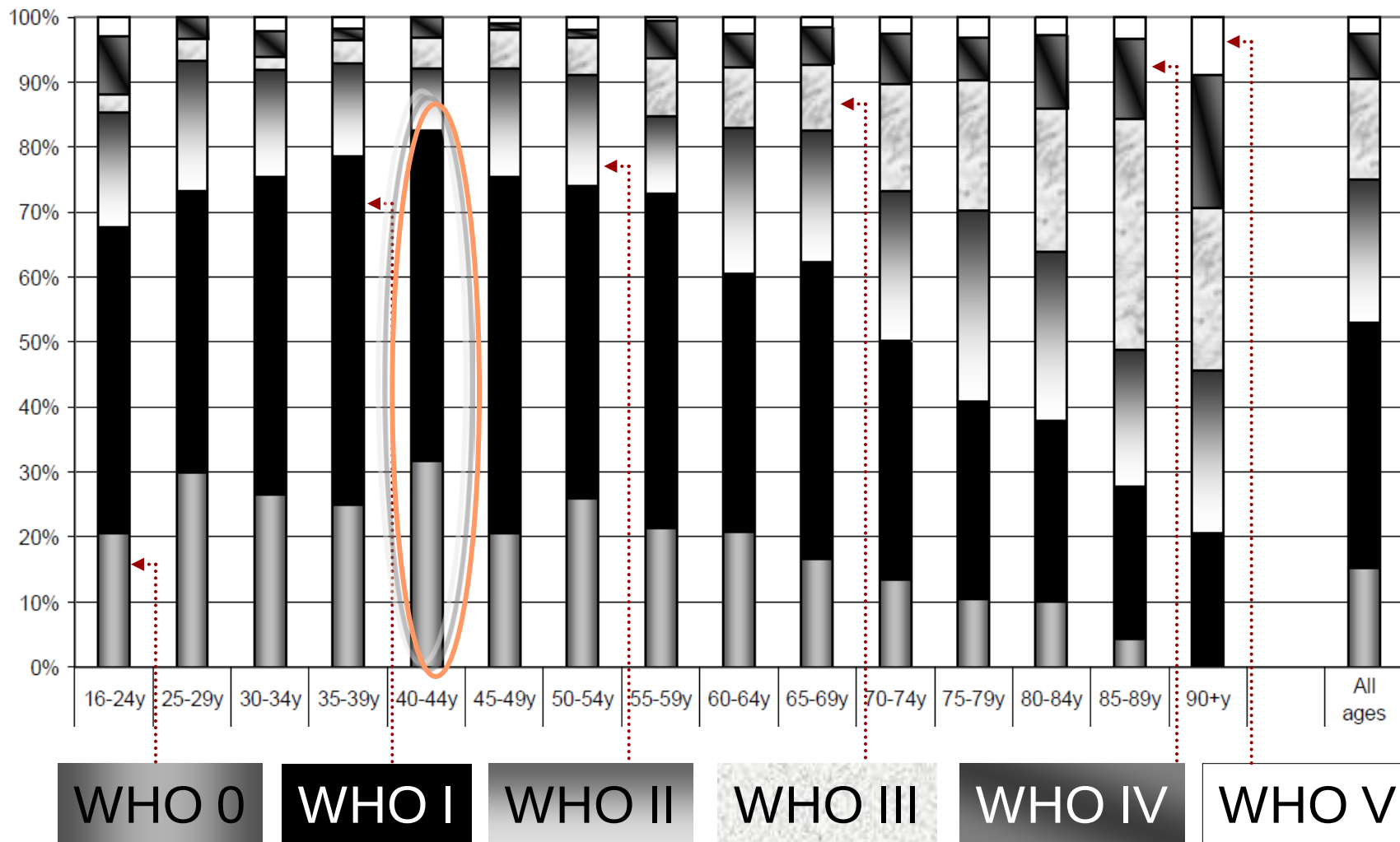


*No-LPA

Factores que influyen en la toma de decisiones en la LMA



Interacción entre edad y estado general



Juliusson G, et al. Blood 2009;113:4179-87

La mortalidad precoz aumenta si se administran dosis paliativas

Edad (años)	WHO/ECOG PS 0-2				WHO/ECOG PS 3-4			
	Intensivo		Paliativo		Intensivo		Paliativo	
	N.Pts	% ED	N.Pts	% ED	N.Pts	% ED	N.Pts	% ED
16-55	491	4	12	25	38	26	4	50
56-65	344	6	22	27	43	28	19	63
66-75	435	8	131	21	62	34	92	54
76-89	211	14	397	17	56	36	271	52

Juliusson G, et al. Blood 2009;113:4179-87

Aunque,

- Índices comorbilidad mas precisos que PS
- Se debe valorar la citogenética
- Es esto cierto con tratamiento adaptado al riesgo?

En general, la QT
intensiva es la 1ª opción.
Considerar agentes
alternativos si
citogenética adversa.

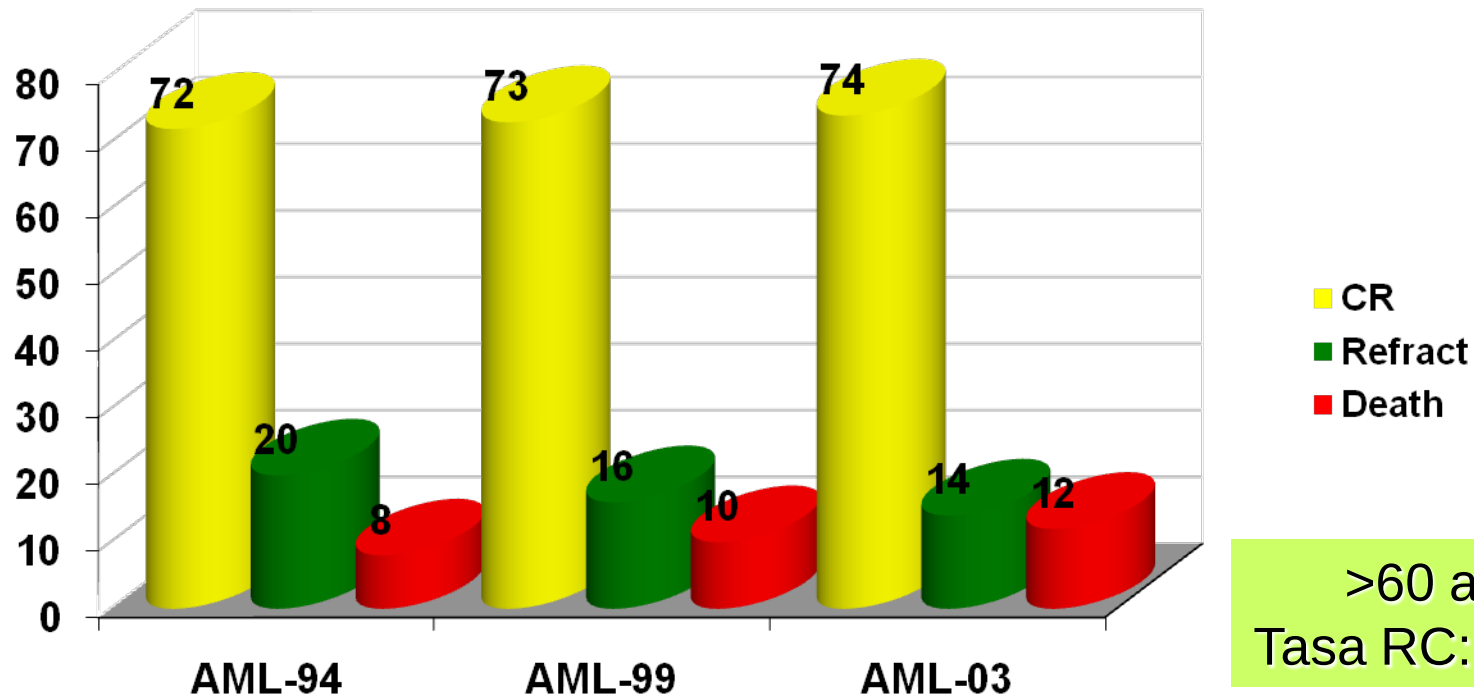


Tratamiento de inducción



QT de inducción de la LMA

Protocolos CETLAM: LMA de novo en adultos ≤ 60 años



>60 años:
Tasa RC: 35-50%

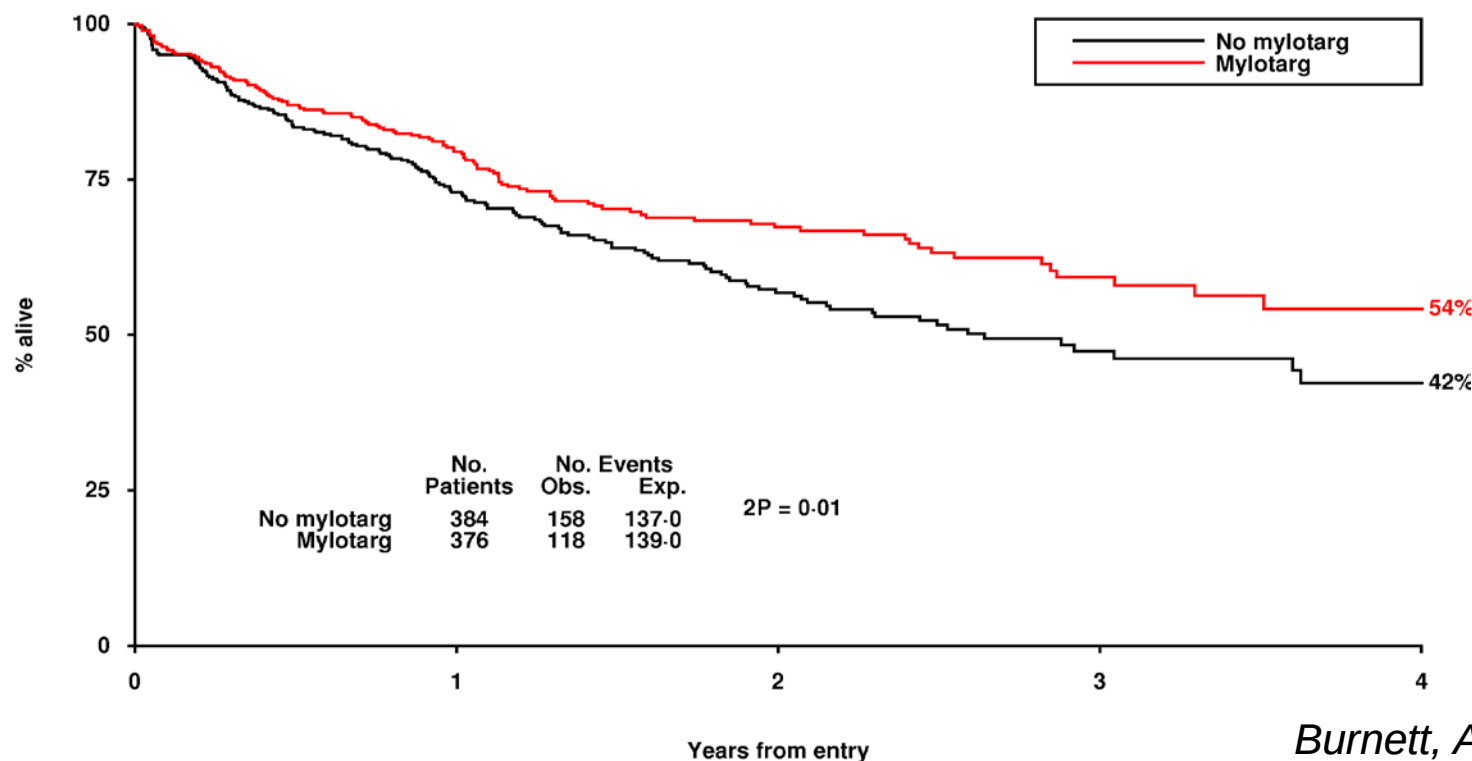
- **No incremento en la tasa de RC:** Etoposido, IDAC, HDAC, FLAG-IDA, G-CSF priming*, Gemtuzumab Ozogamicina*, moduladores de PGP, tipifarnib
- **En investigación:** 90 mg/m² daunorubicina, Lomustine, Clofarabina, ATRA, Amonafide, inhibidores FLT3, inhibidores Aurora A cinasa, Plerixafor

*probabilidad de recaída inferior en LMA de riesgo intermedio (HOVON, MRC).

