

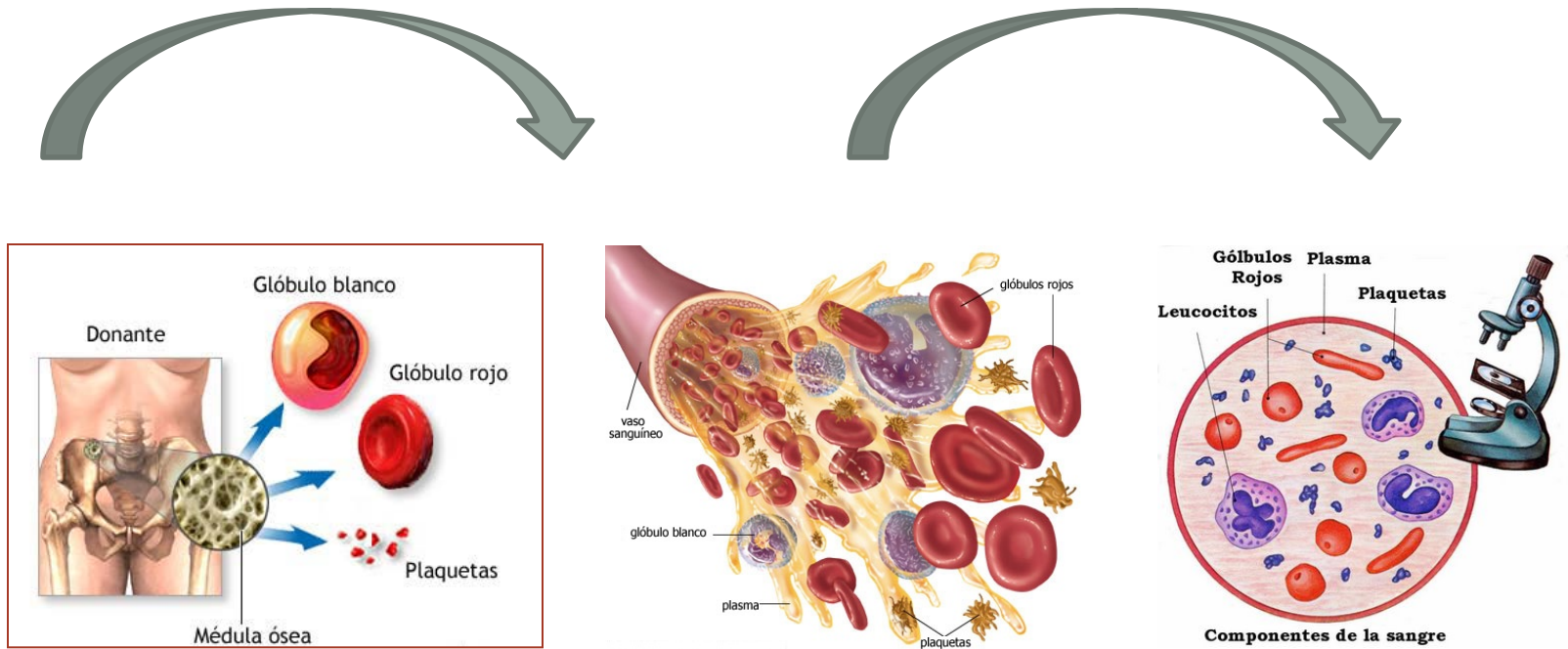


Diagnóstico y tratamiento de Leucemias Agudas

Dra. Gabriela Rodríguez Macías
Servicio Hematología Hospital Gregorio Marañón. Madrid
Madrid. 26 Noviembre 2016

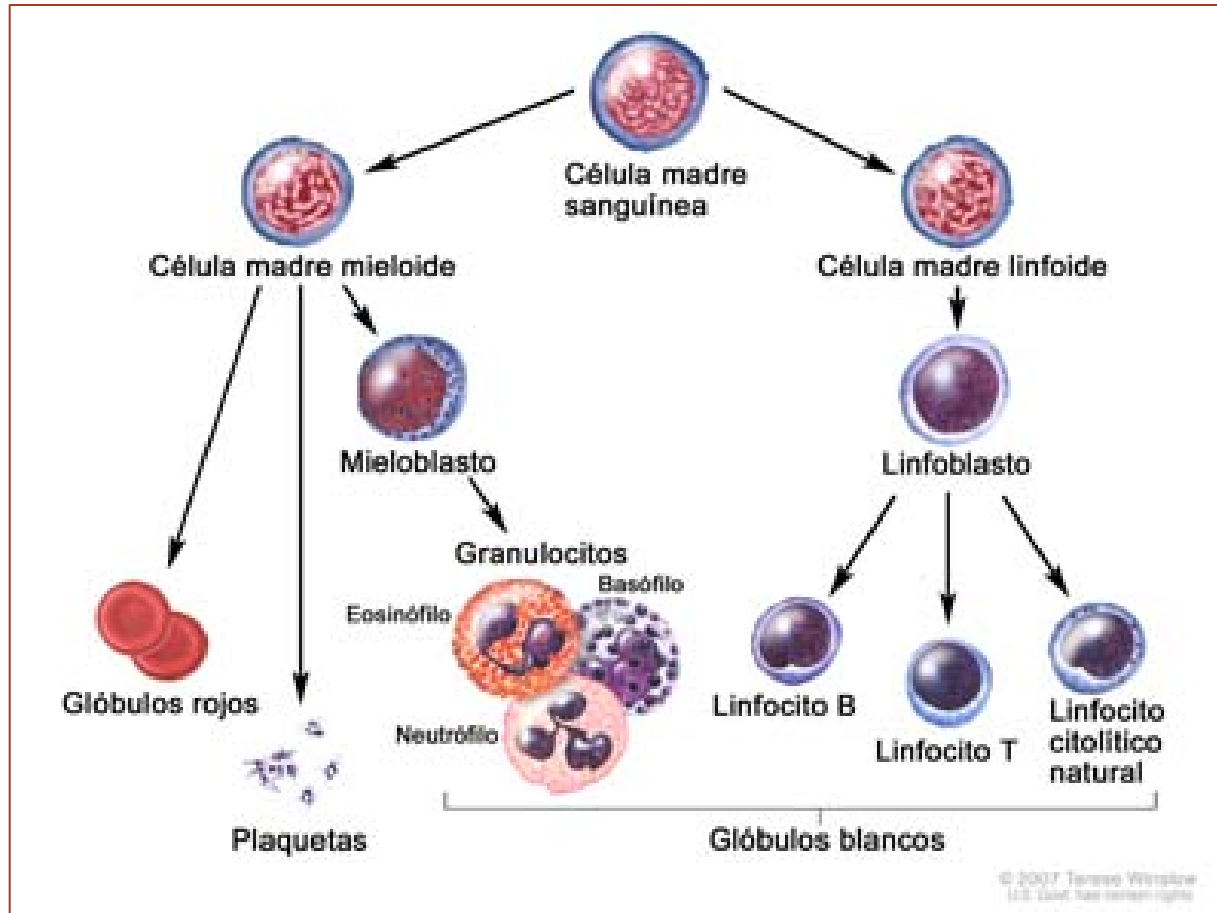
Hematopoyesis normal

Hematopoyesis: formación (“fabricación”) células en Médula Osea



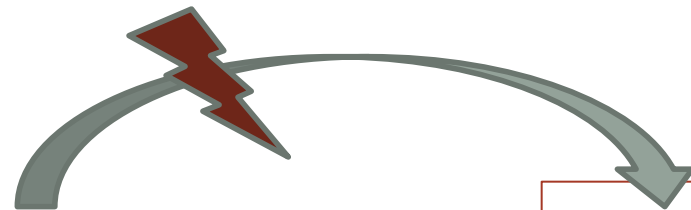
La **Médula Osea** (MO): “fábrica” las **células de la sangre**
Leucocitos (=Glóbulos Blancos); **Hematies** (=Glóbulos Rojos); **Plaquetas**

Hematopoyesis normal



Proceso “ **Diferenciación**” de la “**célula madre**”, hasta la salida a la circulación de sangre periférica (SP) de los ***diferentes tipos celulares***

Alteración Hematopoyesis: Leucemia



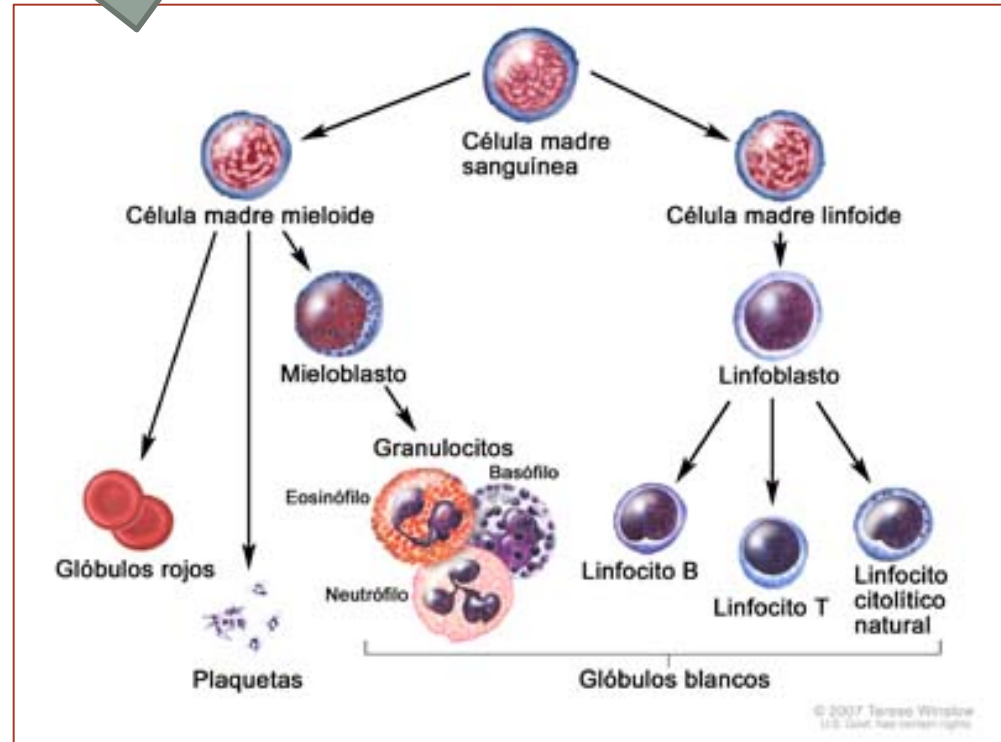
Leucemia Aguda

Blastos

(células de la **Leucemia**)
proceden de un **progenitor**
hematopoyético

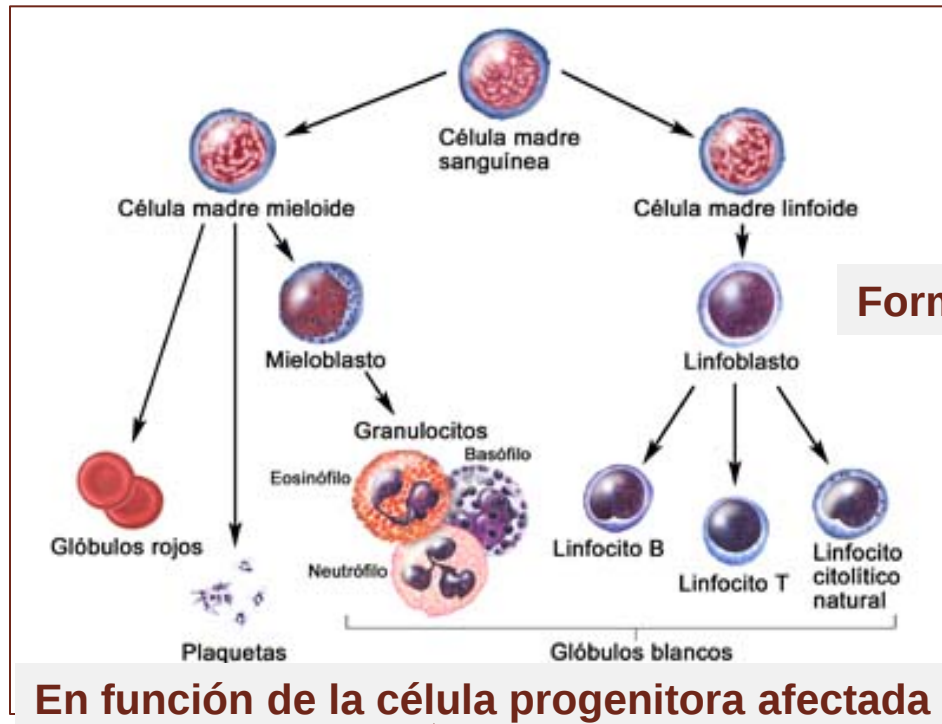
Capacidad de maduración
alterada

Desplazan a las células normales



Proliferación neoplásica (maligna) de las **células precursoras** de la sangre, con origen en la **M.O**, puede afectar a otros tejidos del sistema inmune y puede infiltrar otros órganos

¿Tipos de Leucemia ?



