

Mutaciones y blancos moleculares

Mutations and molecular targets

Vives Polo, Susana

Jefe asistencial del Servicio de Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia Badalona – Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Grupos cooperativos PETHEMA y CETLAM.

svives@iconcologia.net



**BIOLOGÍA
MOLECULAR
Y GENÉTICA
EN LEUCEMIA
MIELOIDE AGUDA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 139-147
Noviembre 2022

Palabras claves: terapia dirigida,
FLT3,
IDH.

Keywords: targeted therapy,
FLT3,
IDH.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad heterogénea que se caracteriza por la presencia de alteraciones genéticas y epigenéticas que conllevan a una proliferación clonal descontrolada. A pesar de su biología tan heterogénea, durante más de 40 años no ha habido cambios en la estrategia de tratamiento, y los pacientes jóvenes, tributarios de tratamiento intensivo, se han tratado, durante todos estos años, con esquemas combinados de antraciclinas y citarabina similares a los propuestos por Yate *et al* en 1973. El inconveniente de estos esquemas es la falta de aplicabilidad en pacientes de edad avanzada (>70 años) y la toxicidad asociada a la administración de estas quimioterapias a dosis tan intensivas. Con estos esquemas de tratamiento, la probabilidad de supervivencia global (SG) a 5 años es inferior al 50%, y este número empeora en pacientes mayores de 60 años. Como se puede observar, durante años los avances en el conocimiento de la biología de la LMA no han impactado

en el tratamiento ni en el pronóstico de nuestros pacientes.

Desde la incorporación de las nuevas clasificaciones de riesgo genético¹⁻⁴ de la LMA, se ha podido adaptar la intensidad de los tratamientos y diferenciar bien aquellos pacientes que van a ser tributarios de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH). Progresivamente, gracias a los avances en genética molecular, también se han descrito dianas moleculares en los que poder focalizarnos para encontrar terapias dirigidas que mejoren los resultados de los tratamientos habituales, intentando minimizar los posibles efectos indeseables de la quimioterapia intensiva. El futuro deseado para toda LMA, sería disponer de una terapia dirigida para cada blanco molecular. El primer progreso en este ámbito lo encontramos en la mutación del gen tirosina-quinasa fms-like 3 (*FLT3*), cuya presencia en forma de duplicación interna en tándem (DIT) confería pronóstico adverso a la LMA. La

incorporación de potentes inhibidores de FLT3 en el tratamiento de estos pacientes, ha permitido mejorar su SG, así como ofrecer estrategias de rescate en los pacientes que recaen. Por estos motivos, en la actualidad, esta categoría que se clasificaba dentro de la LMA de riesgo adverso, ahora es considerada de riesgo intermedio⁴. De una forma similar, pero quizás a pasos más agigantados, estamos presenciando también un cambio en el tratamiento en aquellos pacientes que presentan mutaciones en el gen isocitrato-deshidrogenasa (*IDH*) 1 y 2. Ya se han desarrollado dos drogas (ivosidenib y enasidenib) bien toleradas que asociadas a tratamientos atenuados, como los hipometilantes (HMA), mejoran la tasa de remisión completa (RC) en los pacientes de edad avanzada cuyo pronóstico hasta hace poco tiempo era infausto. Otras moléculas con diana terapéutica podrían ser los inhibidores de menina en pacientes con reordenamientos en *MLL* o mutaciones de *NPM1*, no tan avanzadas en el desarrollo clínico, o incluso la modulación de p53 en pacientes con mutación de TP53 (eprenetapopt) o bien en ausencia de mutaciones, estimulando su actividad apoptótica (idasanutlin).

A continuación, desarrollaremos de forma más extensa blancos moleculares que son dianas terapéuticas ya disponibles en la actualidad.