AML15: Resultados (n=1113)

- Tasa global RC 86%
- Mylotarg: 85%, no Mylotarg: 87% (p=0.3)
- Mortalidad en inducción 7% v 7% (p=0.6)
- Refractariedad 8% v 6% (p=0.3)

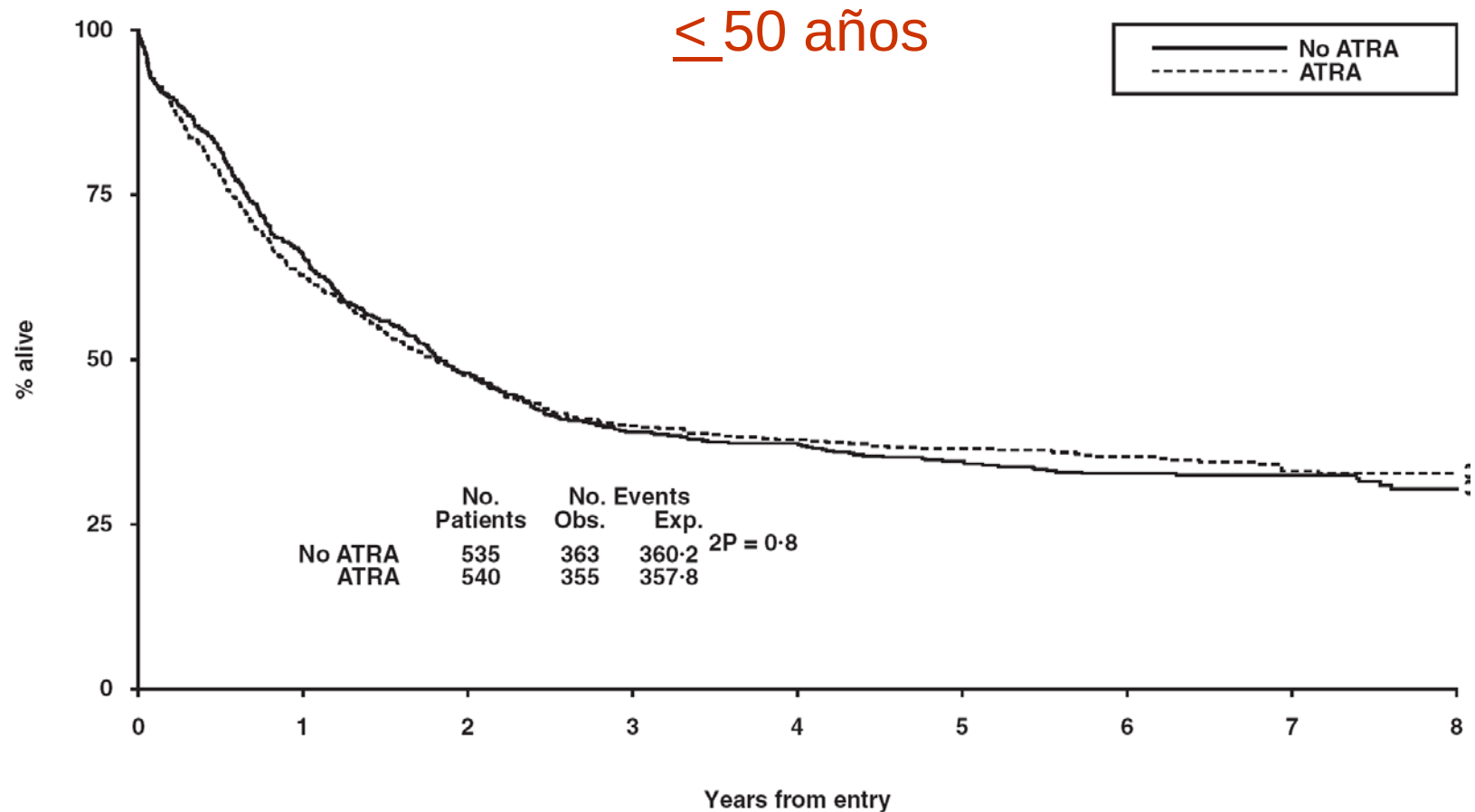
AML15: Overall survival (favourable/intermediate)



Burnett, ASH 2007

QT + ATRA en el tratamiento de inducción

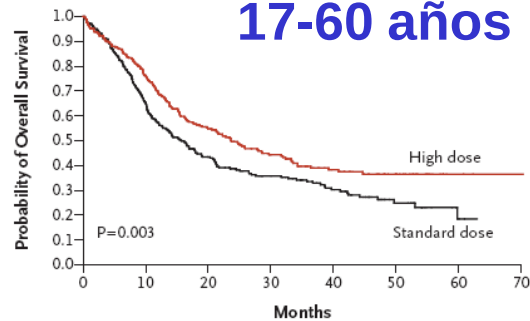
MRC AML12: Overall survival



Burnett AK et al. Blood 2010; 115: 948-56

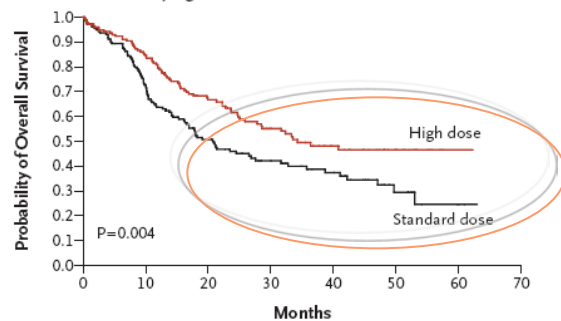
A All Patients

17-60 años



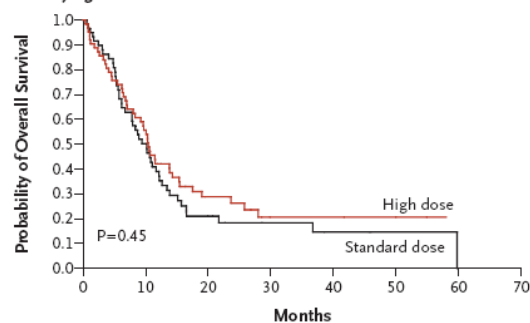
Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	330	199	131	15.7 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	327	168	159	23.7 mo

B Favorable or Intermediate Cytogenetic Profile



Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	180	95	85	20.7 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	178	71	107	34.3 mo

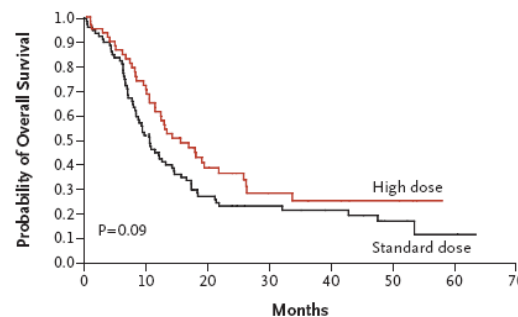
C Unfavorable Cytogenetic Profile



Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	59	46	13	10.2 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	63	45	18	10.4 mo

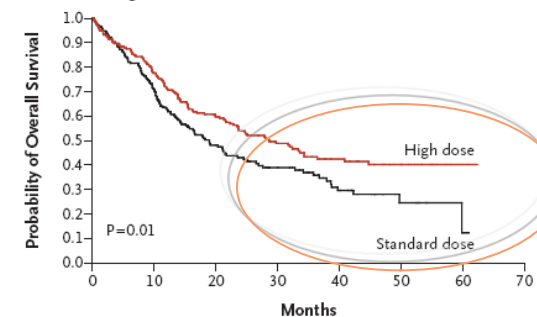
Incremento de dosis de antraciclinas en inducción?

A FLT3-ITD-Positive Patients



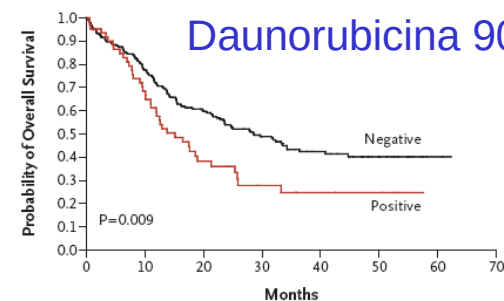
Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	83	65	18	10.2 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	64	39	25	15.2 mo

B FLT3-ITD-Negative Patients



Induction Treatment	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Standard dose (45 mg/m ² /day)	215	119	96	18.9 mo
High dose (90 mg/m ² /day)	241	116	125	28.6 mo

E FLT3-ITD Mutation



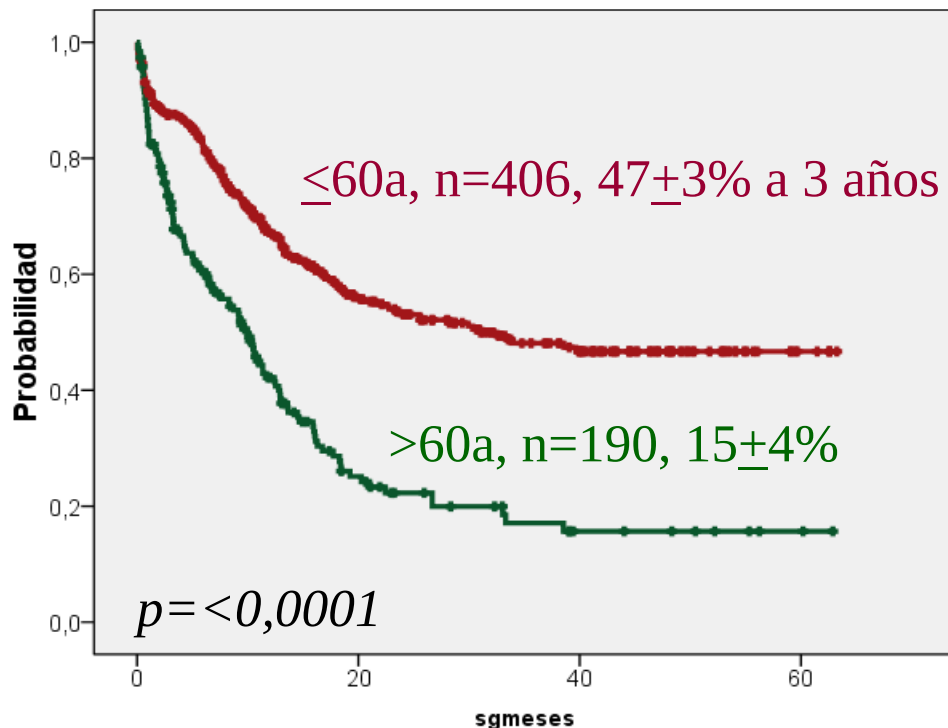
FLT3-ITD	Total	Deaths	Censored	Median Survival
Negative	241	116	125	28.6 mo
Positive	64	39	25	15.2 mo

Daunorubicina 90 mg/m²

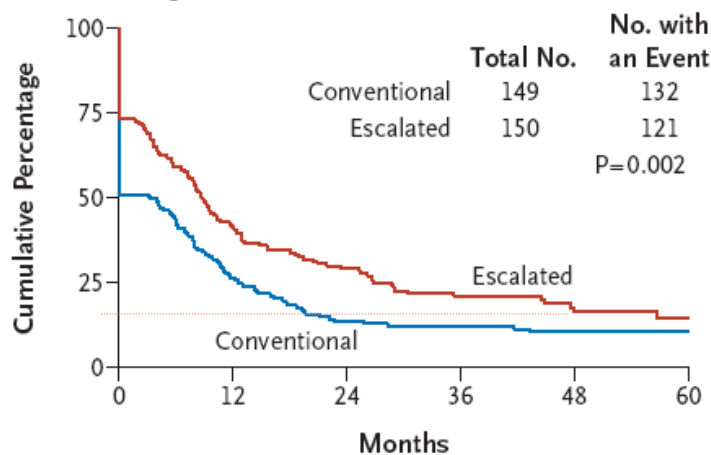
LMA > 60 años

CETLAM: LMA 60-70 años

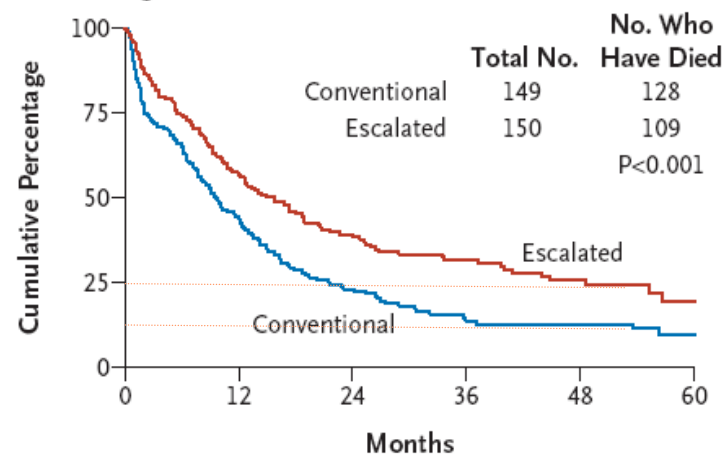
DNR 45 vs 90: Löwenberg B et al,
N Eng J Med 2009; 361: 1235-1248