Agudas

Rápida instauración
Mucha sintomatología
Tratº intensivo /urgente

Forma de instauración

Crónicas

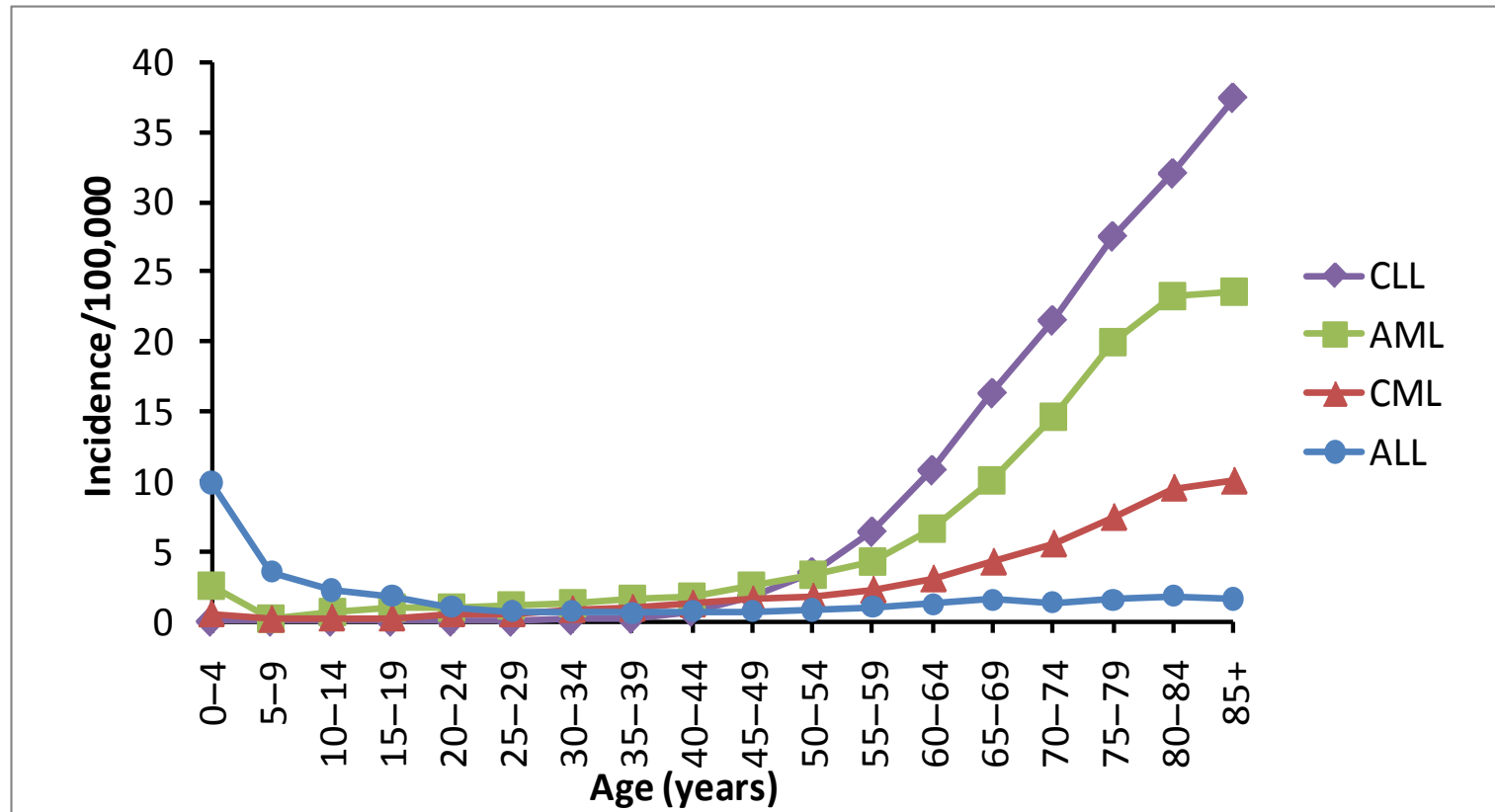
Instauración gradual
Menos sintomatología
Tratº menos intensivo /urgente

Mieloide

Linfoide

Leucemia Mieloide Aguda
Leucemia Linfoide Aguda
Leucemia Mieloide Crónica
Leucemia Linfoide Crónica

Incidencia Leucemias según edad



CLL: Leucemia Linfática Crónica

AML: Leucemia Mieloide Aguda

CML: Leucemia Mieloide Crónica

ALL: Leucemia Linfocítica Aguda

La LMA es una enfermedad de “**pacientes mayores**”. Mediana edad “**65-70 años**”

Acute Myeloid Leukemia: Age-Specific Incidence Rates (2004-2008)

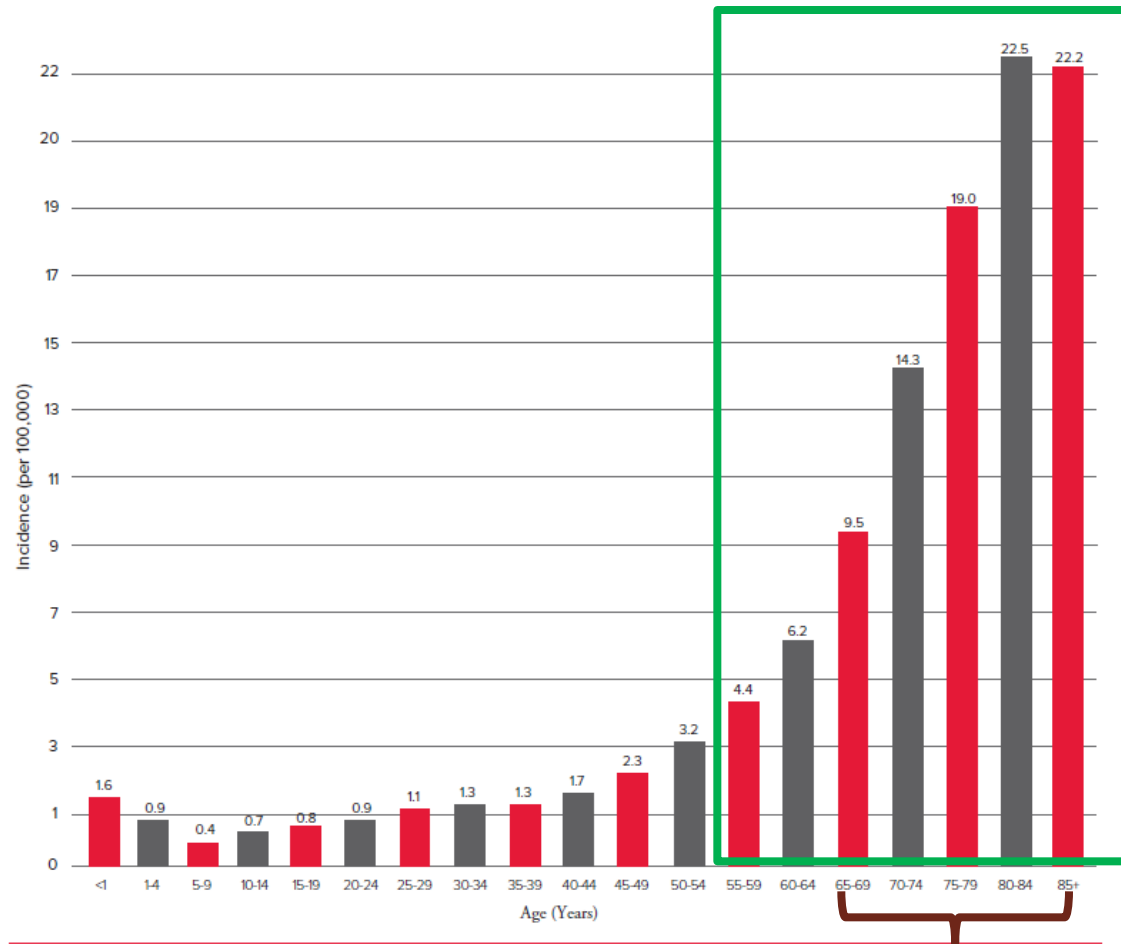
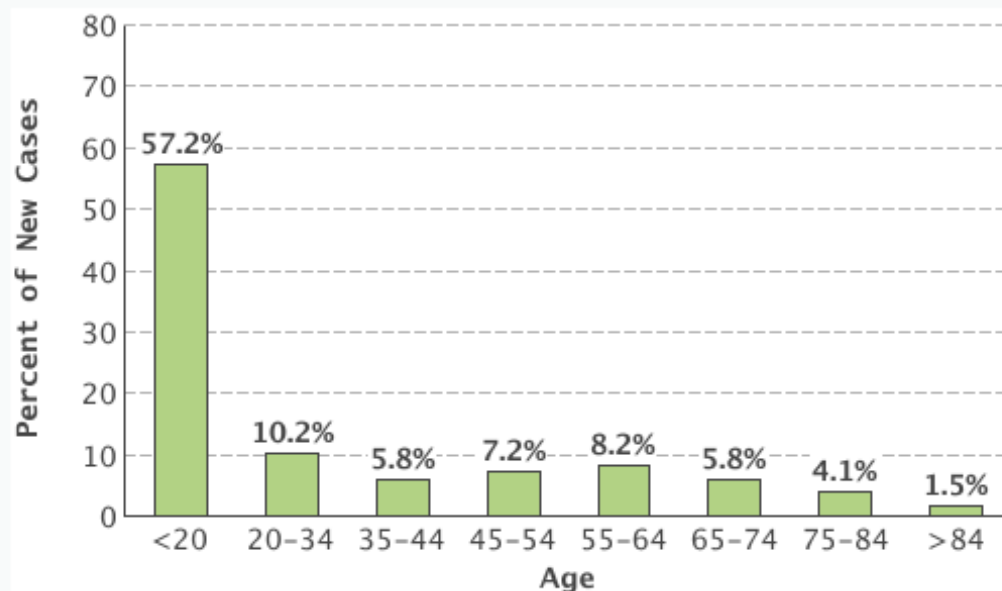


Figure 1. | The horizontal axis shows 5-year age intervals. The vertical axis shows the frequency of new cases of AML per 100,000 people in a given age-group. Source: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, www.seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER website, 2011.

LLA, es más común en niños y en adolescentes y adultos jóvenes (AYA)

Acute lymphocytic leukemia is most common in children, adolescents, and young adults, or those 15 to 39 years of age. ALL is most common in Hispanics and Whites. The number of new cases of acute lymphocytic leukemia was 1.7 per 100,000 men and women per year based on 2009–2013 cases.

Percent of New Cases by Age Group: Acute Lymphocytic Leukemia



Acute lymphocytic leukemia is most frequently diagnosed among people aged <20.