Mutaciones en tirosina-quinasa fms-like 3

A. FLT3

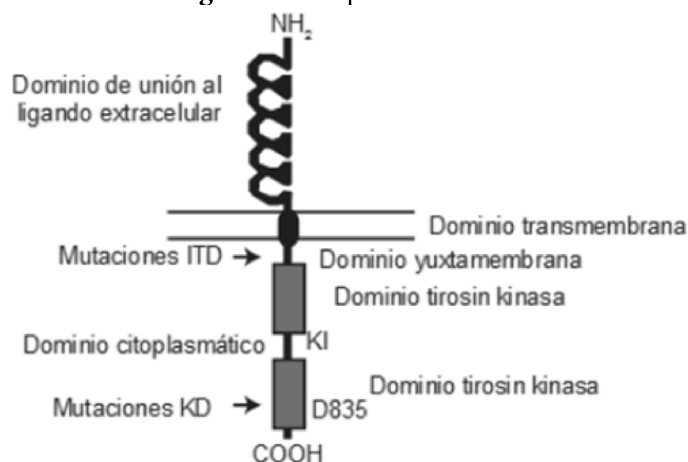
Fms-like 3 es un receptor de tirosina-quinasa de clase III, familia de los factores de crecimiento hematopoyético. Se expresa en las células CD34 positivas en condiciones normales y tiene un papel importan-

te en la supervivencia, diferenciación y proliferación celular. Este receptor está compuesto por 5 dominios de tipo inmunoglobulina en la región extracelular, un dominio yuxtamembrana donde ocurren las mutaciones DIT, dos dominios intracitoplasmáticos tirosina-quinasa (donde ocurren las mutaciones DTK), separados por un dominio de quinasa y un dominio C-terminal en la región intracelular. La expresión del receptor de FLT3 se observa en el 70-100% de las LMA. La función de FLT3 está mediada por factores de crecimiento tales como interleucina 3. Después de la unión del factor al ligando de FLT3, el receptor se dimeriza, lo que provoca cambios en la conformación, fosforilación y activación de vías intracelulares induciendo proliferación y supervivencia, e inhiben la diferenciación celular^{5,6}.

B. Mutaciones de FLT3

Las mutaciones de *FLT3* son las mutaciones somáticas que se encuentran con más frecuencia en LMA, estando presentes en aproximadamente un tercio de los casos al diagnóstico. Se han descrito mutaciones por duplicaciones internas en tándem en el dominio yuxtamembrana (*DIT-FLT3*) y mutaciones puntuales en el dominio tirosina-quinasa (*DTK-FLT3*). Las *DIT-FLT3* se observan en un 20-25% de los casos y las *DTK-FLT3* en un 5-10% (la mayoría de éstas se observan en el dominio D835). Ambos tipos de mutación activan constitutivamente al receptor FLT3 con la consecuente inducción del crecimiento celular e inhibición de la apoptosis a través de la activación de una cascada de señalización de diversas proteínas.

Figura 1. Receptor FMS-like 3



El ligando de FLT3 aumenta cuando el paciente ha recibido quimioterapia y en condiciones normales, el dominio yuxtamembrana inhibe la activación del receptor, pero cuando hay una mutación en *DIT FLT3*, se pierde la función autoinhibitoria y se produce una activación de la quinasa y de los mecanismos de proliferación y supervivencia, por este motivo, la LMA con mutación *DIT FLT3* es más quimiorresistente. Las LMA con mutación a nivel de *DIT FLT3* se caracterizan por presentar una alta carga tumoral en forma de leucocitosis, citogenética normal y peor pronóstico, con más riesgo de recaída y menor SG. Los pacientes con mutación *DIT FLT3* que recaen siguen presentando la mutación en el 80% de los casos a diferencia de los pacientes con mutaciones en *TKD FLT3* que la suelen perder. Las mutaciones *DIT FLT3* pueden aparecer en la recaída de una LMA con *FLT3 wild type (FTL3_{wt})* al diagnóstico⁷. Hasta este año 2022, también tenía importancia la ratio alélica de *DIT FLT3* puesto que se consideraba que modificaba el riesgo pronóstico de NPM1 (mutación de pronóstico favorable) cuando ésta era superior a 0.5³. Con las nuevas clasificaciones, la ratio alélica de *DIT FLT3* deja de tener impacto pronóstico. Por otro lado, el valor pronóstico de las mutaciones a nivel de *DTK FLT3* siempre ha sido incierto.

En la práctica asistencial habitual, se recomienda la determinación de las mutaciones de *FLT3* tanto al diagnóstico como en la recaída, debido a su impacto pronóstico y a la existencia de terapias dirigidas en la actualidad. Esta mutación no es un buen marcador para monitorizar la enfermedad medible residual (EMR) por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que no se recomienda su determinación en el seguimiento de la enfermedad.