C Event-free Survival, Age 60–65 Yr

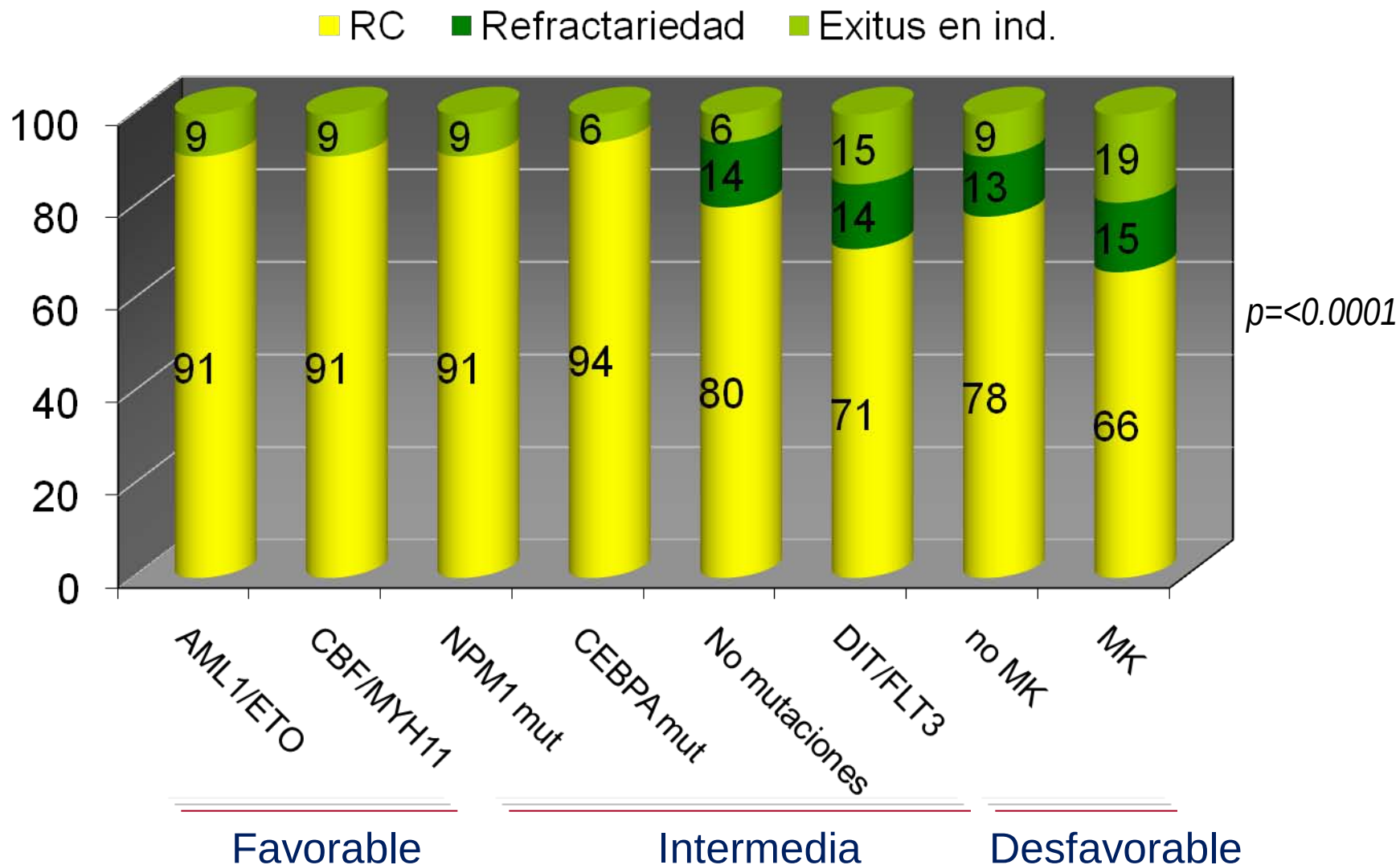


D Overall Survival, Age 60–65 Yr



Genética de la LMA y tasa de RC

Protocolo CETLAM LMA-03 de novo en ≤ 60 años

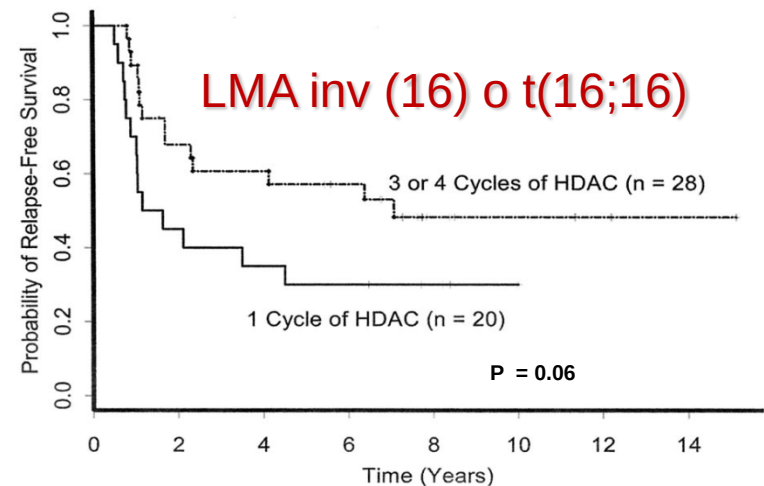
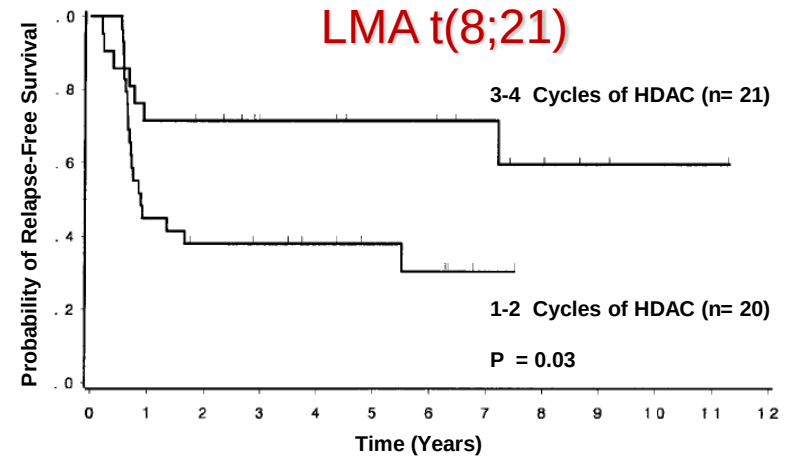


Quimioterapia post-remisión y factores que predisponen a las recaídas

LMA: Quimioterapia de consolidación

Pacientes en 1ª remisión:

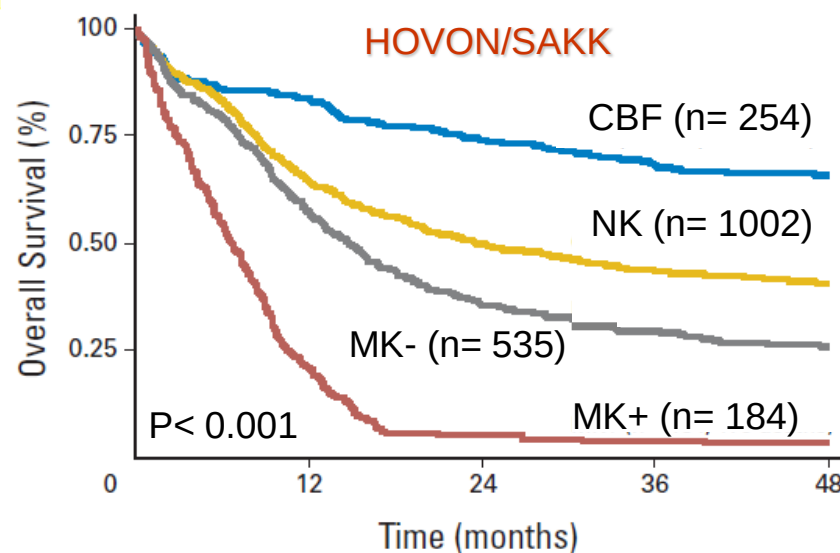
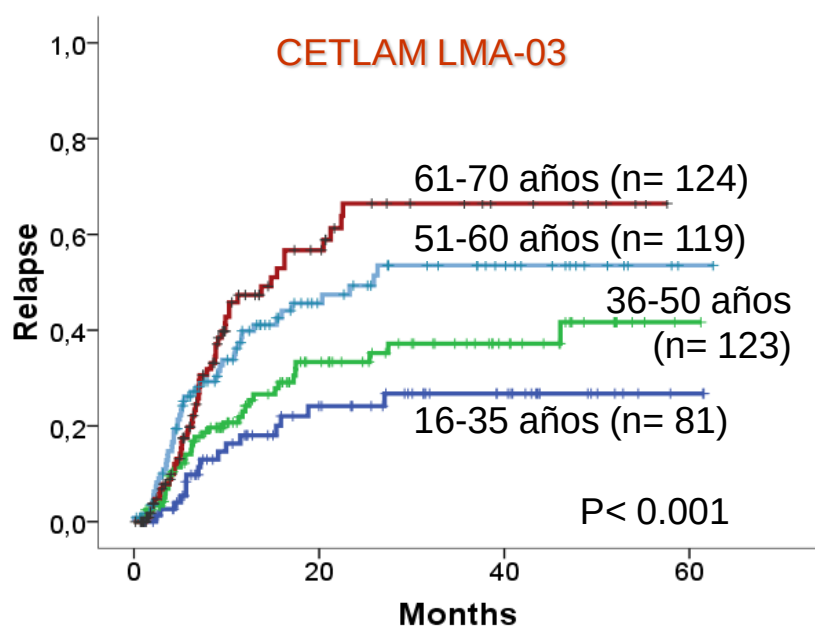
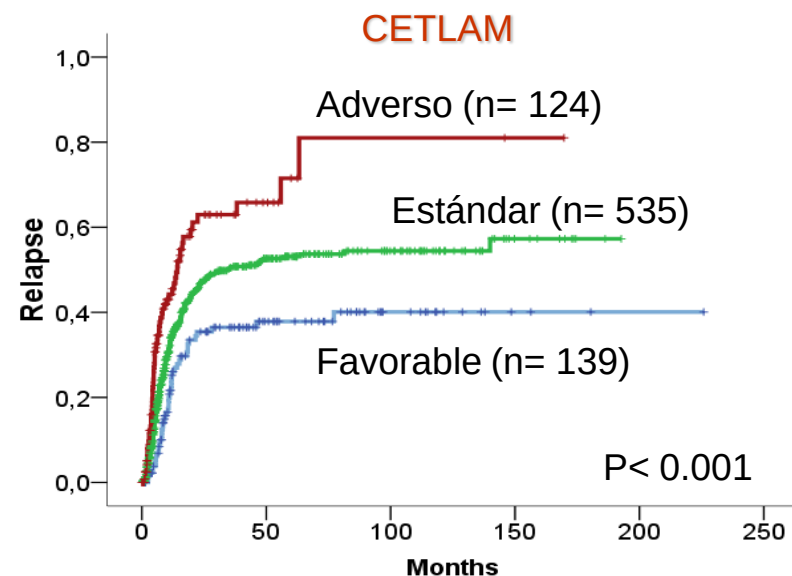
- Beneficio de ciclos repetidos de HDAC en la LMA CBF (probablemente también en la NPM1+/FLT3-ITD-, CEBPA mut, RAS mut AML)
- N° de ciclos de consolidación incierto en la LMA de riesgo intermedio.
- Agentes adicionales no parecen mejorar los resultados de la citarabina sola.
- Los ciclos repetitivos no han demostrado efectividad en la LMA de riesgo adverso
- Alo TPH precoz en pacientes con riesgo alto de recaída



Byrd JC et al. J Clin Oncol 1999; 17:3767-3775
& J Clin Oncol 2004; 22:1087-1094.

Factores asociados a recaída en la LMA

- Edad avanzada
- LMA secundaria
- Citogenética
- Leucocitosis
- Desaparición lenta de los blastos en SP / MO
- ≥ 2 ciclos de inducción
- Niveles altos de ERM post QT



Breems DA et al, J Clin Oncol 2008; 26:4791-4797



Genética Molecular y Pronóstico

Mutaciones		
Gen	Incidencia en LMA-CN	Impacto Pronóstico
FLT3	ITD: 40 % TKD: 5-14%	Adverso* Confuso
NPM1	46-62%	Favorable [#]
MLL	PTD 8-11%	Adverso
CEBPA	15-19%	Favorable ^{+¶}
N-RAS	9%	Confuso
WT1	11%	Adverso

Sobreexpresión		
Gen	Incidencia in LMA-CN	Impacto Pronóstico
BAALC	65 %	Adverso
ERG	--	Adverso
EVI1	14%	Adverso
MN1	--	Adverso
WT1	80-93%	Adverso
PRAME	30-64%	Favorable
RHAMM	70%	Favorable