Median Age
At Diagnosis

15

SEER 18 2009–2013, All Races, Both Sexes

6.590 nuevos casos estimados en **2016**

Alteraciones genéticas adquiridas en la Hematopoyesis: Leucemia

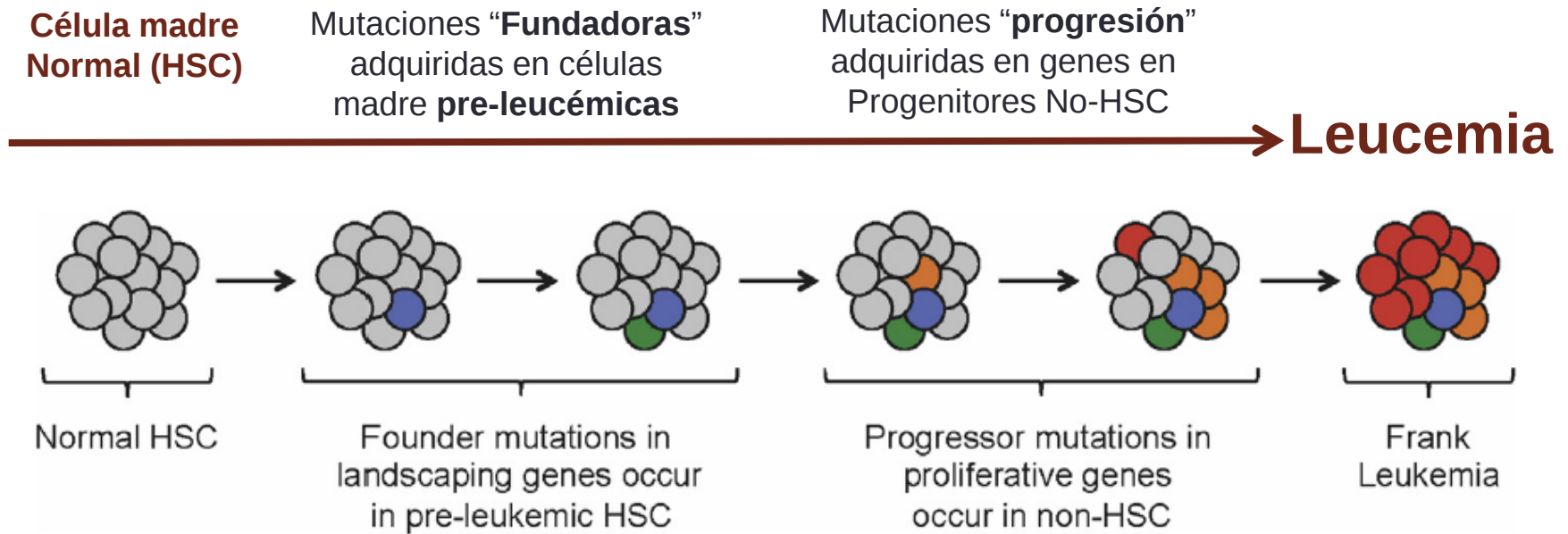
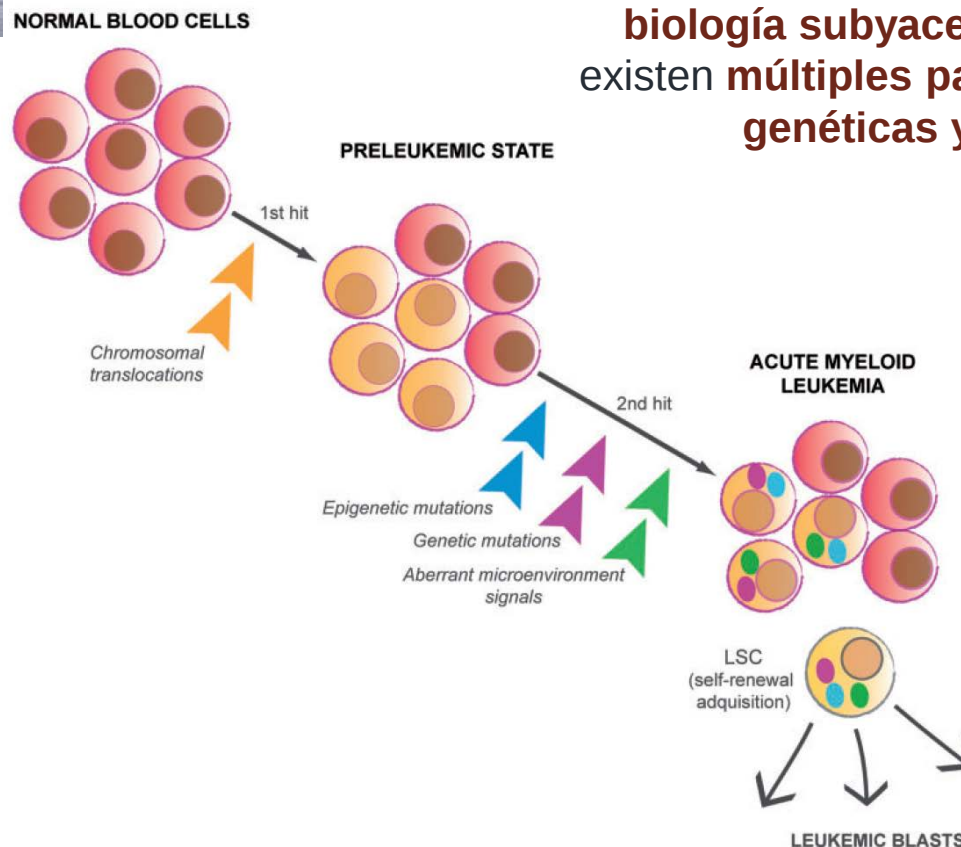


Fig. 2. Schematic model for the acquisition of mutations in pre-leukemic HSC leading to AML arising in progenitors. Pre-leukemic mutations in landscaping genes affecting DNA methylation, chromatin modifications, and the cohesin complex are serially acquired in clones of self-renewing HSC (blue and green). Progressor mutations in genes involved in active signaling occur in progenitors leading to the development of AML clones (orange and red).

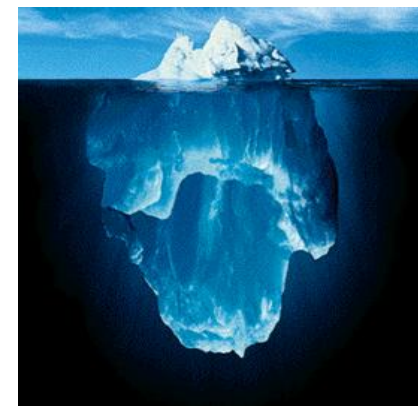


➡ Hemos avanzado en el conocimiento

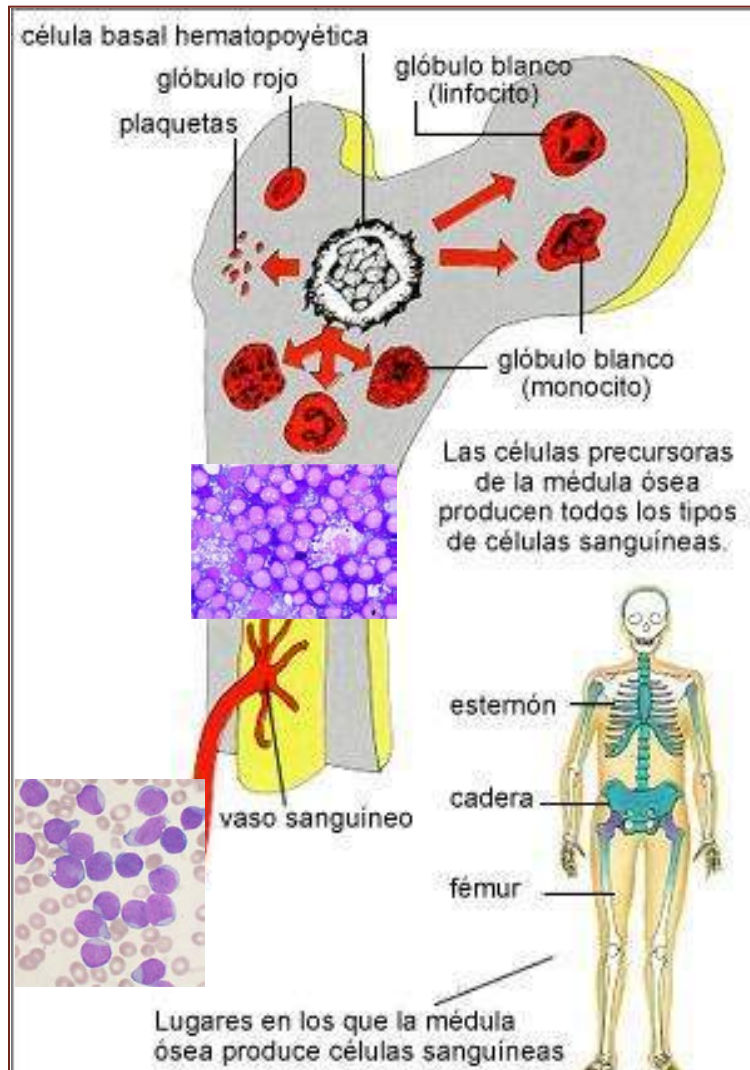
La **LAM** representa una neoplasia **muy heterogénea**, con una **compleja biología subyacente**, que sugiere que existen **múltiples patrones** de alteraciones **genéticas y epigenéticas**



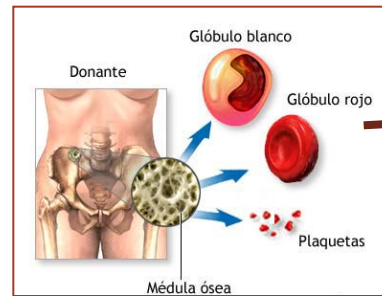
Nos queda mucho por descubrir ➡



Leucemia Aguda. Manifestaciones



Disminución células Normales en sangre



Neutropenia: fiebre, infecciones...

Anemia: astenia, debilidad Palidez

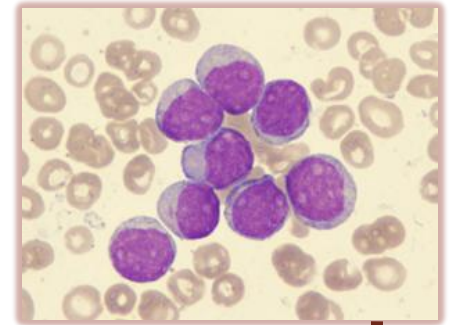
Trombopenia: hemorragia

Invasión de tejidos por **"blastos"**
adenopatías, hígado, bazo, inflamación
encías, dolor cabeza (afectación SNC)
piel, testículos...

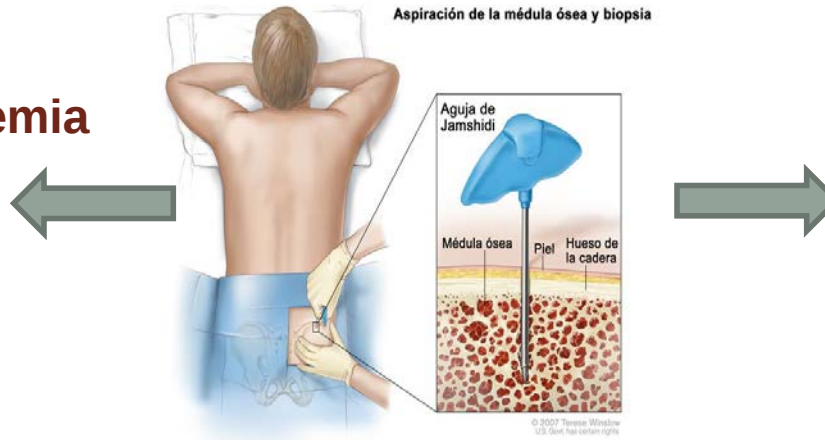
¿Cómo se diagnostican?