Con las nuevas clasificaciones de 2022 el papel pronóstico de las mutaciones de *FLT3* se ha simplificado. Ahora las LMA con mutación aislada en *FLT3* (tanto *DIT* como *TKD*) tienen un riesgo pronóstico intermedio (independientemente de la ratio alélica en mutaciones *DIT FLT3*).

C. Inhibidores de FLT3

Los inhibidores de tirosina-quinasa han sido desarrollados para interrumpir su actividad en la señalización y activación de vías dependientes de este tipo de receptores en un gran número de neoplasias. Concretamente los inhibidores de *FLT3*, buscan interferir en la proliferación y diferenciación de los

progenitores hematopoyéticos. Existen varios inhibidores de la tirosina-quinasa *FLT3* en desarrollo y algunos de ellos ya tienen indicación clínica. Estos inhibidores se diferencian principalmente en la selectividad y potencia de su actividad frente a *FLT3*. Los clasificamos en inhibidores de primera y segunda generación y en tipo I y tipo II. Los inhibidores de primera generación como midostaurina y sorafenib no son específicos de *FLT3* y también tienen actividad frente a *KIT*, *PDGR* y *VEGFR*, y por lo tanto pueden presentar más toxicidades⁸. Los inhibidores de segunda generación como crenolanib, gilteritinib y quizartinib, son más específicos y por eso presentan menos toxicidades. En cuanto a la clasificación de los inhibidores de *FLT3* en tipo I o tipo II se basa en la actividad del inhibidor frente a mutaciones de *FLT3 DIT* exclusivamente (tipo II: sorafenib y quizartinib), o de *DIT* y *DTK* (tipo I: midostaurina, gilteritinib y crenolanib)⁹.

A continuación, describiremos el tratamiento de los pacientes afectos LMA con mutación de *FLT3* en diferentes escenarios con los fármacos aprobados o en desarrollo.

D. Tratamiento LMA FLT3+

a. Paciente fit primera línea

El estándar terapéutico en estos pacientes es la combinación de antraciclinas y citarabina (esquema 3+7) asociado a midostaurina (inhibidor tipo I de *FLT3* de 1ª generación). La incorporación de midostaurina se basa en los resultados del ensayo clínico fase 3 RATIFY publicado en 2017, donde se aleatorizaba administrar quimioterapia estándar en inducción y consolidación en combinación con midostaurina a dosis de 50 mg cada 12 horas durante 14 días tras la finalización de la quimioterapia, frente a placebo. El ensayo clínico también contemplaba la administración de un tratamiento de mantenimiento frente a placebo durante 12 meses. Se incluyeron un total de 717 pacientes menores de 60 años con LMA *de novo*, con mutaciones *DIT* y *DTK* de *FLT3* y la randomización fue 1:1. En cuanto al esquema de tratamiento planeado, destacar que muy pocos pacientes llegaron a recibir tratamiento de mantenimiento (120 pacientes en la rama de midostaurina y 85 en la rama de placebo). El ensayo clínico alcanzó el objetivo primario que era demostrar superioridad en SG (mediana de SG de 74.7 meses en la rama con midostaurina frente a 26.6 meses en la rama con

placebo, $P=0,009$)¹⁰. Un análisis posterior realizado en 2021, revisó los resultados del tratamiento de mantenimiento, y no hubo diferencias ni en SG ni en supervivencia libre de enfermedad entre las ramas (SLE). Por lo que de este estudio no podemos concluir que existe beneficio clínico en la adición de midostaurina en estos pacientes¹¹. Esta es la razón por la que el fármaco tiene aprobación para mantenimientos por la EMA y no por la FDA.

El segundo inhibidor de FLT3 del que disponemos resultados de los estudios en primera línea en combinación con quimioterapia estándar (esquema 3+7) es con quizartinib (inhibidor tipo II de FLT3 de 2ª generación). El ensayo clínico fase 3 QuANTUM-First, a semejanza del ensayo RATIFY, comparaba la adición de quizartinib durante 14 días después de la quimioterapia en inducción, consolidación y mantenimiento (36 meses) frente a placebo. Se incluyeron un total de 539 pacientes menores de 75 años, diagnosticados de LMA con *DIT FLT3* y la randomización fue 1:1. Los resultados de este ensayo clínico demuestran superioridad en la mediana de SG de 31.9 meses en la rama con quizartinib frente a 15.1 meses en la rama con placebo ($P=0.0324$)¹². Estos resultados han sido recientemente publicados y está pendiente la resolución de las agencias regulatorias para su aprobación.