*Limitado a ratio alta ITD/germinal en algunos estudios

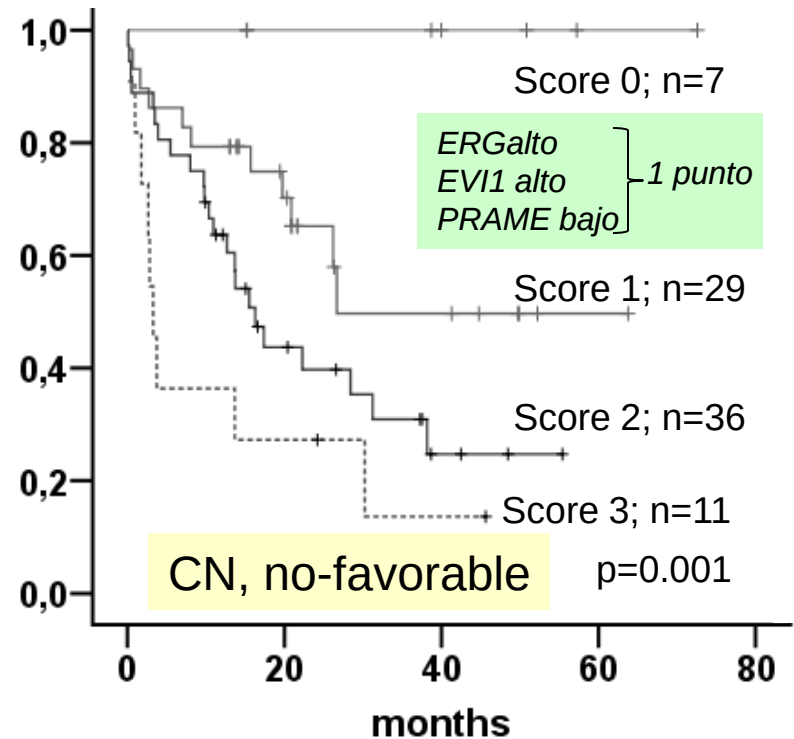
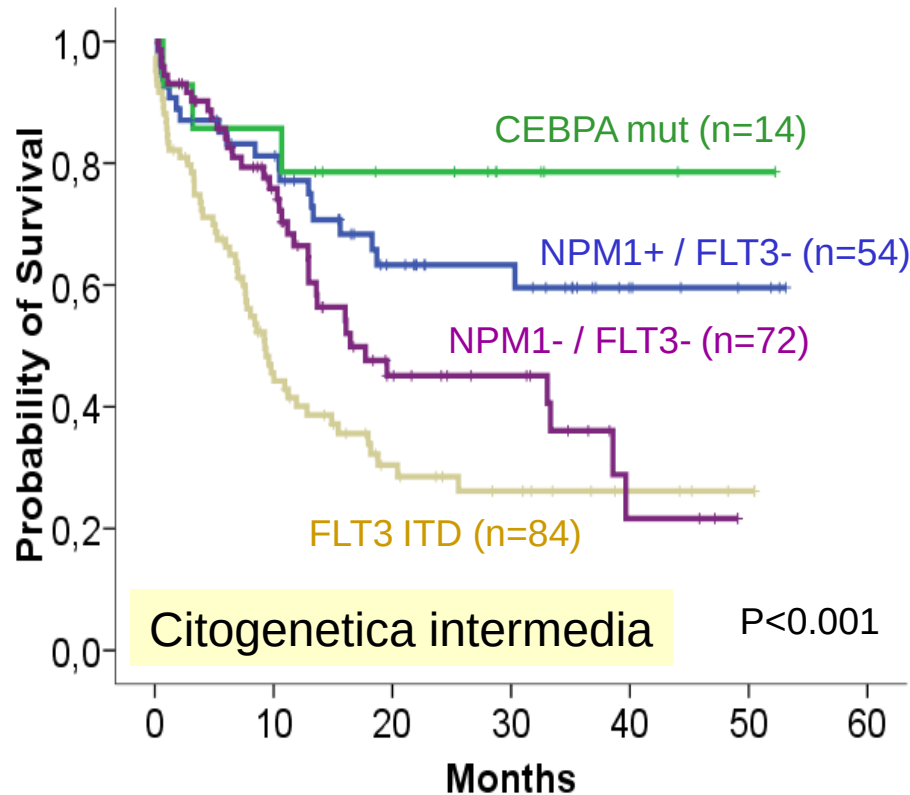
[#]En ausencia de FLT3-ITD

⁺Doble mutación en un estudio reciente (Erasmus Univ)

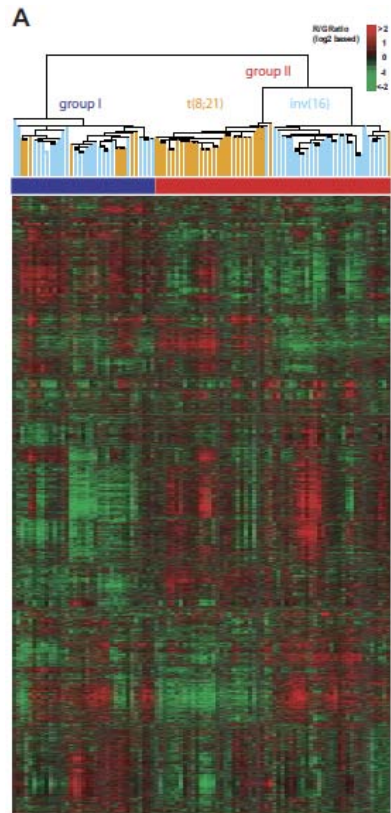
[¶]En ausencia de FLT3-ITD (grupo ALFA)



Discriminación Pronóstica en la LMA con Citogenética Intermedia



Otros indicadores genéticos



PEG and CBF AML
Bullinger L et al,
Blood 2007

Polimorfismos genómicos y recaída
Monzó M et al, Blood 2006

Variable	P value	RR (95% CI)
<i>SULT1C2</i> (A+C)	0.004	4.1 (1.6-10.7)
ITD- <i>FLT3</i>	0.003	3.3 (1.5-7.3)
<i>MDR1</i> (B+C)	0.02	2.4 (1.1-5.4)
<i>VEGF2</i> (C)	0.04	2.8 (1-7.9)

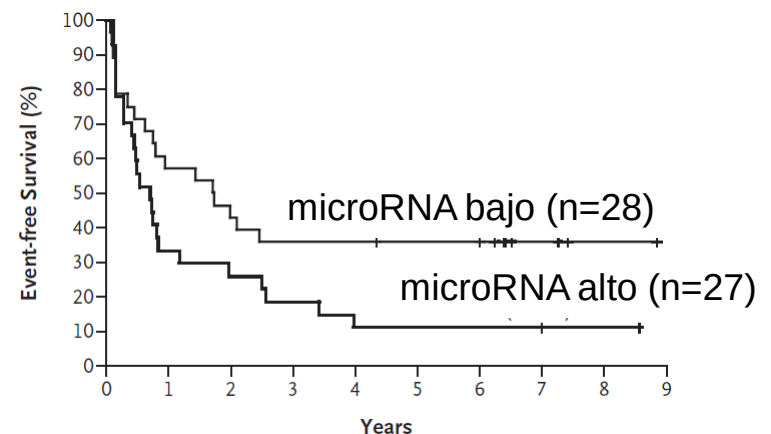
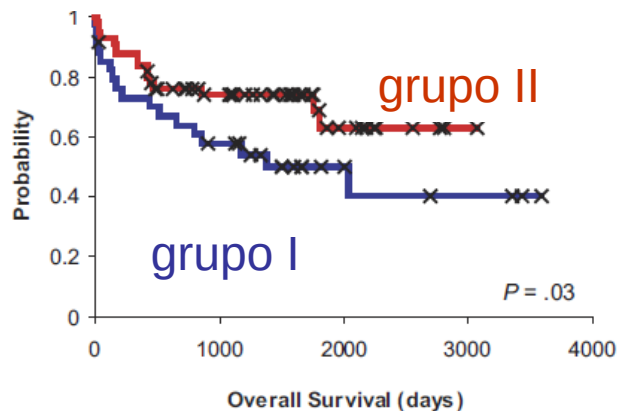
grupo I

t(8;21)

grupo II

Inv(16)

Impacto Pronóstico de la Expresión de microRNA.
Marcucci G et al. NEJM 2008



Trasplante hematopoyético



Papel actual del TPH alogénico

- Las comparaciones globales donante-no donante ya no son útiles
- Según la citogenética, el alo-TPH:
 - Sin efecto en el subgrupo de pronóstico favorable
 - Beneficia en el grupo de pronóstico intermedio
 - Beneficia a los pacientes de pronóstico adverso
- La ventaja de alo-TPH convencional parece limitarse a los pacientes jóvenes

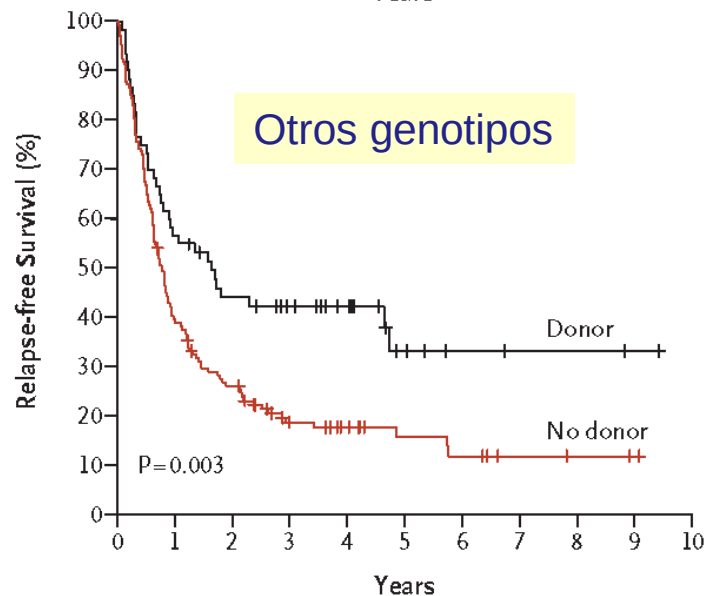
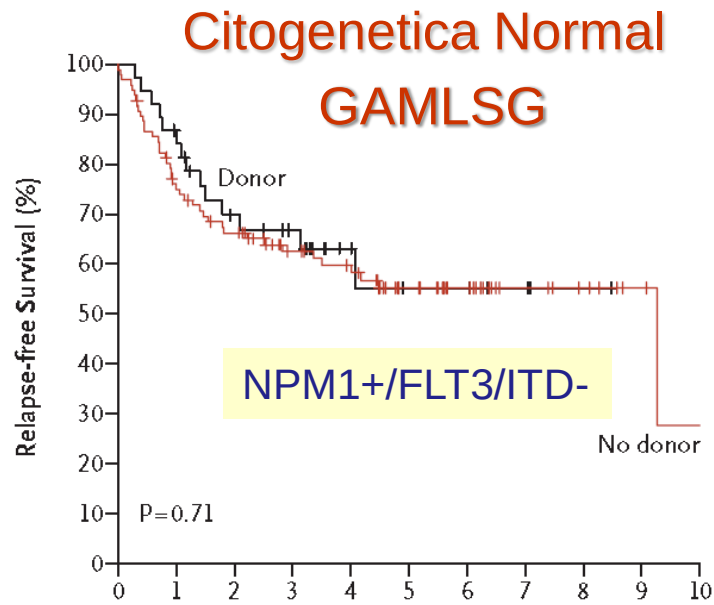
Sin embargo,

- Resultados con QT no siempre buenos en pacientes del grupo favorable (leucocitosis, mutaciones de c-kit, sobreexpresión de BAALC)
- La LMA de riesgo intermedio es muy heterogénea
- AIR disminuye la MRT en pacientes de edad avanzada
- Impacto de las comorbilidades y desarrollo de índices pronósticos de MRT
- **Tener en cuenta aspectos del trasplante para indicarlo!**

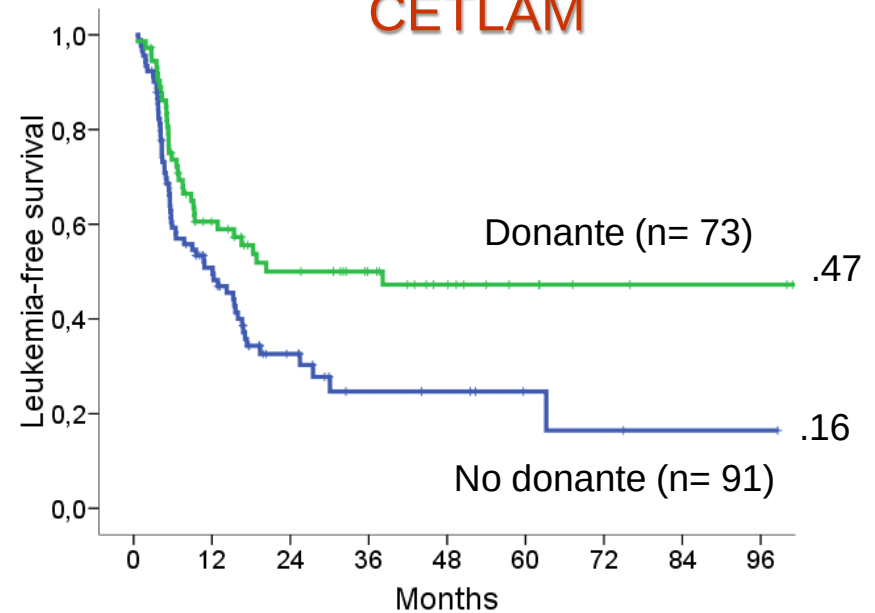




Genética de la LMA y donante vs no donante

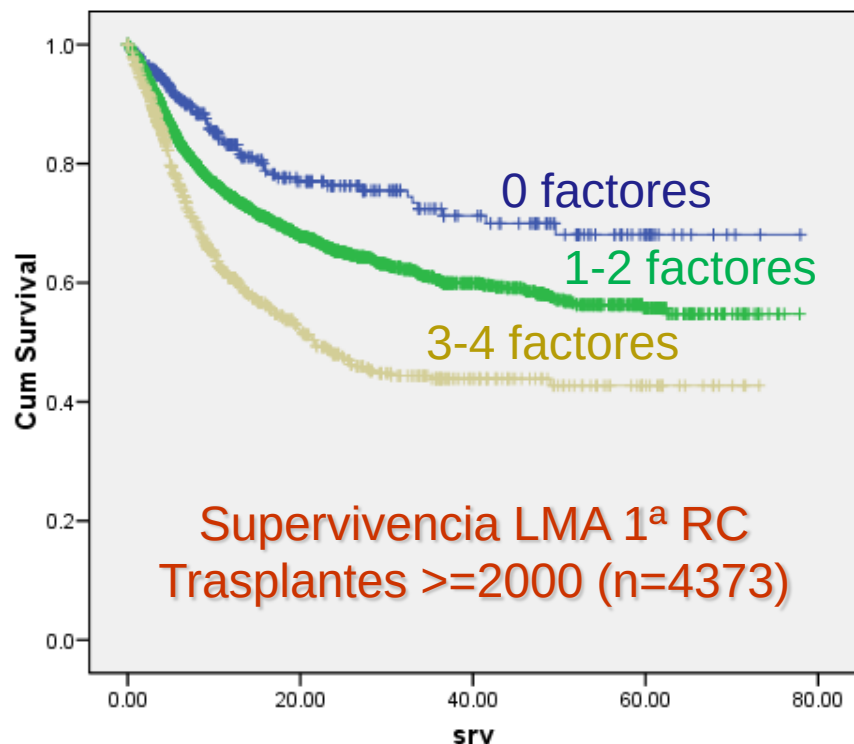


Genotipos No-favorables* CETLAM



*Mutaciones CBF, NPM1+/FLT3/ITD-, y CEBPA excluidas

Factores del TPH que influyen en la toma de decisiones en la LMA en 1RC



0 points

Factores clave

- Edad: 0-2
- Donante: 0-1
- Don/Rec comb sex 0-1

Elementos adicionales

- Donante > 40 a +1
- CMV + +1
- Indice de Comorbilidad +1
- 10/10 DNE -1
- Polimorfismos +1