Alteración analítica
Anemia
Leucocitosis /Leucopenia
Trombopenia

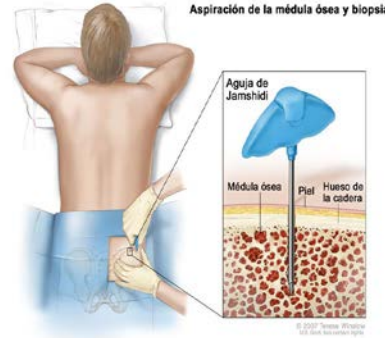
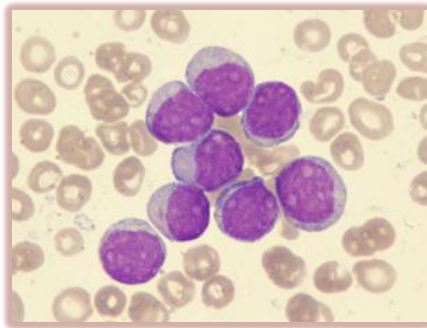


Identificar tipo de Leucemia
Mieloide
Linfoide



**Características
Genéticas de la
Célula leucémica**

¿Cómo se diagnostican?



Ingreso urgente
(en la mayoría de los casos)

Completar estudios (extensión / evaluar situación basal)

Estudios **imagen** (radiografía, ecografía y/o TAC...)

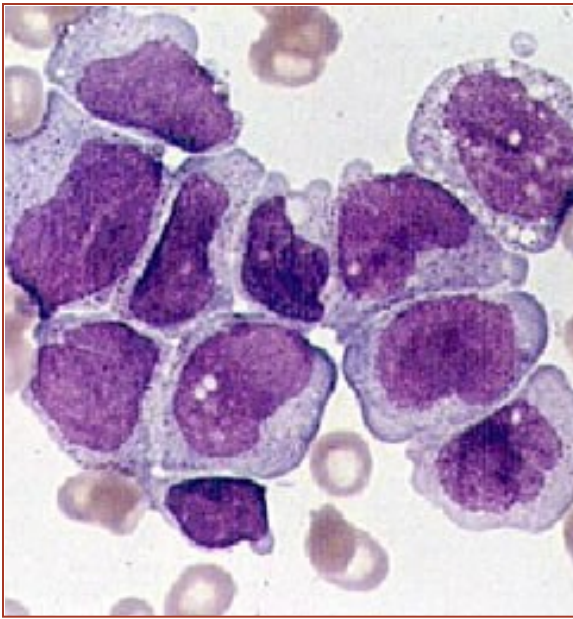
Ecocardiograma (Función cardíaca)

Análisis **Líquido Cefaloraquídeo** (punción lumbar)

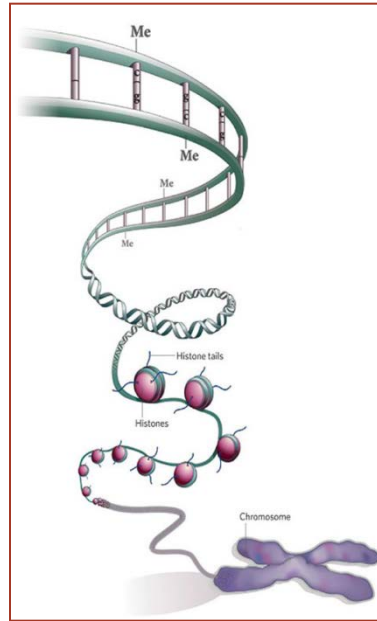


Inicio de tratamiento

Diagnóstico Leucemia Aguda



Diagnóstico
Clasificación Morfológica



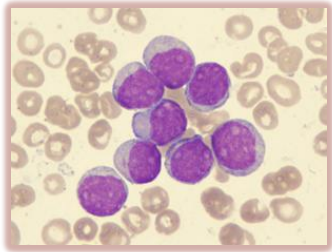
Caracterización
Citogenética y
Molecular



Situación basal del paciente
Caracterización Pronóstica

Tratamiento individualizado

Leucemia Mieloide Aguda



Incidencia:

- 10 casos / 1000.000 niños
- **1.5 casos** /100.000 adultos

(Mediana "60-64 años", incremento progresivo con la edad)

Etiología desconocida (????)

Factores individuales

Inestabilidad cromosómica
(S. Down, Anemia Fanconi)

Tratamientos previos

(Quimioterapia / Radioterapia)

Evolución de otras **enfermedades**
hematológicas
(SMPc / SMD)

Factores ambientales

Exposición a **radiaciones** ionizantes

Productos **Químicos**

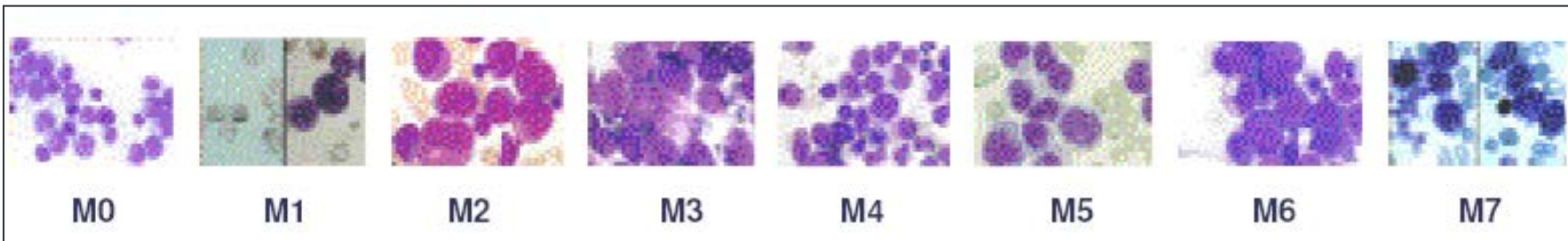
(Benzenos, disolventes)

Agentes que dañen el "**ADN**"

Leucemia Mieloide Aguda

¿Cómo se clasifica?

¿Cómo se trata?



Clasificación FAB (1976)

Reconocimiento del valor **pronóstico** de la **citogenética** el > avance en el **tratº individualizado** adaptado a la enfermedad

The Importance of Diagnostic Cytogenetics on Outcome in AML: Analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial

By David Grimwade, Helen Walker, Fiona Oliver, Keith Wheatley, Christine Harrison, Georgina Harrison, John Rees, Ian Hann, Richard Stevens, Alan Burnett, and Anthony Goldstone on behalf of the Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties

Clasificación WHO (2001)

Inclusión nuevos **marcadores moleculares** ha permitido diferenciar **nuevas entidades** biológicas

Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification?

Krzysztof Mrózek,¹ Guido Marcucci,^{1,2} Peter Paschka,¹ Susan P. Whitman,¹ and Clara D. Bloomfield¹

Clasificación WHO (2008)

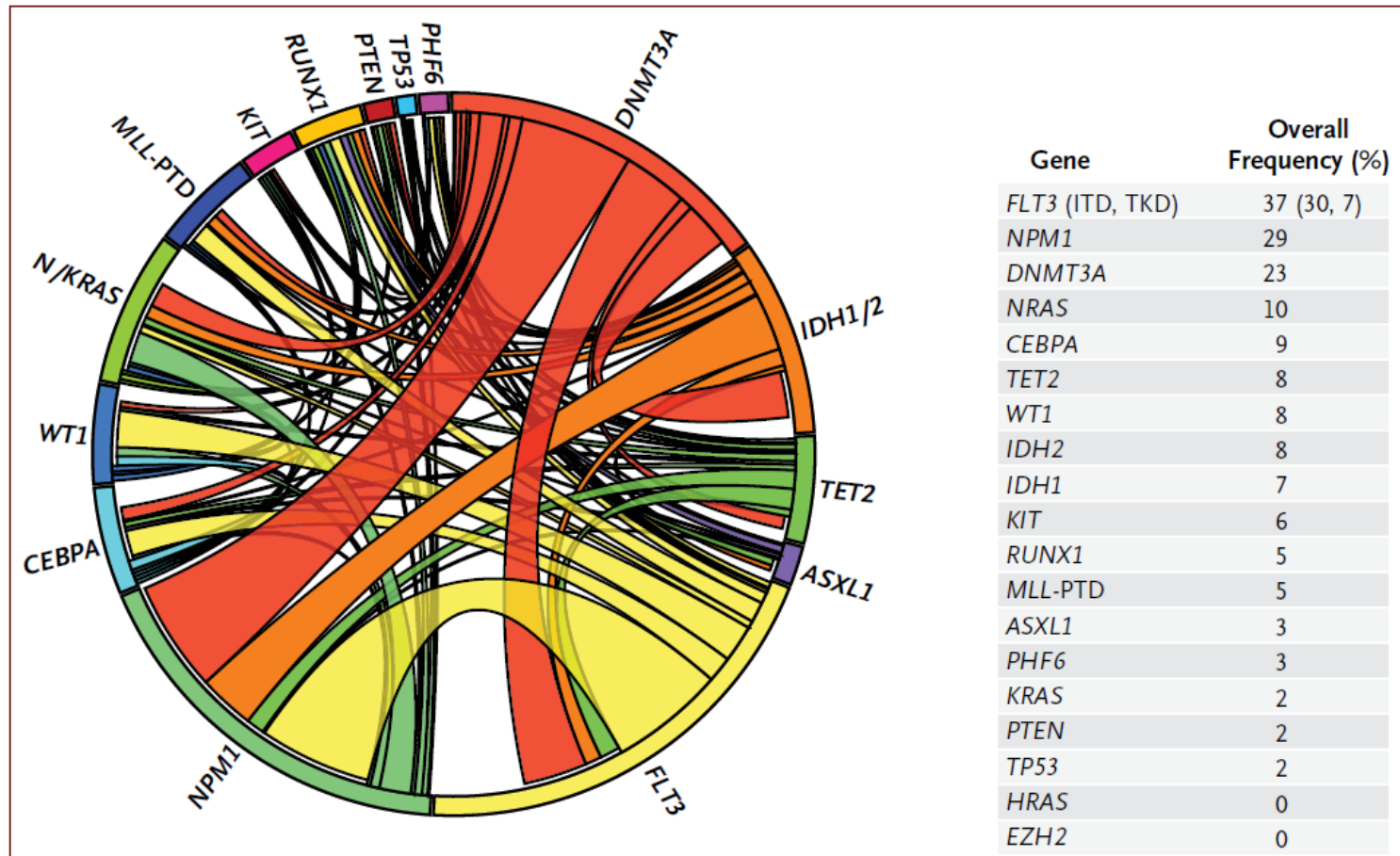
FAB: French American British

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

¿Dónde estamos en el momento actual ?

Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia

Jay P. Patel, Mithat Gönen, Ph.D., Maria E. Figueroa, M.D., Hugo Fernandez, M.D., Zhuoxin Sun, Ph.D.,



Importancia pronostica “integración perfil genético” en la LMA

Conocimiento alteraciones epigenéticas LMA

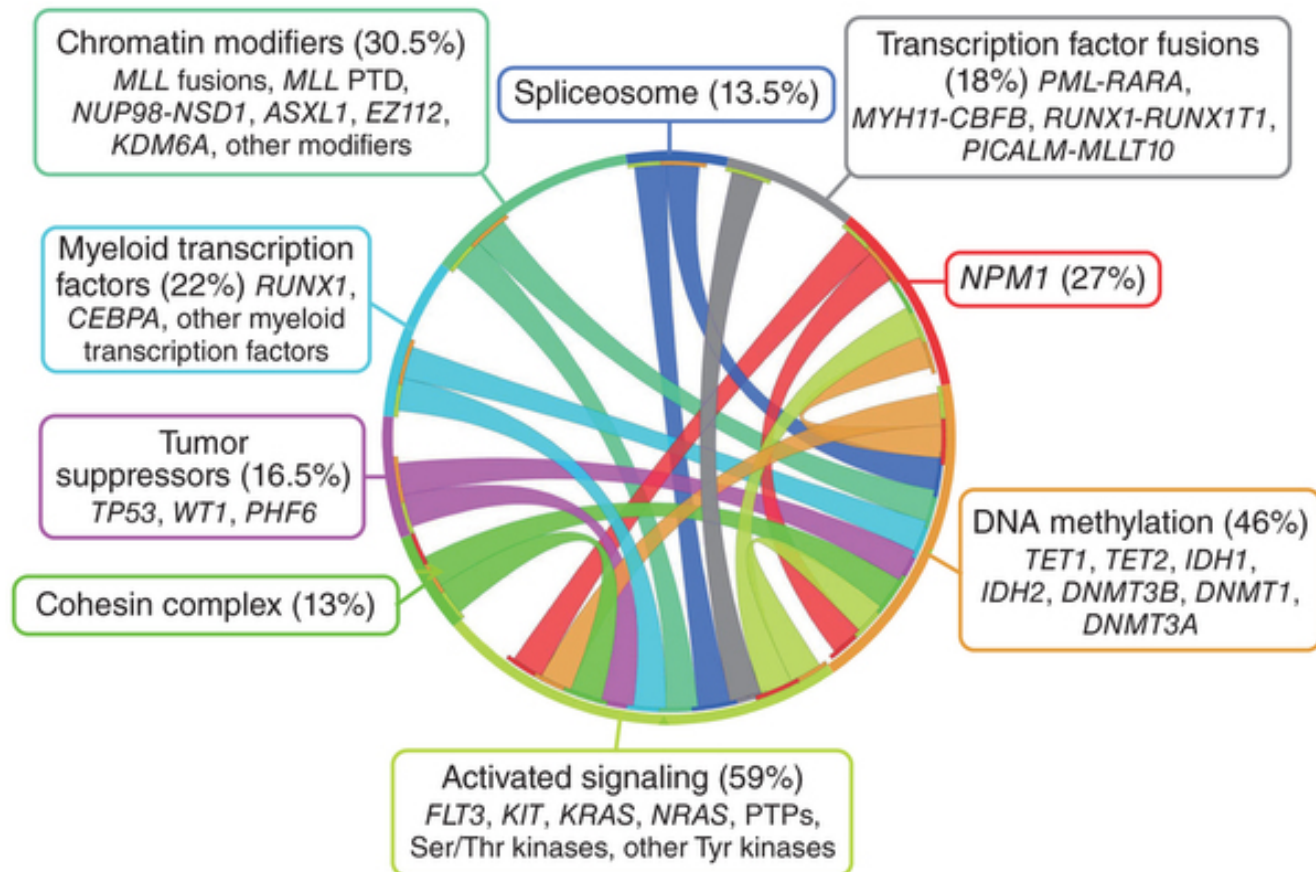
Epigenética

Mecanismo **regulador** de la **expresión de genes SIN** alterar la **secuencia**.
Forma parte del desarrollo fisiológico y puede ser **ANORMAL** en **Neoplasias**

Puede ser **reversible farmacológicamente**

Metilación aberrante del DNA puede tener
un papel fundamental en la Leucemogénesis.
Y pueden tener **relevancia clínica y
pronóstica**

Patrones de cooperación /excluyentes entre si sugieren relaciones biológicas importantes de los genes y categorías



Comprender la **arquitectura subclonal** de cada paciente **puede ser critico** para predecir la **respuesta al tratamiento**



Caracterización Citogenética y Molecular

RISK STATUS BASED ON VALIDATED CYTOGENETICS AND MOLECULAR ABNORMALITIES ¹		
<u>RISK STATUS</u>	<u>CYTOGENETICS</u>	<u>MOLECULAR ABNORMALITIES</u>
Better-risk	inv(16) ^{2,3} or t(16;16) ² t(8;21) ² t(15;17)	Normal cytogenetics: NPM1 mutation in the absence of FLT3-ITD or isolated biallelic CEBPA mutation
Intermediate-risk	Normal cytogenetics +8 alone t(9;11) Other non-defined	t(8;21), inv(16), t(16;16): with c-KIT ⁵ mutation
Poor-risk	Complex (≥ 3 clonal chromosomal abnormalities) Monosomal karyotype -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 - non t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) ⁴	Normal cytogenetics: with FLT3-ITD mutation ⁶

LAM es una enfermedad **genéticamente heterogénea**. La citogenética y alteraciones moleculares No sólo definen distintas **entidades biológicas**, sino que son relevantes para su clasificación y tratamiento



Nos permite establecer el mejor tratamiento de intensificación tras la remisión para conseguir “la curación”

Utilidad de clasificar LMA

Table 4. Prognostication of response to induction therapy

	CR rate		
	Age < 60 y; intensive induction	Age ≥ 60 y; intensive induction	Age ≥ 60 y; nonintensive treatment
Favorable marker			
<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	80%–90%	70%–80%	N/A
<i>CBFB-MYH11</i>	80%–90%	70%–80%	N/A
<i>NPM1</i> -mut	80%–90%	80%–90%	50%
<i>CEBPA</i> dm	80%–90%	N/A	N/A
Unfavorable marker			
Monosomal karyotype	30%–35%	30%–35%	N/A
<i>TP53</i> alteration	25%–30%	25%–30%	N/A
inv(3) or t(3;3)	31%	N/A	N/A

N/A indicates not available.

Predecir respuesta al tratamiento, planificar tratamiento de intensificación (Quimioterapia / AloTPH), buscar dianas terapéuticas

Categorías de Genes “comúnmente mutados” en LMA

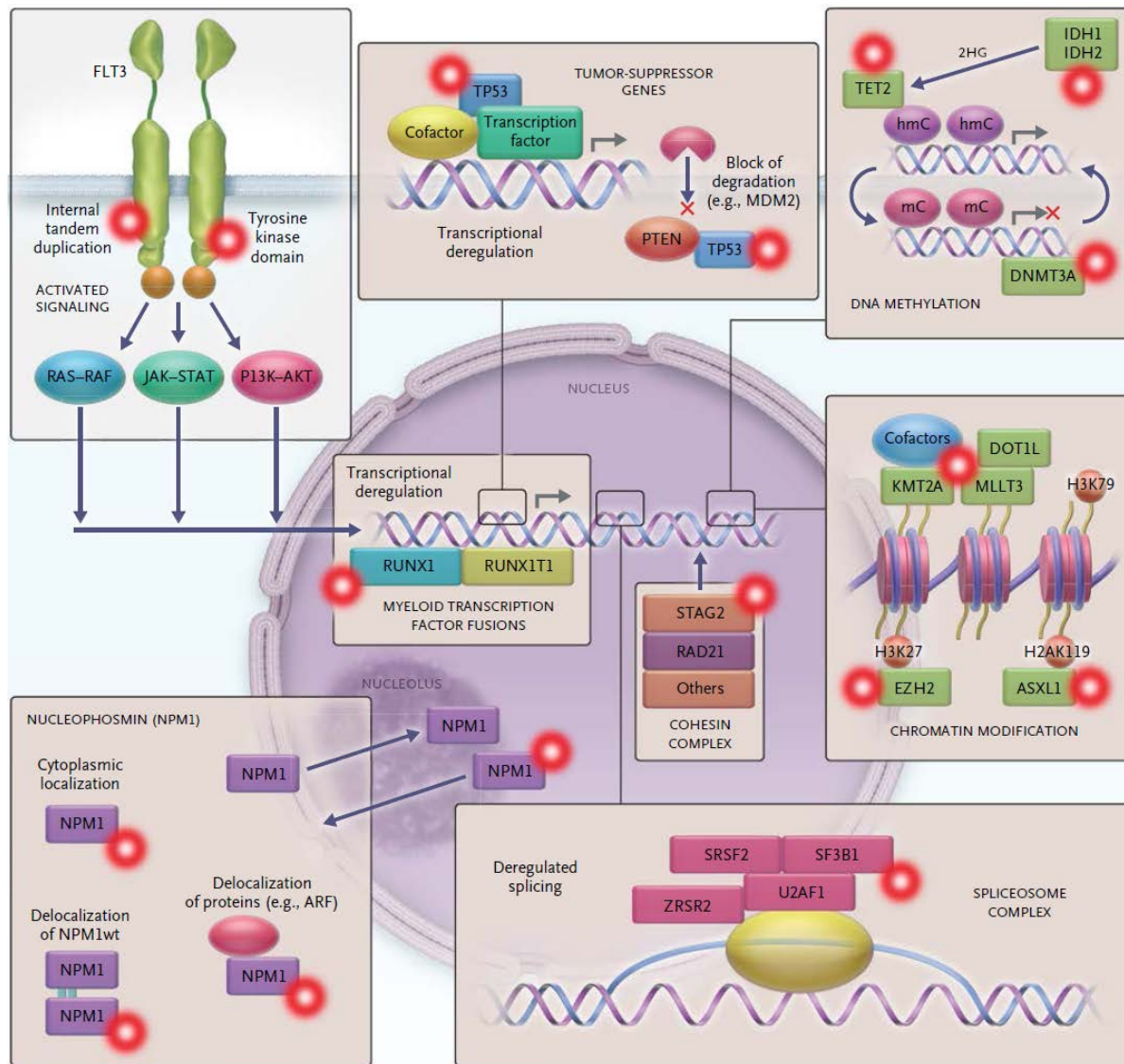


Figure 1. Eight Functional Categories of Genes That Are Commonly Mutated in Acute Myeloid Leukemia.

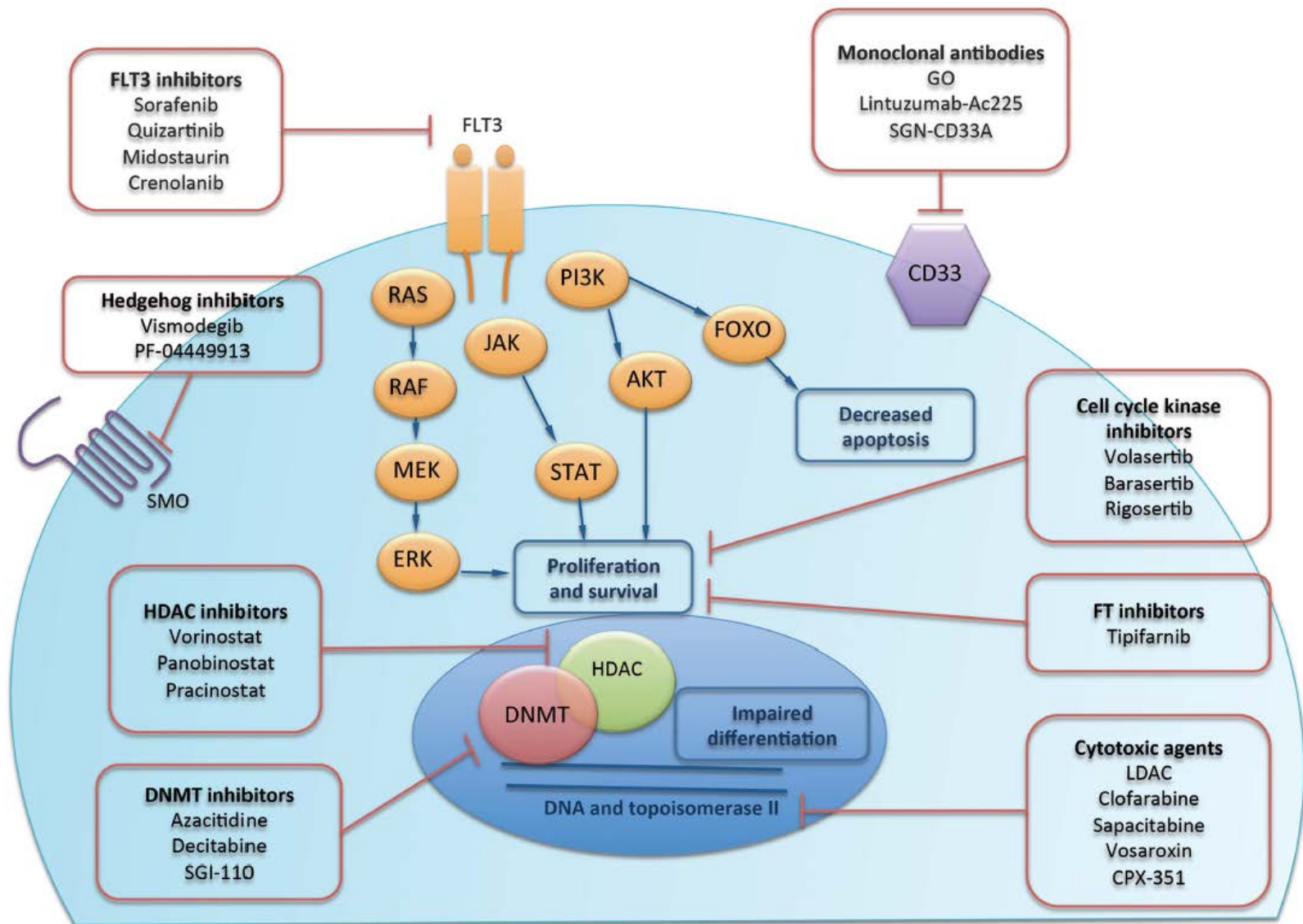


Figure 1. The mechanisms of action of novel agents currently in development. DNMT, DNA methyltransferase; FLT3, FMS-like tyrosine kinase receptor-3; FT, farnesyltransferase; GO, gemtuzumab ozogamicin; HDAC, histone deacetylase; LDAC, low-dose cytosine arabinoside.