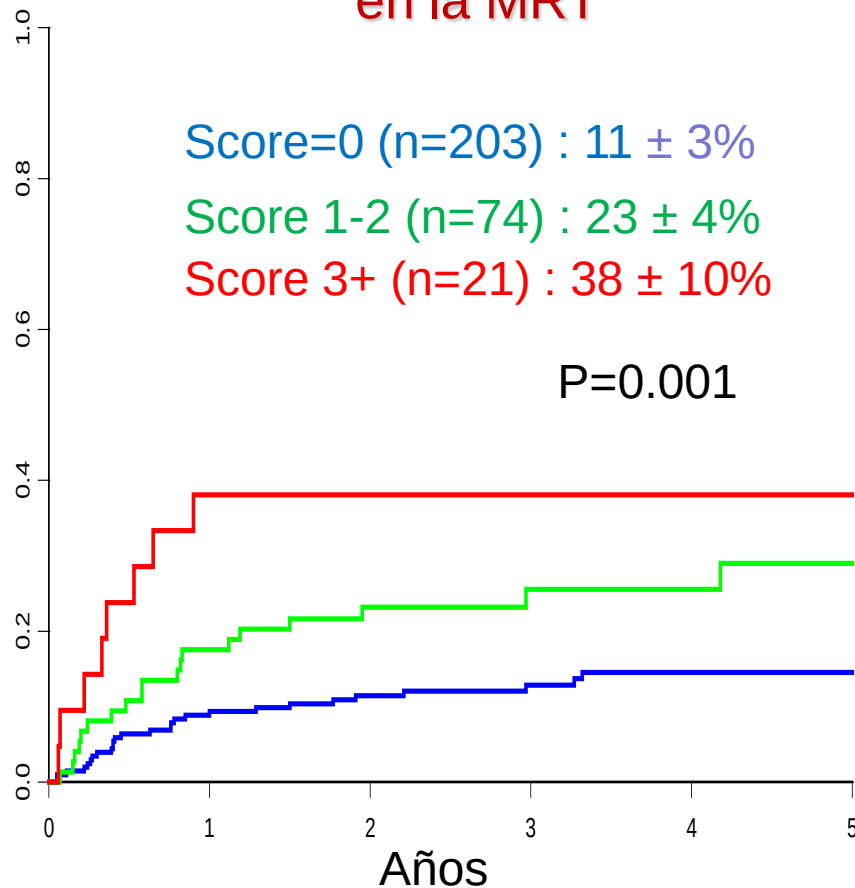
TPH en 1ª RC

LMA bajo riesgo:	HSCT	0-1
LMA riesgo Intermedio:	HSCT	0-3
LMA alto riesgo:	HSCT	0-5

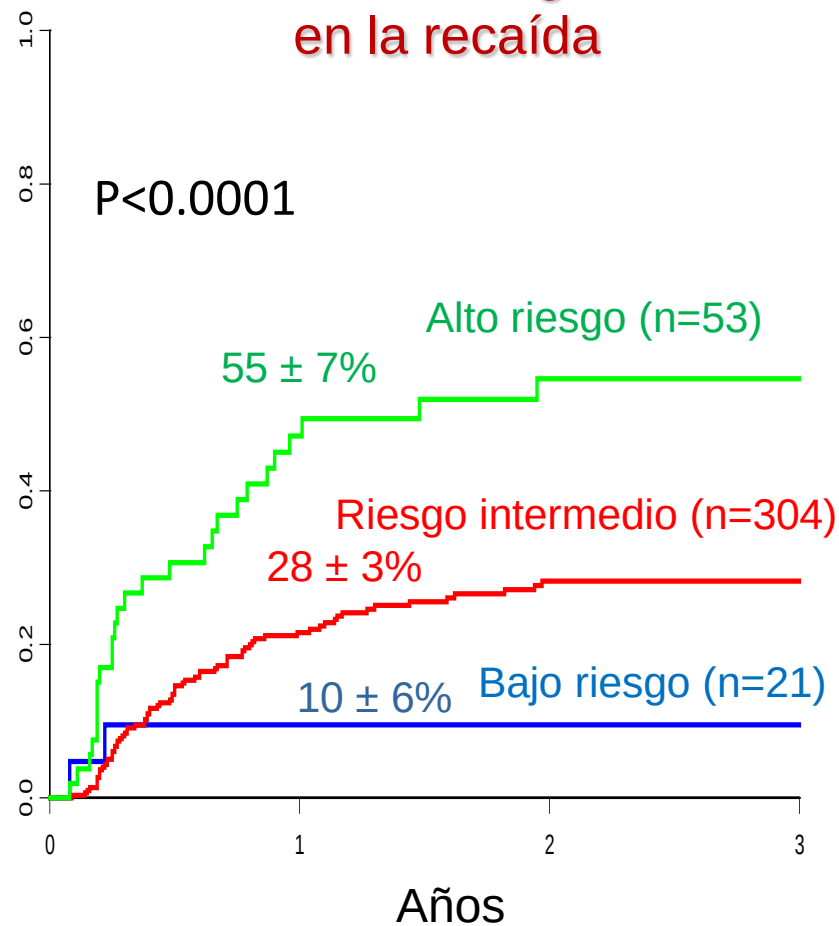


Trasplantes con AIR en la LMA en 1ª RC

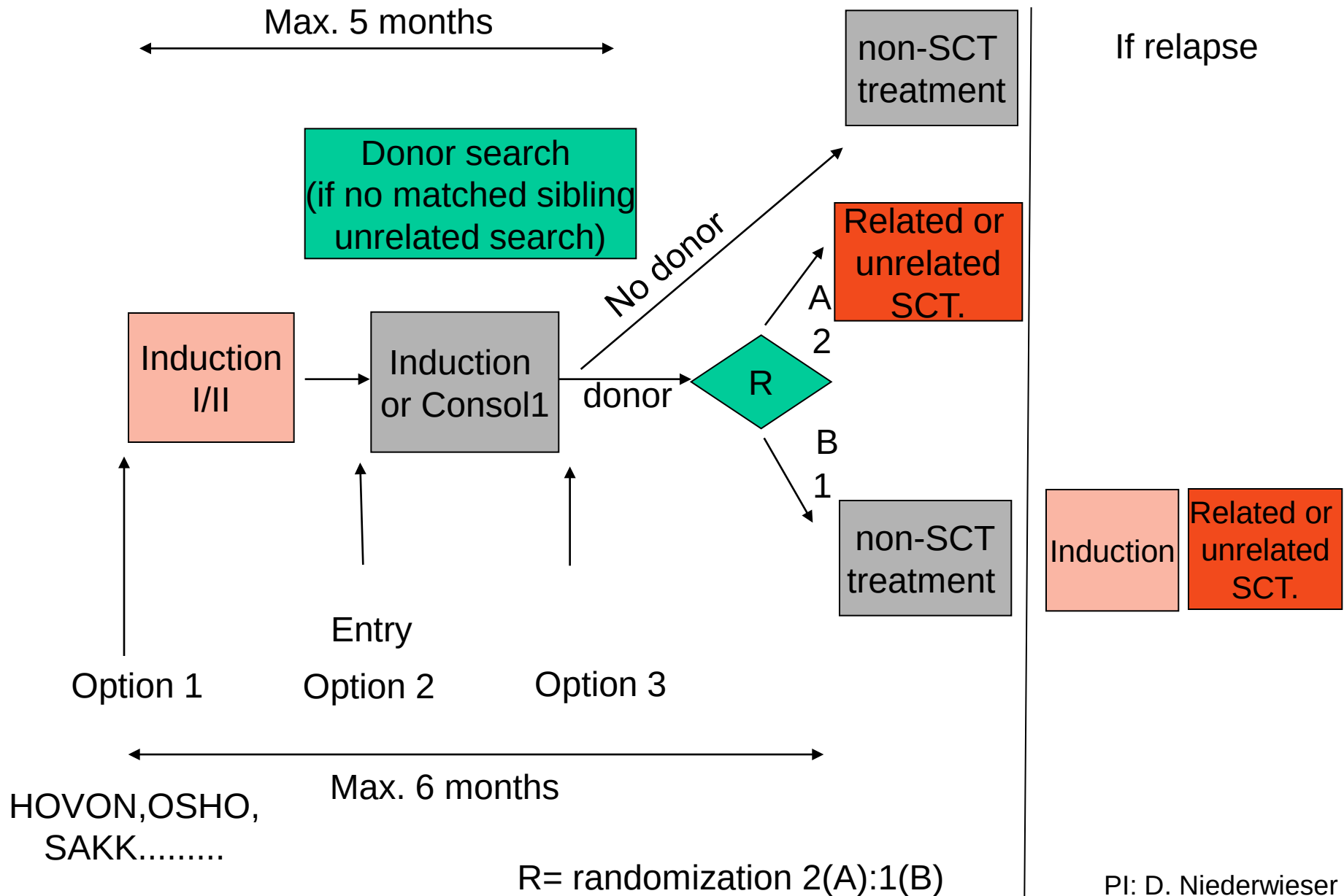
Efecto de las comorbilidades en la MRT



Efecto de la citogenetica en la recaída

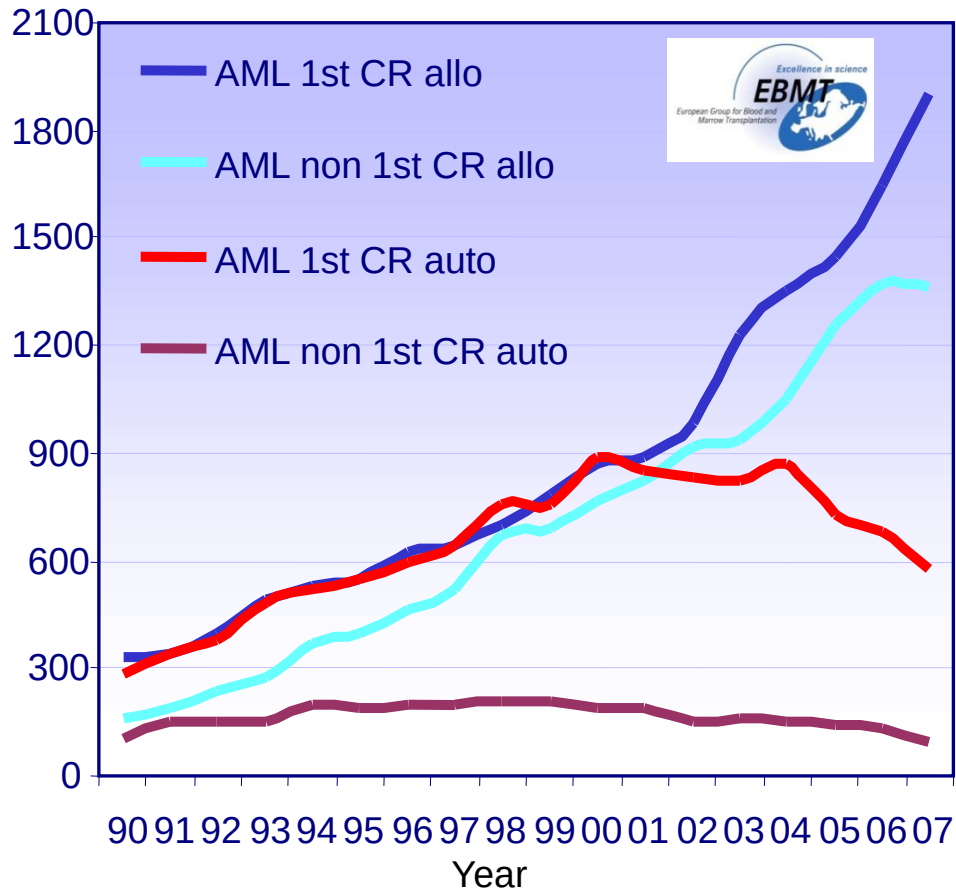


EBMT RIC study in AML > 60 yrs



Actividad del EBMT en TPH 1990-2007

Trasplantes



Gratwohl A , EBMT Survey

Porque disminuyen los auto-TPH en la LMA?