Clasificación WHO 2016

THE UPDATED WHO CLASSIFICATION OF HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert Hasserjian,³ Jürgen Thiele,⁴ Michael J. Borowitz,⁵ Michelle M. Le Beau,⁶ Clara D. Bloomfield,⁷ Mario Cazzola,⁸ and James W. Vardiman⁹

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

Clasificación Genética y Pronóstica de la LMA

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 9, 2016

VOL. 374 NO. 23

Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia

Integración características
morfológicas, inmunofenotípicas,
genéticas y clínicas con la intención
de **definir entidades biológicas**
más **homogéneas** y con **relevancia clínica**



**Tratamiento
individualizado**

Decisión inicial de tratamiento

Caracterización enfermedad

Exposición a tóxicos
Antecedente MDS/NPM
Citogenética y caracterización molecular

Factores específicos del paciente
Comorbilidad



Información pronóstica con impacto
Respuesta a la Quimioterapia
Riesgo de recaída

Tolerancia individual a la QT

Decisión inicial de tratamiento

Tratamiento complejo /variable

Tipo Leucemia
Edad, situación del paciente
Tratamientos previos



Objetivo

Alcanzar remisión citológica (< 5% blastos en MO)
tras Quimioterapia intensiva



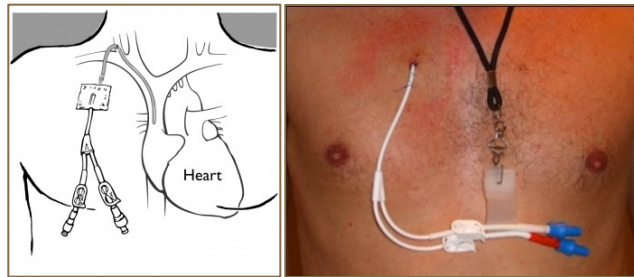
1º paso hacia
“CURACIÓN”

Recuperación hematológica e independencia
transfusional

Quimioterapia intensiva

(pacientes < 60-65 años y/o buen Performance Status)

Quimioterapia intensiva, 1º ciclo, Inducción a la remisión:
Idarrubicina-Citarabina (3 x 7)



Quimioterapia Inducción (7 días)	Aplasia (aislamiento)	Recuperación
2-3 fármacos (altas dosis)	Ausencia total células	Hematopoyesis normal
Destrucción blastos y hematopoyesis normal	2-3 semanas/soporte Trasfusional/antibióticos	Salida a circulación de células normales: globulos rojos, blancos, plaquetas



Tratamiento curativo LAM

Quimioterapia intensiva
1º ciclo: inducción

**Remisión No significa
Curación...¿Cuántos ciclos?**



Quimioterapia Inducción	Remisión ($< 5\%$ blastos/MO)	Quedan células leucémicas
Quimioterapia Consolidación	Eliminar enfermedad residual	No detección de células Leucemia por técnicas especiales
Quimioterapia /TPH* Intensificación	3 ciclos QT o TPH	Curación

Grupo de Riesgo (< 60 - 65 años / situación basal del paciente)

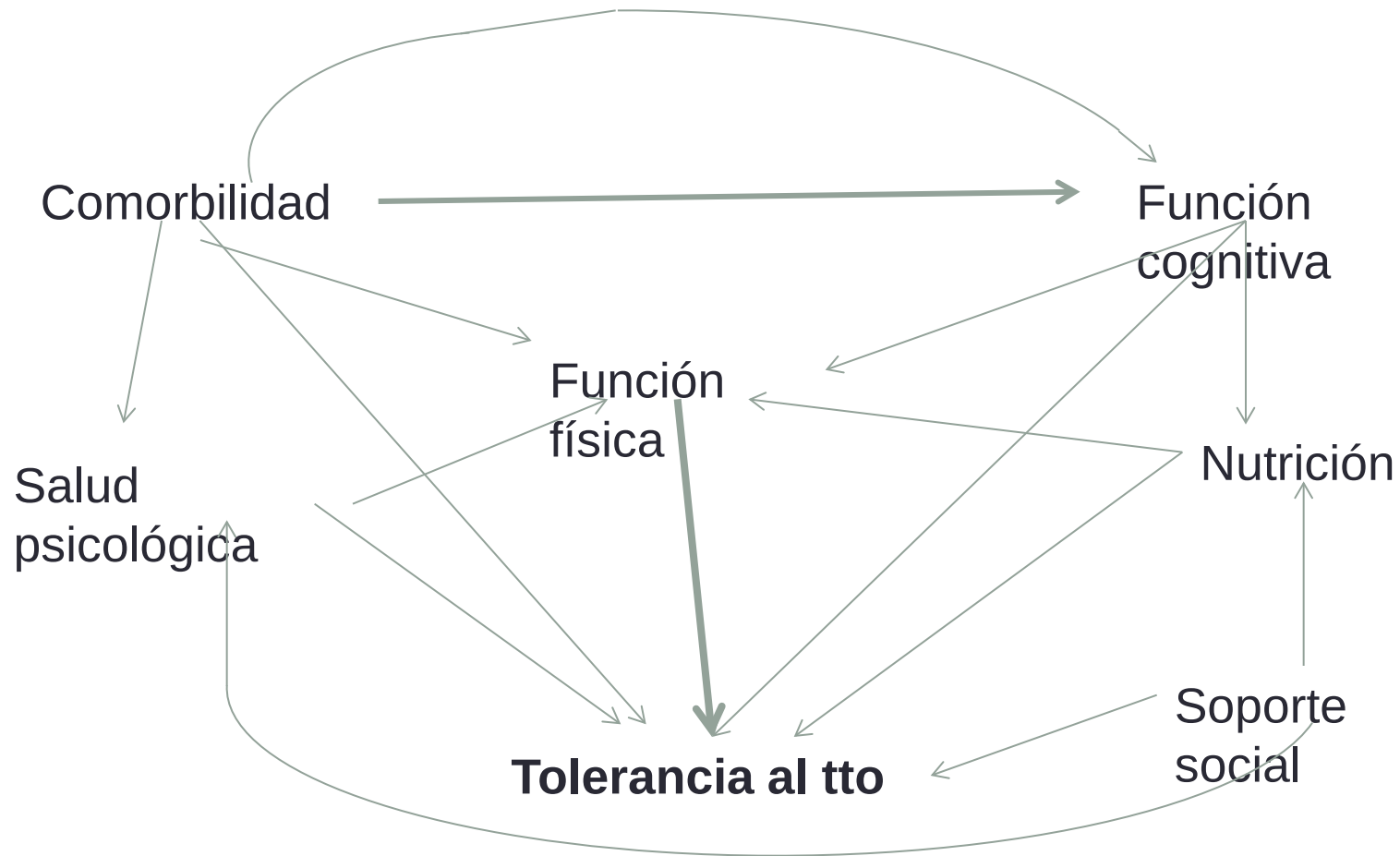
Bajo: Quimioterapia

Intermedio: Quimioterapia / TPH (allogénico)

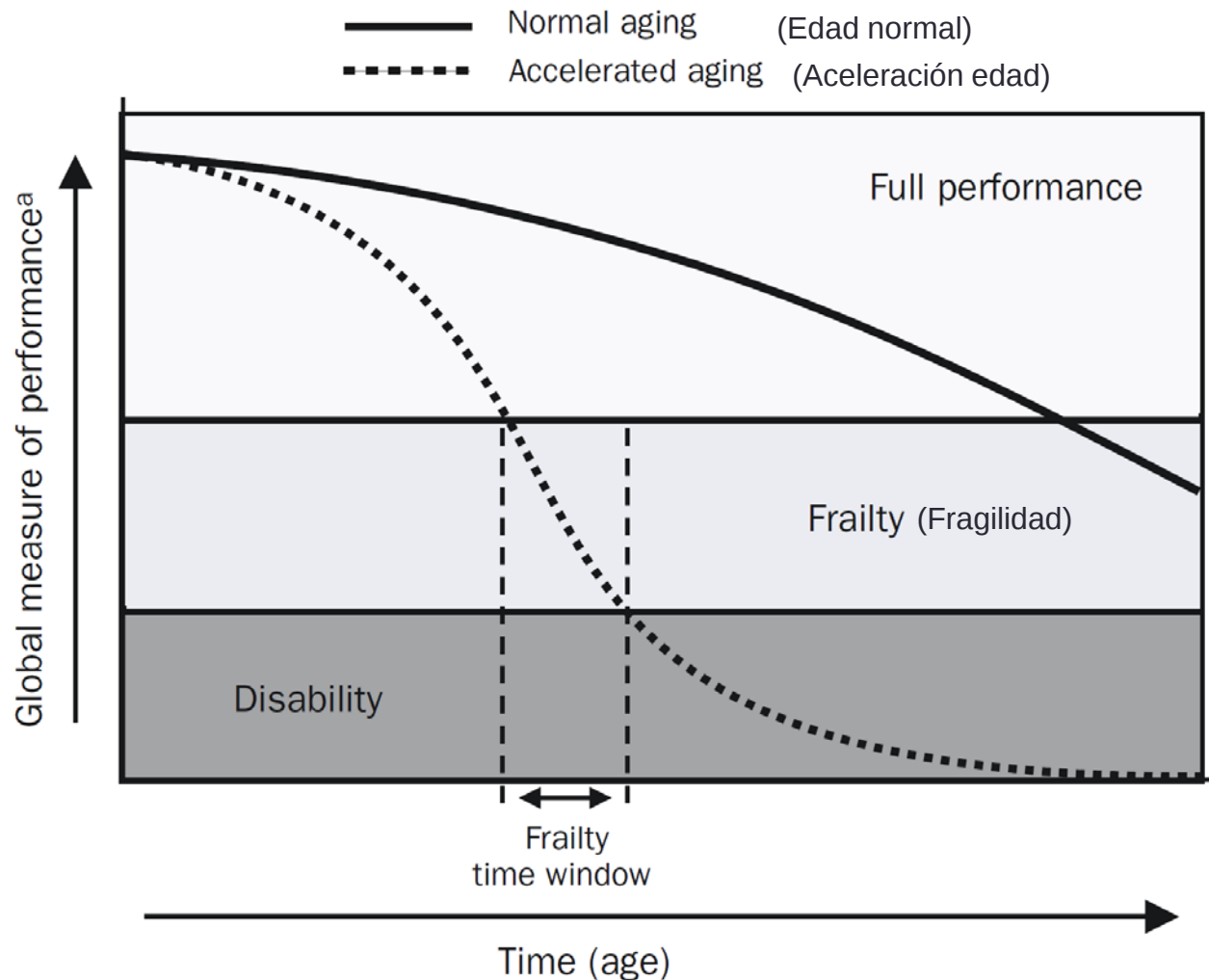
Alto: TPH (allogénico)