- Menos recaídas comparadas con QT, pero igual SG
 - Malos resultados en la LMA de alto riesgo
 - Los TPH de DNE han mejorado
- Sin embargo,*

La MRT del auto-TPH ha disminuido

¿Reevaluar el papel del auto-TPH en la LMA de riesgo favorable / intermedio? (particularmente si índice de alto riesgo para alo-TPH)

Estrategias de mantenimiento

Papel del mantenimiento en la LMA

- No suele utilizarse QT excepto ocasionalmente (grupo Alemán).
- Las dosis bajas de IL2 no son de utilidad en pacientes de edad avanzada en RC.*
- Dosis bajas de IL2 + histamina tienen efecto favorable.+
- La noretandrolona protegió a pacientes de edad avanzada de las recaídas tardías.#
- Se investigan agentes demetilantes $\pm$ inhibidores HDAC

*Baer MR et al J Clin Oncol 2008; 26:4934-4939

+Brune et al, Blood 2006; 108:88-96 and EHA 2009

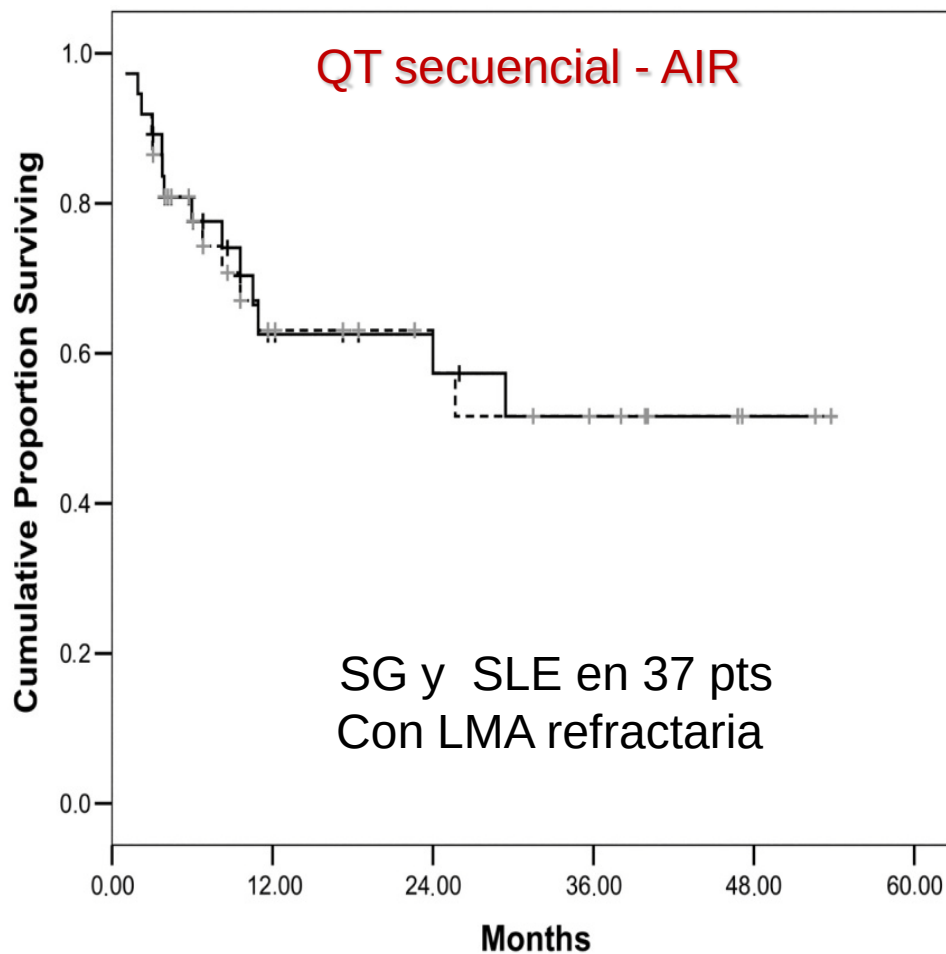
GOELAM, EHA 2009

Tratamiento de la LMA Refractaria/Recaída

Tratamiento de la LMA Refractaria/Recaída

Factores a considerar:

- Enfermedad proliferativa o de lento crecimiento?
- Duración de la 1ª RC
- PS, comorbilidades, edad, citogenética?
- ¿Candidato a TPH?

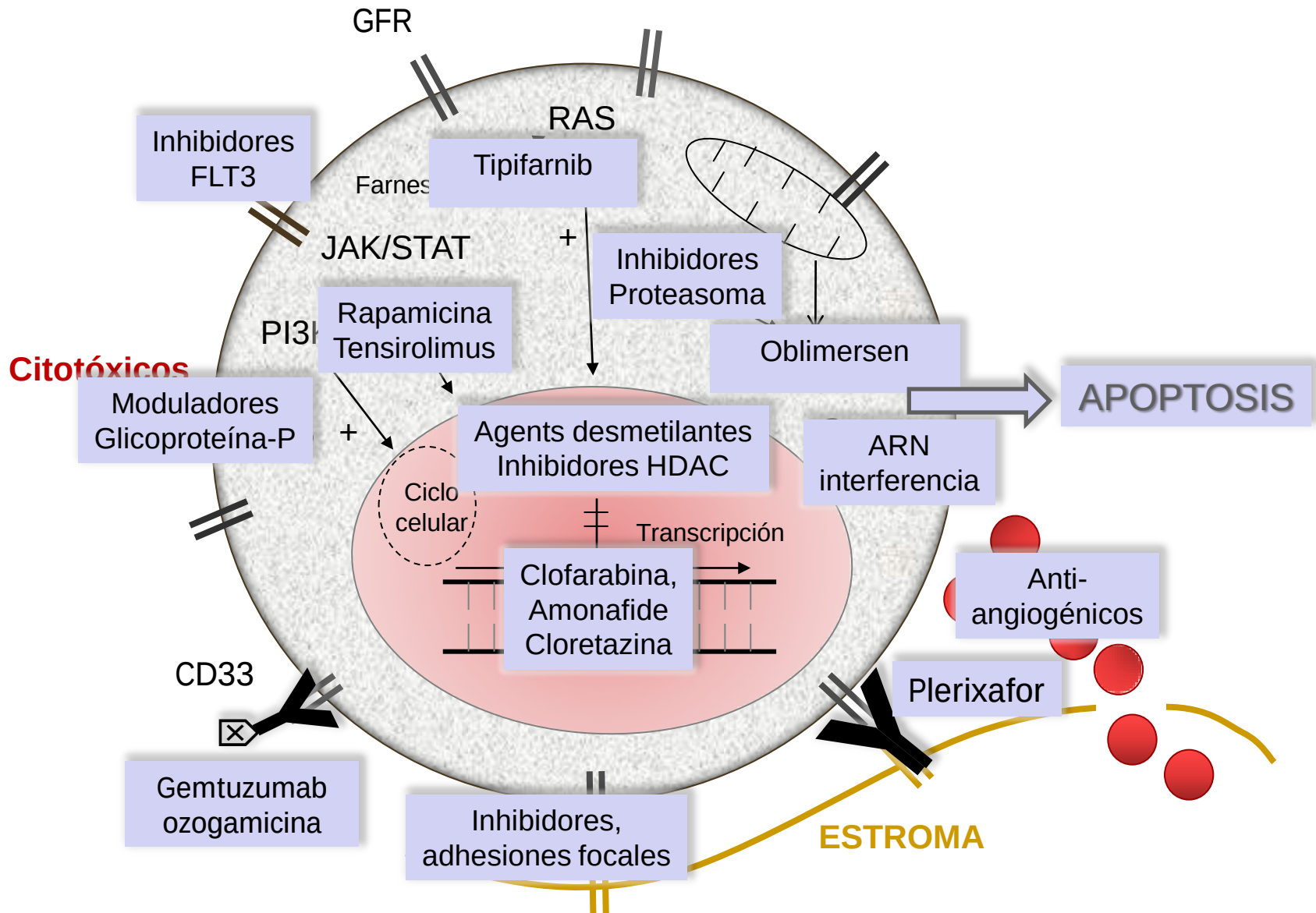


Schmid C et al. Blood 2006;108:1092-9.

Nuevos agentes terapéuticos en la LMA

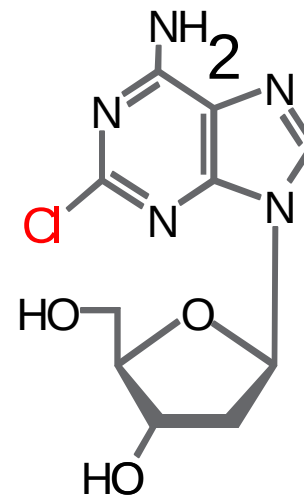


Nuevos agentes para la LMA

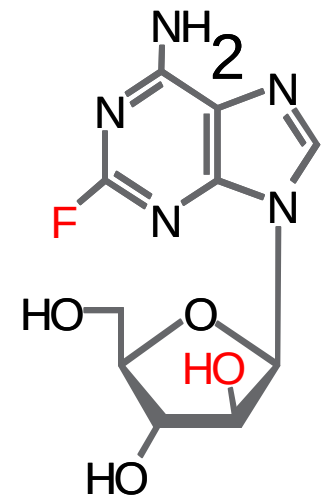


Clofarabina

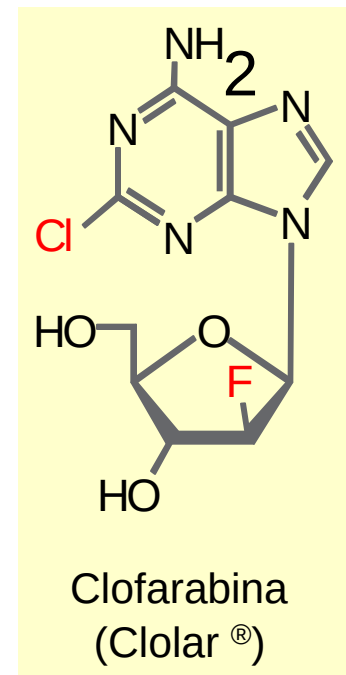
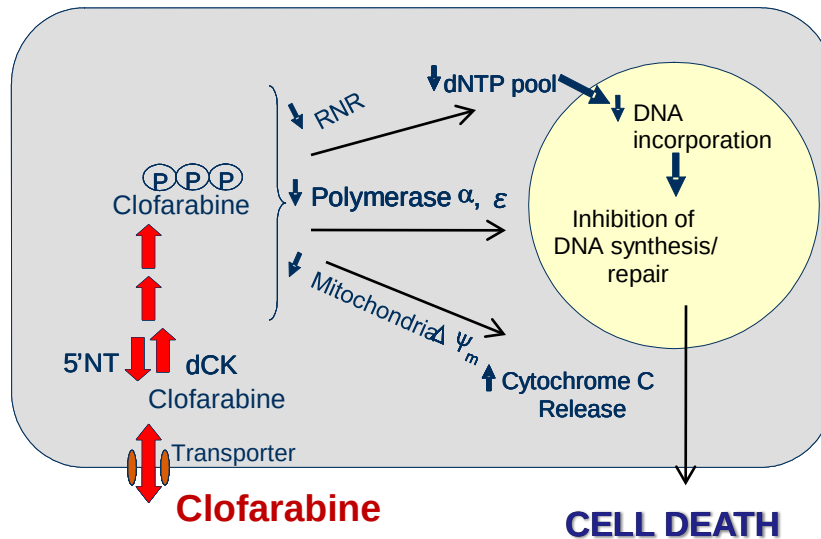
- Nuevo análogo de las purinas
- Resistente a la desaminación, fosforólisis e hidrólisis ácida
- Inhibe la replicación y reparación del ADN
- Altera la integridad mitocondrial lo que origina apoptosis
- Activa en células en división y en reposo



Cladribina
(Leustatin®)



Fludarabina
(Fludara®)



Clofarabina
(Clolar®)

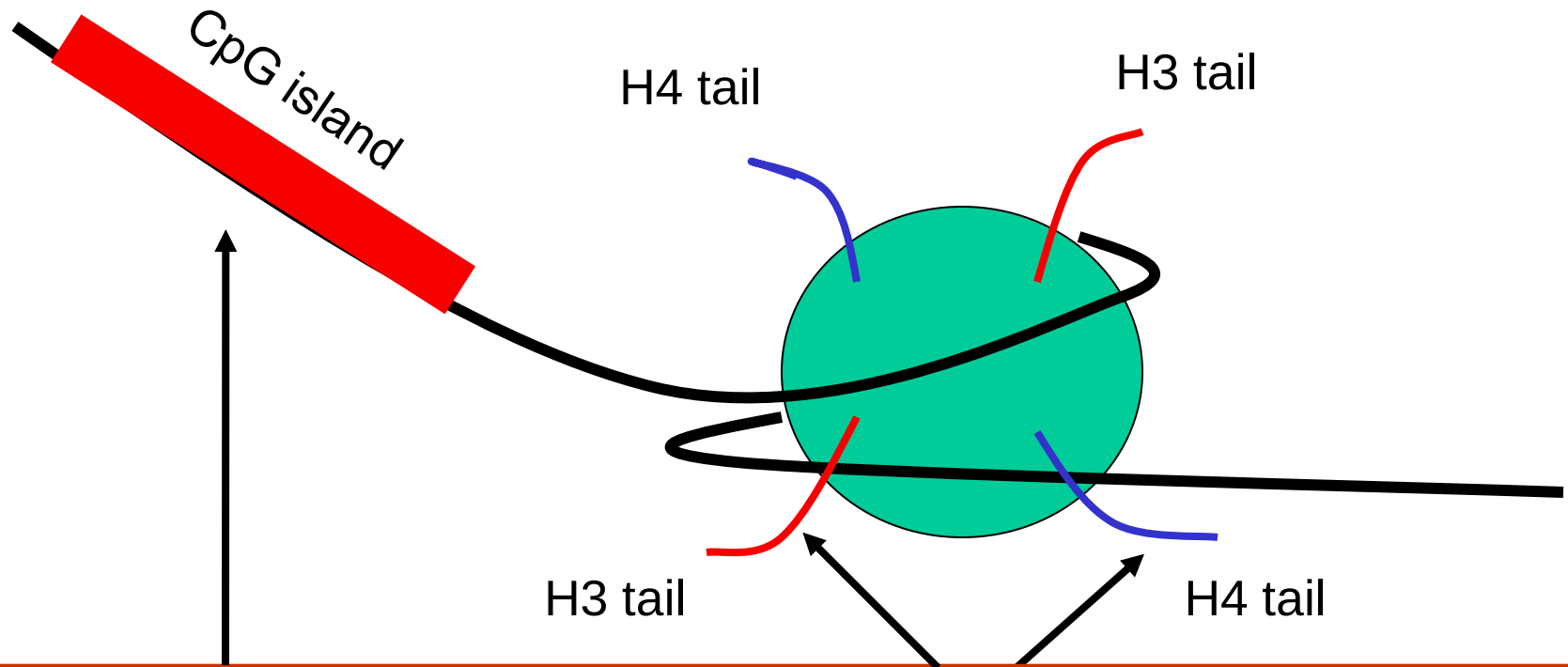
Clofarabina en mayores con LMA no tratada

Regimen	N	Población	RC+RCi %
¹ Fase 2 (Biov-121) Clo (30x5)	66	Edad >65 “unfit”	44 47 (Adv. K) 44 (edad 70+)
² Fase 2 (CLASSIC-II) Clo (30x5)	112	Edad >60 “poor risk”	45 58 (Adv. K) 32 (edad 70+)
³ Fase 2 Clo+IDAC	60	Edad >50	60
⁴ Fase 2 (R) Clo (30x5) Clo+LDAC (20x14)	76	Edad >60	56
⁵ Fase 1 Clo(15-30)+D(50x3)+GO(3)	34	Edad >60	65

¹Burnett et al, ASH 2006; ²Erba et al, ASH 2008; ³Faderl et al, Blood 2006; ⁴Faderl et al, Blood 2008; ⁵Burnett et al, ASH 2006



Terapia epigenética



DNA methylation inhibitors

5-azacytidine
5-aza-2'-deoxycytidine
Zebularine
MG98

Histone deacetylase inhibitors

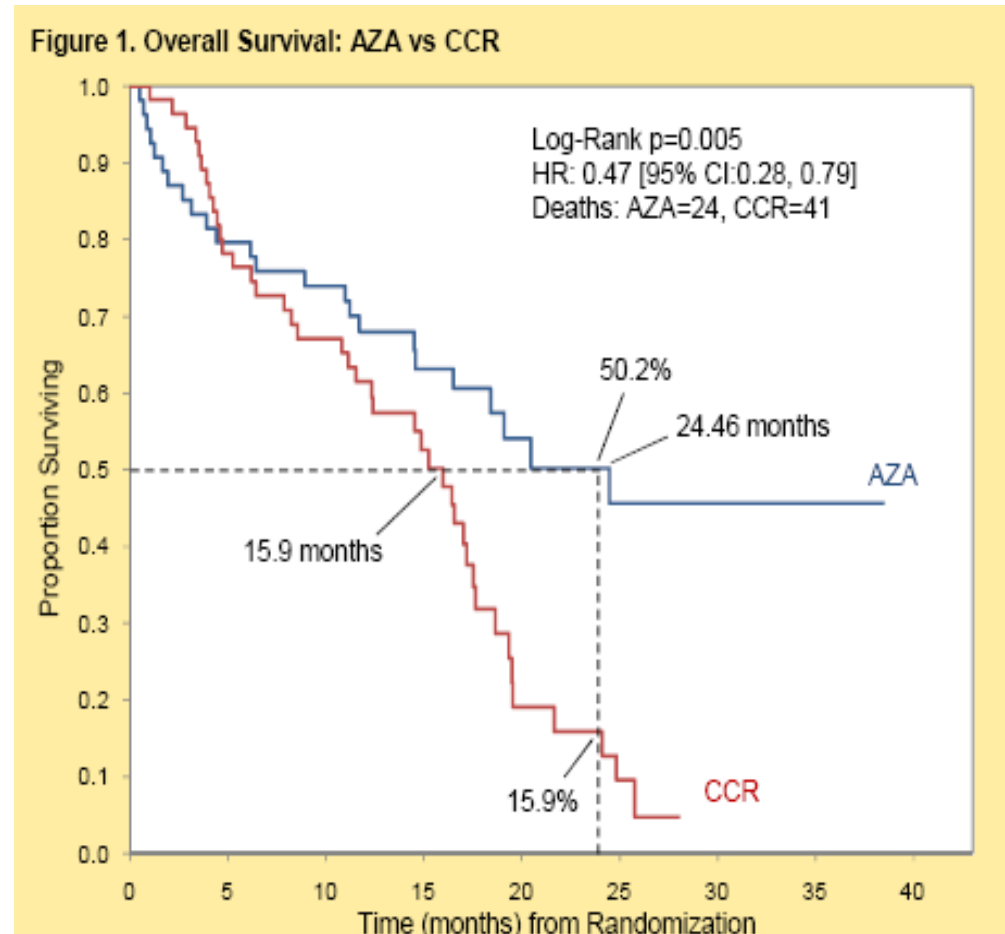
Vorinostat (SAHA)
Valproic Acid
Depsipeptide
MS-275

MGCD0103
Panobinostat
TSA
Phenylbutyrate

COMBINACIONES

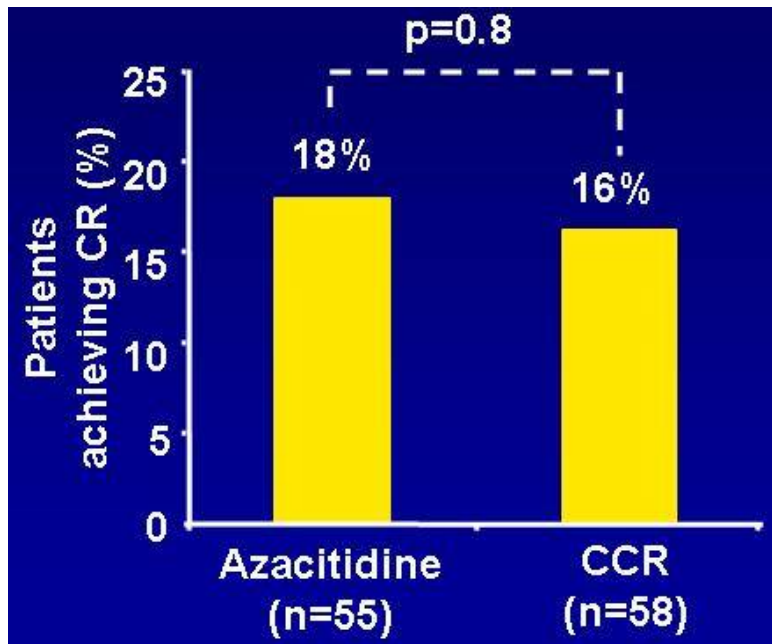
Azacitidina mejora de la Supervivencia Global en pacientes con LMA

- En el estudio, se incluyeron 113 pacientes con diagnóstico de AREB-T.
- Estos pacientes, de acuerdo con la clasificación de la OMS, son pacientes con LAM.
- Mediana de edad: 70 años
- Tratamiento:
 - TC n=53
 - AZA n=53
 - Mediana de 8 ciclos de tratamiento.



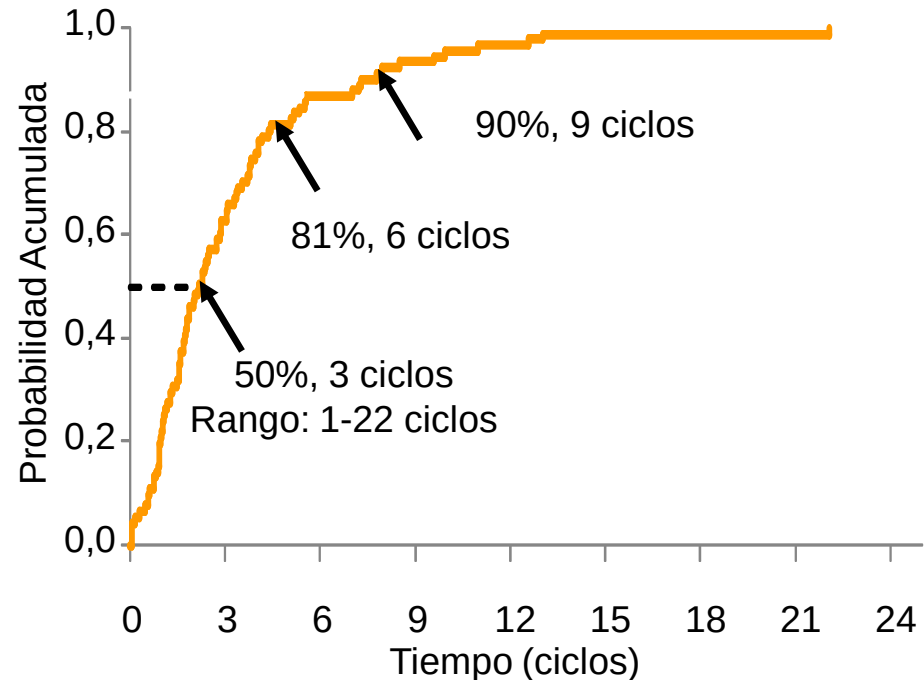
Efecto del tratamiento continuado con AZA