La **LMA** es una enfermedad de “**pacientes mayores**”. Mediana edad “**65-70 años**”

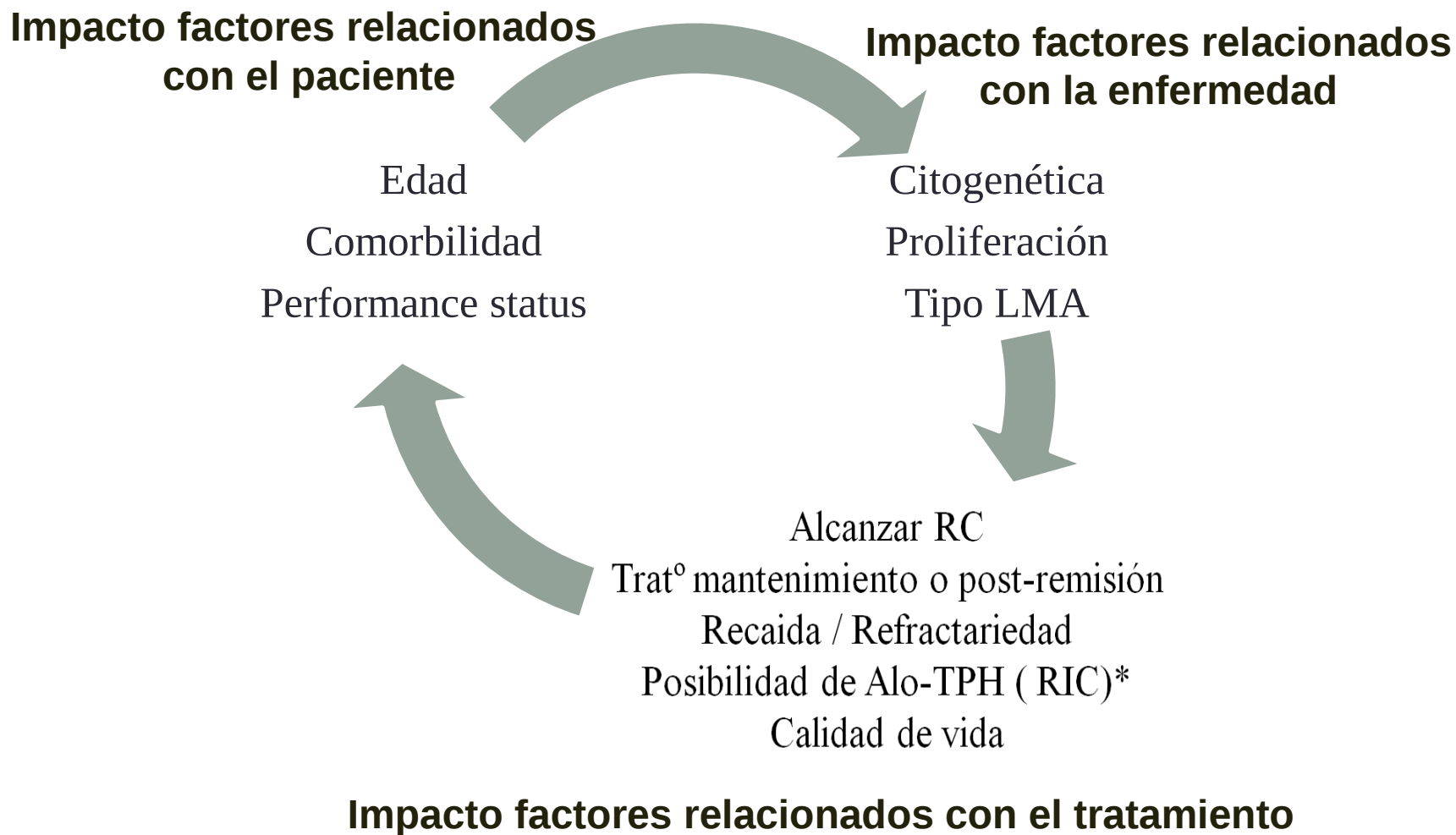
¿Quién es candidato a tratamiento intensivo?



Cambios en la función física y reserva biológica



Elección de tratamiento en el paciente mayor con LA



**La selección terapeutica puede estar “influenciada”
por el “Médico” y por el “Paciente “**

Leucemia Linfoblástica Aguda

¿Cómo se clasifica ?

¿Cómo se trata?

Factores de Alto Riesgo en pacientes adultos con LLA

Table 2. High-risk factors in adult ALL

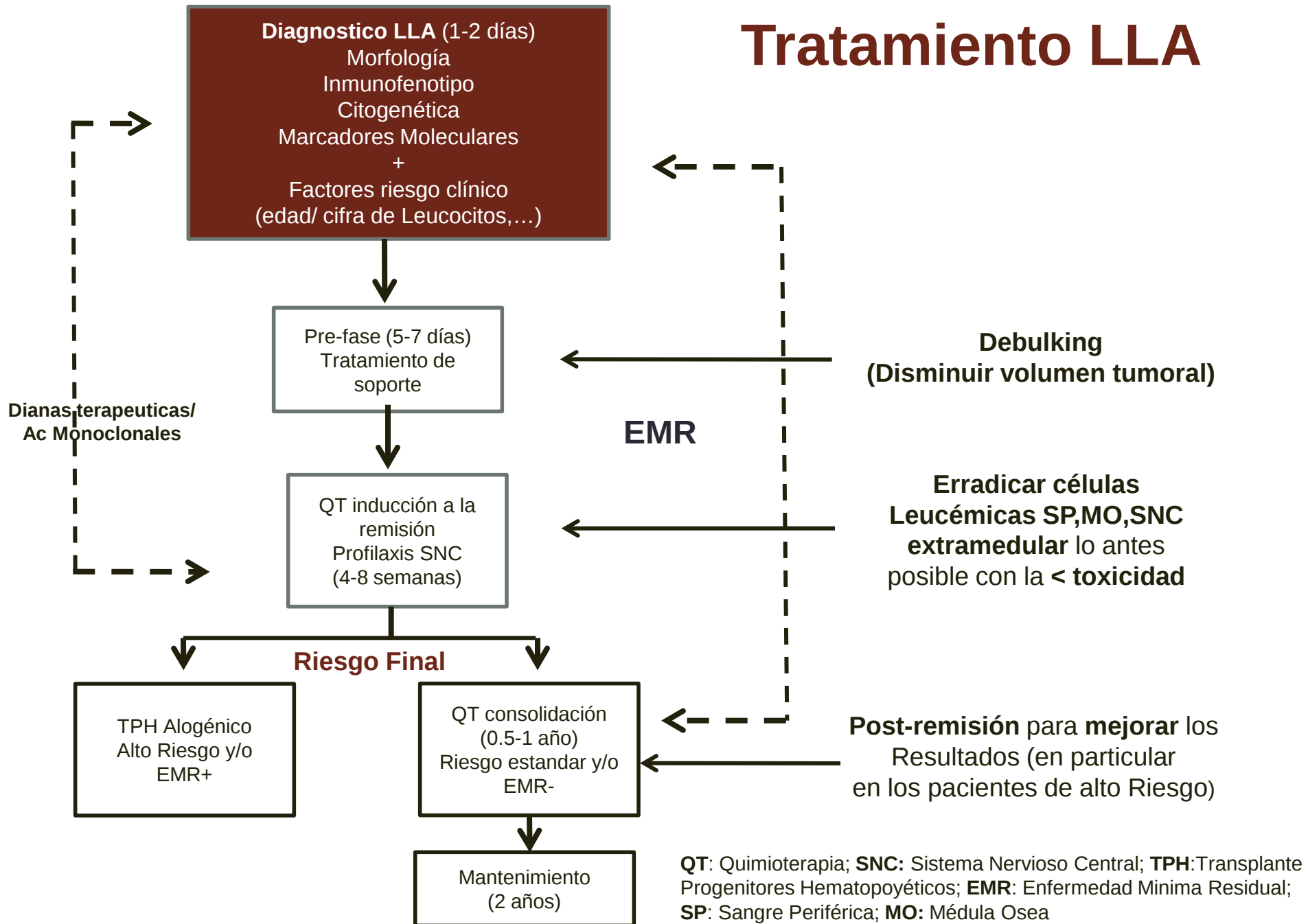
Risk factors	Risk subsets (notes)	Recommendations
Patient-related		
- Age (years)	- >40/55/65	Mandatory
- Performance status (ECOG score)	- >1	Highly recommended
Disease-related		
- WBC ($\times 10^9/l$)	- >30 (B-lineage)/>100 (T-lineage)	Mandatory
- Immunophenotype (B-T-subsets)	- Pro-B/early and mature-T	Mandatory
- Cytogenetics (karyotype)	- Ph+/t(4;11)+/other adverse	Mandatory
- Genetics	- BCR-ABL1+/MLL+/PBX-E2A+	Mandatory
- Miscellaneous	Ph-like/IKZF1del/ETP/unmutated NOTCH1	Recommended for new clinical trials
	- Central nervous system involvement	Mandatory
Response dynamics		
- corticosteroid sensitivity (blast count after pre-phase)	- Poor prednisone response ($\geq 1 \times 10^9/l$)	Recommended
- early blast cell response (BM morphology)	- Day 8–15 blasts $\geq 5\%$	Recommended
- time to CR (no. of courses)	- >1 cycle (late CR)	Mandatory
- MRD (molecular/LAIP)	- MRD+ (post-induction)	Mandatory

ALL, acute lymphoblastic leukaemia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; WBC, white blood cells; Ph+, Philadelphia-positive; Ph, Philadelphia; ETP, early T-cell precursor; BM, bone marrow; CR, complete remission; MRD, minimal residual disease; LAIP, leukaemia-associated immunophenotype.