La prolongación de la SRV no se justifica por el % de RC



Santini V. EHA 2009, abstr. 1068

Tiempo hasta la primera respuesta
En SMD

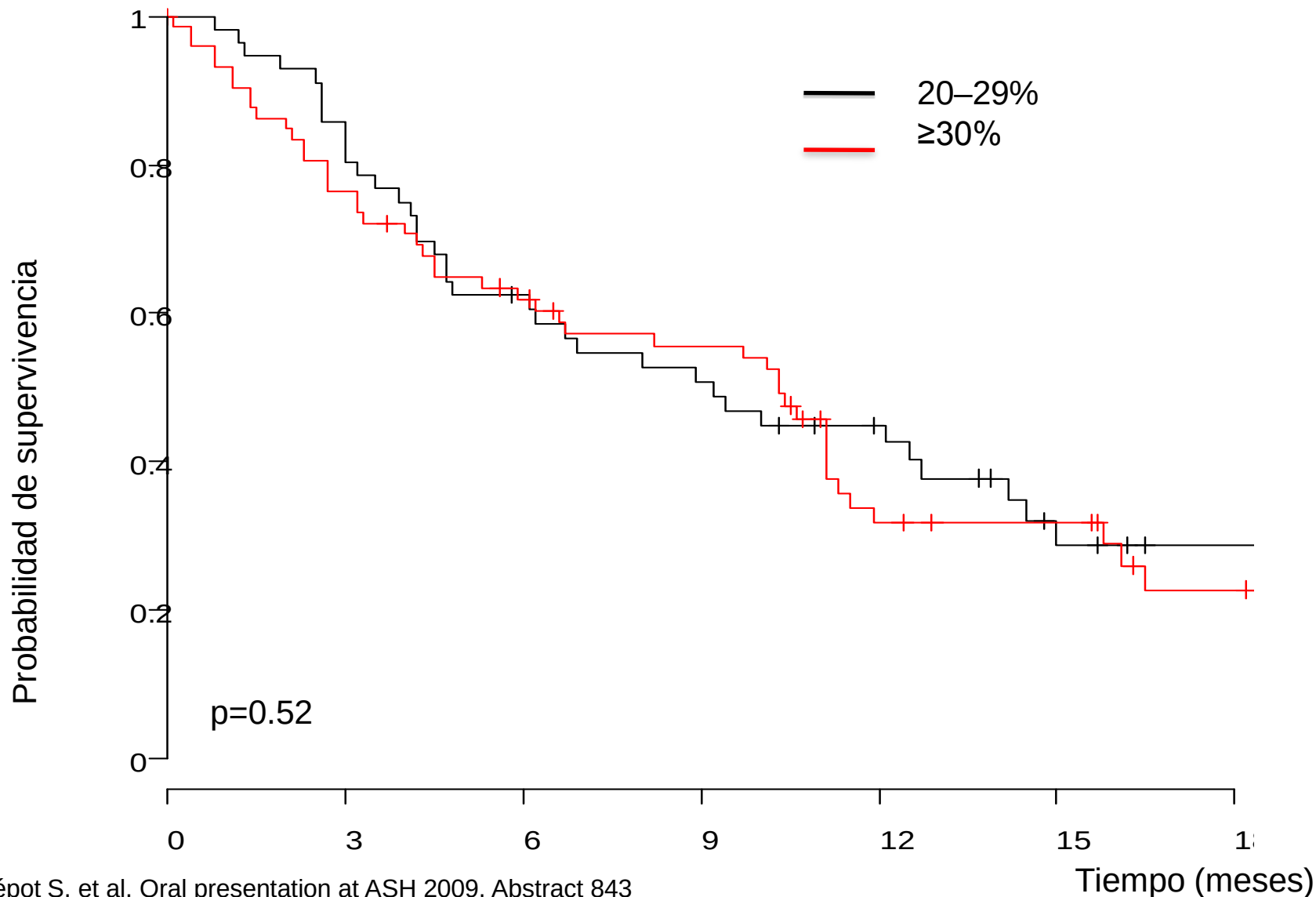


Silverman LR, et al. Blood. 2008, abstr 227

Fenaux P, et al. Blood. 2008 [abstract 3636] & Lancet Oncol 2009

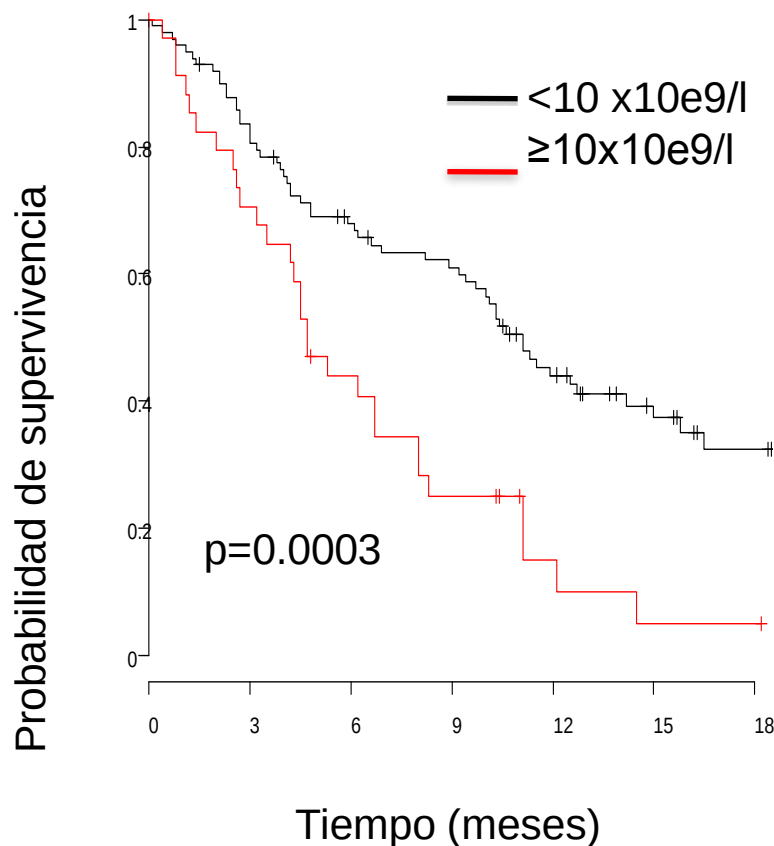
- Particularmente eficaz en pacientes con alteraciones del cromosoma 7

Programa francés de uso compasivo: analisis retrospectivo de azacitidina como tratamiento primera línea en LMA

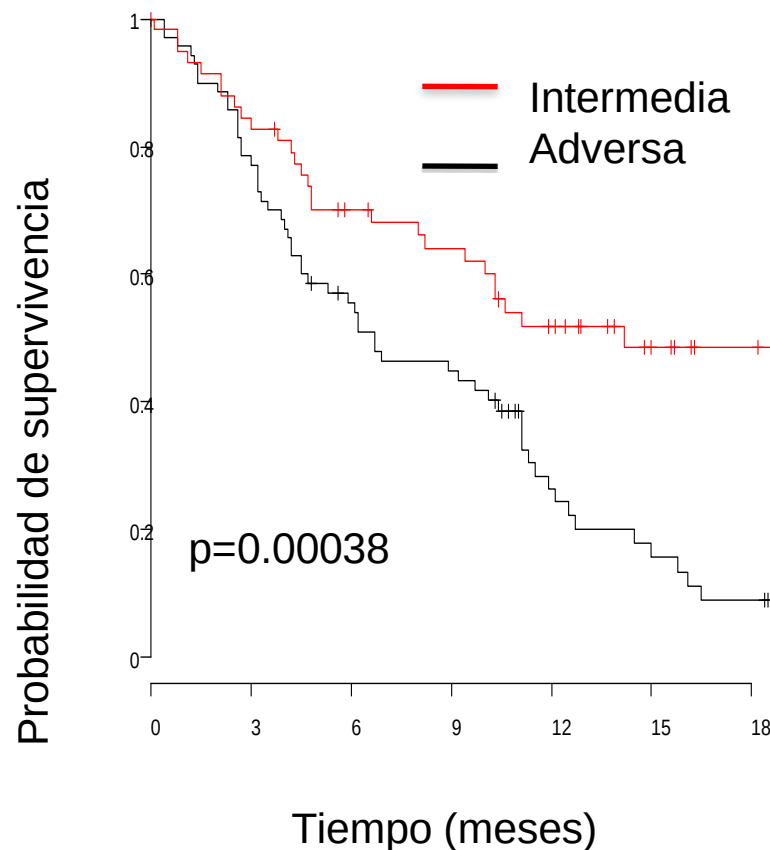


Programa francés de uso compasivo: análisis retrospectivo de azacitidina como tratamiento primera línea en LMA—factores pronósticos de supervivencia

Recuento WBC



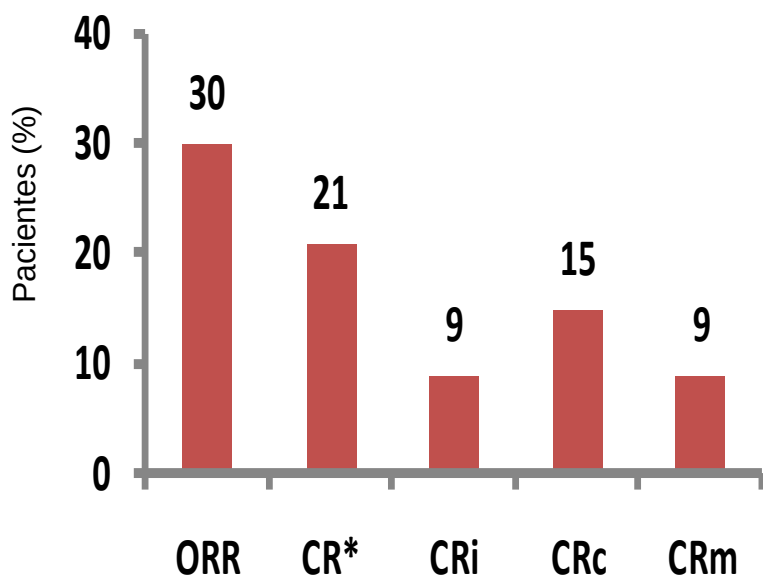
Citogenética



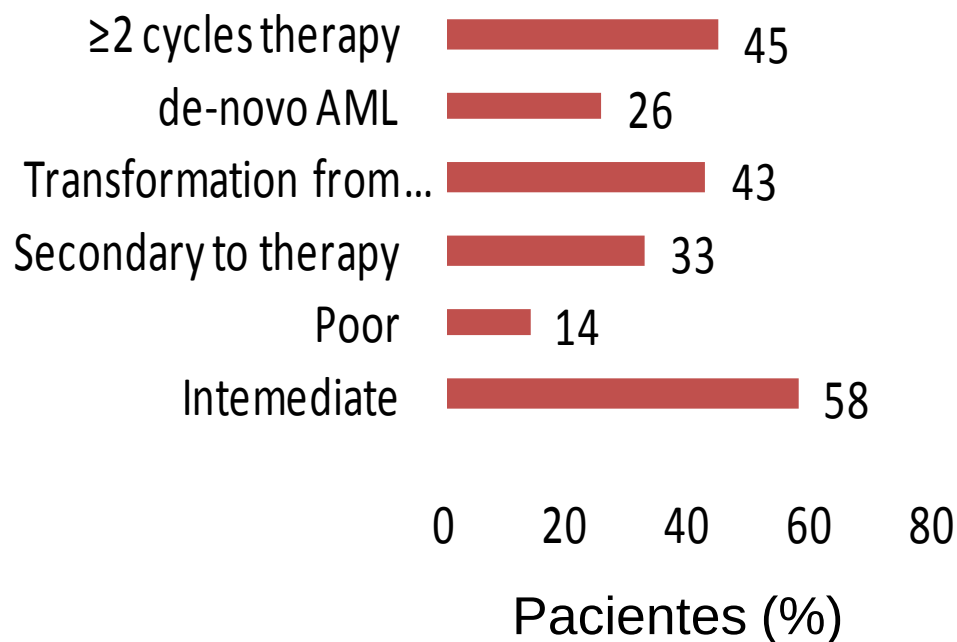
Estudio fase II con altas dosis de lenalidomida como inducción en pacientes mayores > 60 años con LMA

Lenalidomida 50 mg como tratamiento inicial en ≥ 60 años con LMA

Respuesta (ITT)



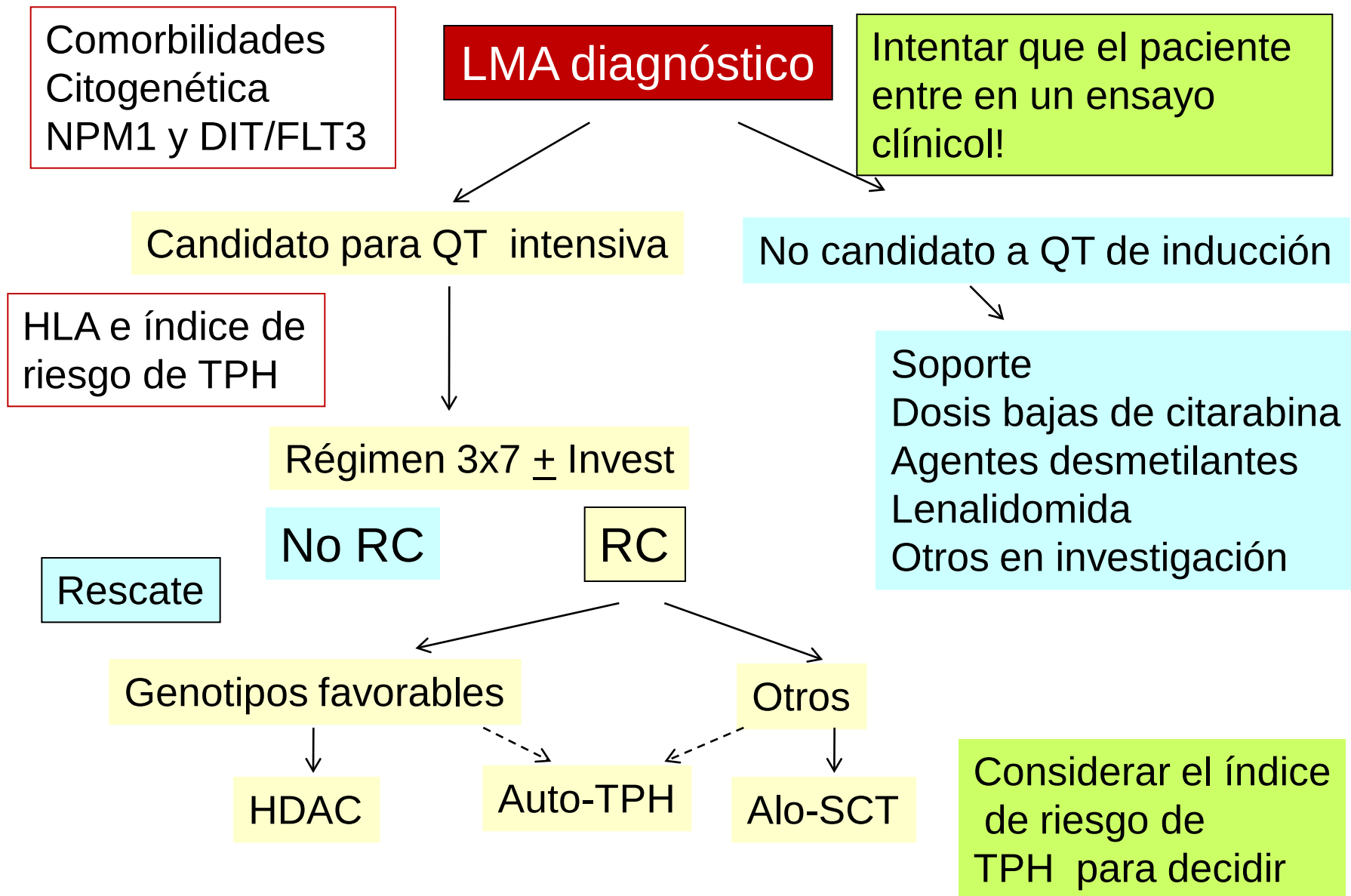
ORR según características



ASH: Novel agents for HR MDS or AML

- Oral azacytidine (120 mg) (n=45): 29% CR if ≥ 6 cycles (MD Anderson)
- Oral clofarabine (20-40 mg/m²): CR 26% (MD Anderson)
- Clofara combinations: G-Clo-HDAC, Clo-HDAC-GO, Clo-GO, Clo LDAC
- Plerixafor (CXCR4 inhibitor) + MEC in relapsed/refractory AML (n=40)

Algoritmo terapéutico para la LMA



Conclusiones

- La LMA es heterogénea: Múltiples dianas potenciales
- Es el momento de individualizar el tratamiento
- Los marcadores clínico-biológicos ayudan a decidir
- Los factores de riesgo del TPH han de tenerse en cuenta
- Tratamientos emergentes prometedores
- Incluir los pacientes en ensayos clínicos
- Necesidad de cooperación nacional e internacional

An aerial photograph of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona. The image shows a large, modern hospital complex with multiple interconnected buildings, surrounded by a dense urban environment. The hospital's architecture is a mix of traditional and modern styles, with some older buildings featuring red-tiled roofs and others being more contemporary with flat roofs and large windows. The surrounding area is filled with residential buildings, streets, and green spaces, including a soccer field visible in the bottom right corner.

Agradecimientos

- Salut Brunet (CETLAM)
- Lab del H. Sant Pau y CETLAM (M. Hoyos, J. Nomdedeu, A. Aventín)
- Médicos del grupo CETLAM