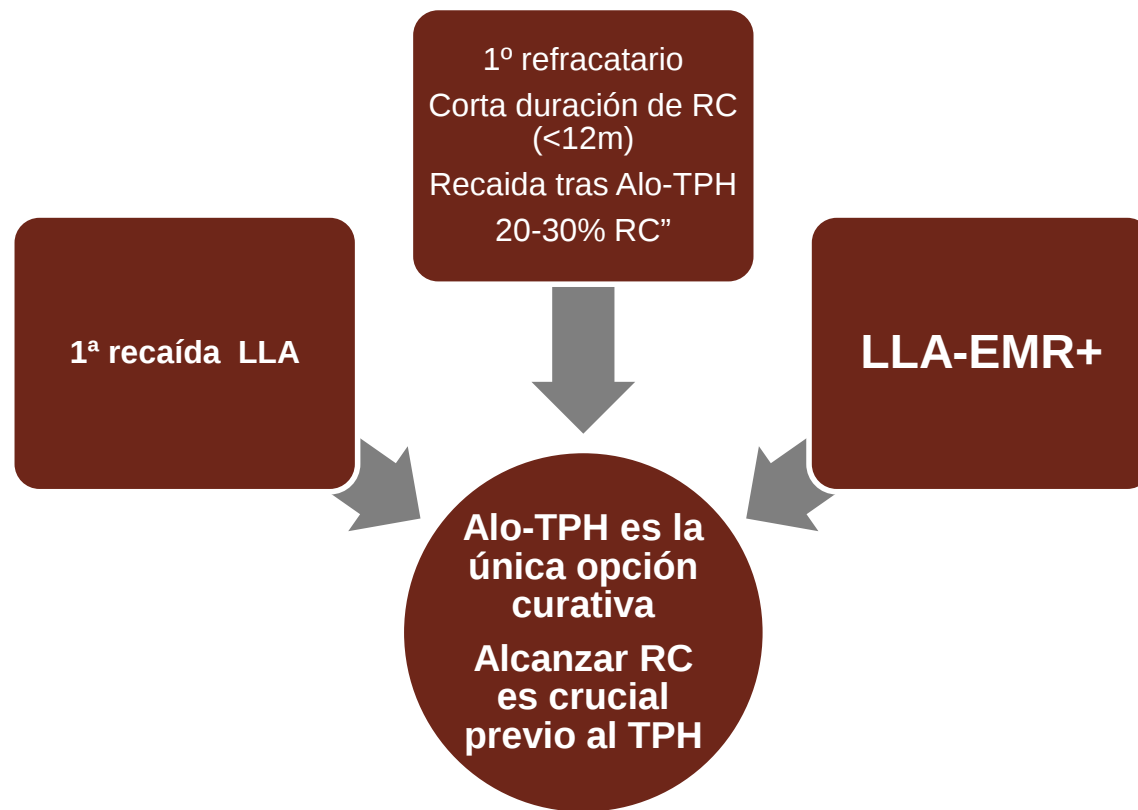
Persistencia o reaparición de **EMR (MRD)** es el **factor pronóstico adverso +** importante

EMR: Enfermedad Mínima Residual

Tratamiento LLA



Pacientes con **factores de alto riesgo** al diagnóstico (Ph+, MLL+...) se recomienda
Alo-TPH en RC1
(Las indicaciones de Alo-TPH están en continua REVISION)



RC: Remisión Completa; **Alo-TPH:** Transplante Alogénico; **EMR:** Enfermedad Mínima Residual

Tratamientos dirigidos en LLA

Table 1. Targeted therapies for ALL

Therapy	Description
CD20	
Rituximab	When added to conventional chemotherapy has been shown to improve survival in younger adults
Ofatumumab	Binds to a different epitope than rituximab, which may allow it to overcome rituximab-resistant disease
Obinutuzumab	Novel glycoengineered type II CD20 monoclonal antibody superior to rituximab and ofatumumab in the induction of direct cell death.
CD19	
SAR3419	Conjugated to a synthetic maytansinoid that is release intracellularly after antigen internalization
SGN-CD19A	Humanized anti-CD19 monoclonal antibody conjugated to the microtubule-disrupting agent. On internalization, it binds to tubulin and induces G2/M arrest and apoptosis
Blinatumomab	Bispecific antibody that redirects cytotoxic T cells to cells that express CD19
CD22	
Epratuzumab	Studied as part of combination therapy in adults and children with modest activity
Epratuzumab-SN38	Antibody conjugated to a topoisomerase I inhibitor to enhance cell killing potential
Inotuzumab ozogamicin	Antibody conjugated to the cytotoxin calicheamicin
Moxetumomab	Antibody conjugated to bacterial or plant toxin
CD52	
Alemtuzumab	Antibody that has only displayed little activity in B- and T-cell disease

BLOOD, 25 JUNE 2015 • VOLUME 125, NUMBER 26

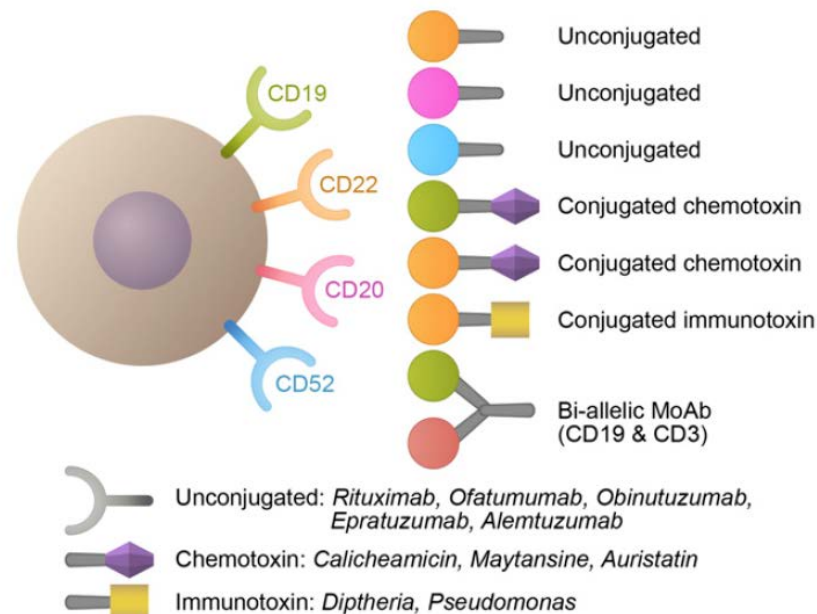


Figure 1. Schema of different monoclonal antibodies.

Los Anticuerpos Monoclonales suponen un “reto” en la mejoría de los resultados

Nuevos tratamientos.....Leucemias Agudas

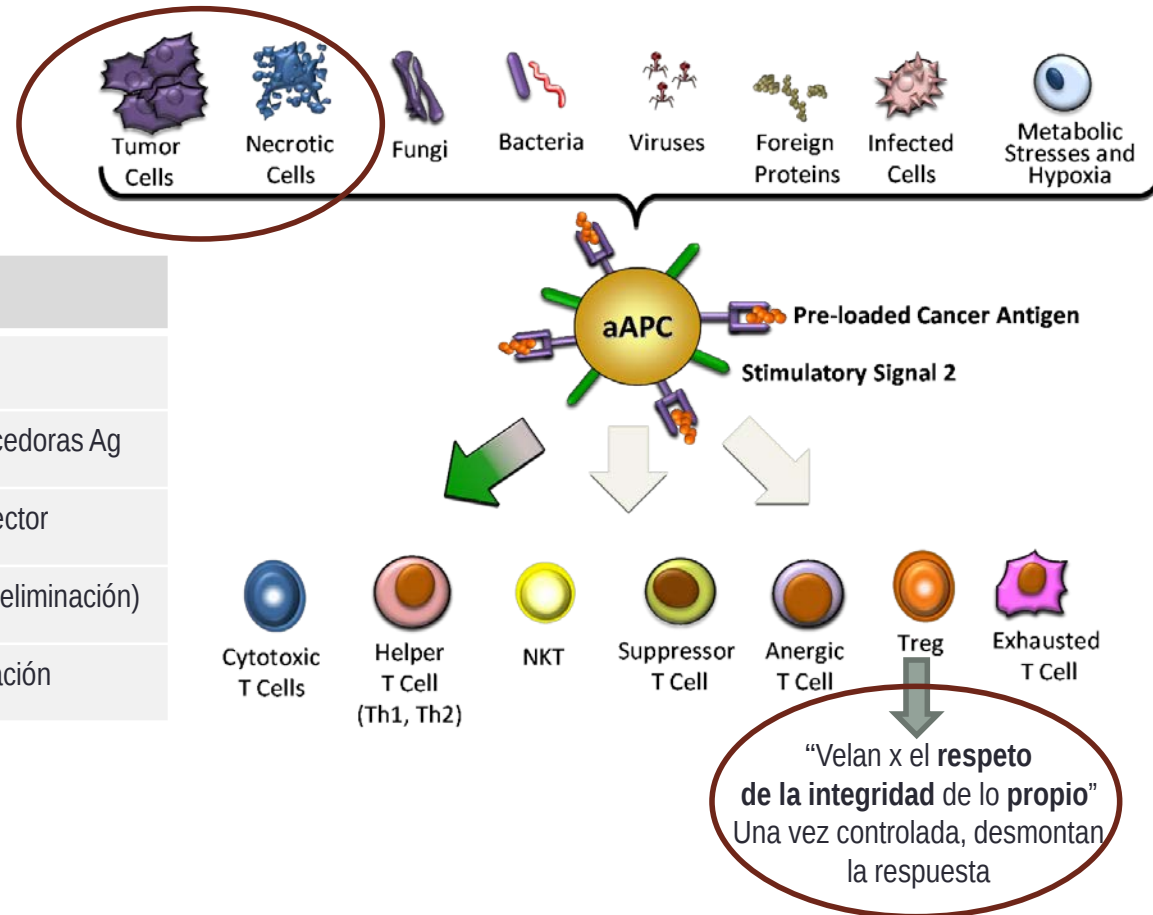
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

Chimeric Antigen Receptor–Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia

Importancia / Papel del Transplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (Alo-TPH) en la curación de la Leucemia Aguda

Célula T: Respuesta frente “antígenos extraños”



Inmunidad adaptativa (5 fases)

Reconocimiento Antígenos (Ag)

Identificación, activación y expansión de células reconocedoras Ag

Diferenciar célula en reposo a célula con fenotipo efector

Desarrollo de la **respuesta** propiamente dicha (inactivación /eliminación)

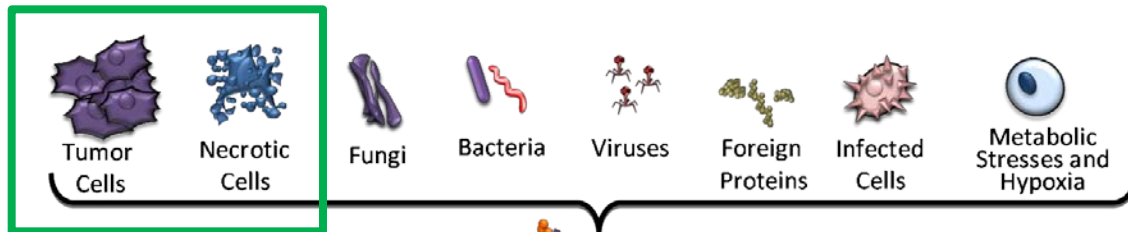
Inactivar células efectoras una vez **resuelta** la situación

Coordinación perfecta x parte de todas las **células** que participan en las distintas fases de la respuesta

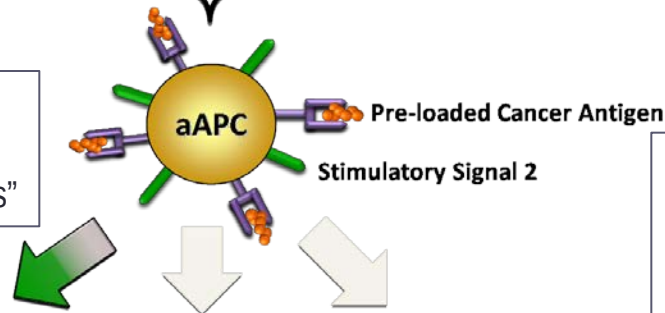
Objetivo: rápida destrucción sin repercusión en el resto células y tejidos

Aloreactividad

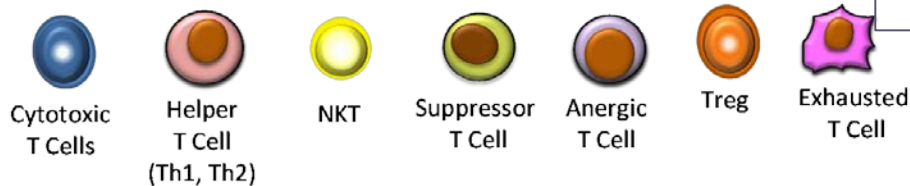
La capacidad de las **Células T** para tratar **LA** se basa en la fuerte **RESPUESTA NATURAL** dirigida a **Antígenos NO propios**



> 4 décadas **Alo-TPH** ha demostrado que la **aloreactividad** puede **erradicar** “tumores incurables”



Consecuencia de esta aproximación es la **NO querida toxicidad** debida a la expresión de **Alo-antígenos** en tejidos normales y APC:
GVHD



“Aloreactividad”

Reacción inmune que ocurre tras reconocimiento de “Antígenos” por **células T** histo-incompatibles. **Células NK** también pueden reaccionar contra **células mismatches**, dependiendo de especificidades KIR