Otros ensayos fase 3 están en fase de reclutamiento tanto con gilteritinib (NCT04027309) como con crenolanib (NCT03258931), ambos inhibidores tipo I de 2ª generación, en combinación con quimioterapia intensiva en pacientes jóvenes y, en estos ensayos, el brazo control ya contempla el estándar terapéutico con midostaurina en vez de placebo.

b. Paciente *fit* mantenimiento

Se han realizado estudios para valorar el posible papel de un tratamiento de mantenimiento en diferentes escenarios en pacientes con mutaciones de FLT3: mantenimiento posterior a tratamiento de consolidación, tratamiento post-AloTPH o tratamiento hasta pérdida de respuesta en pacientes no tributarios de quimioterapia intensiva. Algunos de los estudios previamente publicados, incorporaban diferentes esquemas de tratamiento pero no habían previsto en su diseño inicial cómo evaluar el efecto del mantenimiento. Como se ha mencionado con anterioridad, en el ensayo clínico RATIFY¹⁰, que contemplaba el mantenimiento con midostaurina

frente a placebo, no se realizaba una segunda aleatorización en los pacientes que lo iniciaban, por lo que no se podía inferir que los resultados obtenidos fueran de la actitud terapéutica global y no de la administración del mantenimiento. En el ensayo clínico RADIUS, fase 2 publicado en 2021¹³, se incluyeron 60 pacientes jóvenes con LMA *DIT FLT3* en RC que posteriormente a la realización de AloTPH, eran randomizados (1:1) a recibir 12 meses de mantenimiento con midostaurina. El objetivo primario de este estudio era demostrar un aumento en la prevención de la supervivencia libre de recaída (SLR) del 50%. Los resultados obtenidos fueron favorables (mediana de SLR a los 18 meses del 89% frente al 76%) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($P=0,27$). Disponemos también resultados del ensayo clínico fase 2 SORMAIN con sorafenib post-AloTPH (planeados 24 meses de mantenimiento), donde se incluyeron un total de 83 pacientes con la mutación *DIT FLT3* ($n=43$ recibieron sorafenib) y el objetivo primario, al igual que en el ensayo clínico anterior, fue la SLR a dos años. El análisis de los resultados demostró beneficio en la rama experimental con una mediana de SLR a dos años del 85% frente al 53% ($P=0,013$)¹⁴. Con gilteritinib, existen dos ensayos clínicos para evaluar el efecto del mantenimiento: 1) el ensayo fase 3 (MORPHO; NCT02997202), donde se han incluido prácticamente 350 pacientes con LMA *DIT FLT3* post-AloTPH, con una aleatorización 2:1 (gilteritinib frente a placebo), y cuyos resultados se presentarán posiblemente en ASH de 2022, y 2) el ensayo fase 2 (GOSSAMER; NCT02927262) donde se han incluido 98 pacientes con LMA *DIT FLT3* que han recibido inducción o consolidación (pero no tributarios de AloTPH), con una aleatorización 2:1 (gilteritinib frente a placebo), cuyos resultados se han presentado en AACR este año y no se han observado diferencias estadísticamente significativas en la SLR (24.02 meses con gilteritinib frente a 15.84 meses con placebo, $P=0,163$)¹⁵.

Con los resultados actuales, existen recomendaciones de administrar tratamiento de mantenimiento con sorafenib post-AloTPH⁴, pero ninguno de los inhibidores de FLT3 tiene aprobación por las agencias reguladoras del medicamento. Esperemos que los ensayos clínicos fase 3, con quizartinib/gilteritinib y crenolanib, que están en fase de reclutamiento, puedan responder si es beneficioso realizar un tratamiento de

mantenimiento a los pacientes que ya reciben inhibidores previamente, o si la mejora en la SLR se debe a las respuestas más profundas pre-trasplante obtenidas con los inhibidores en inducción/consolidación.

c. Paciente *fit/unfit* en recaída o refractario

Varios inhibidores de FLT3 han demostrado resultados prometedores en monoterapia (quizartinib, crenolanib y gilteritinib) en situación de recaída o refractaridad (R/R), pero sólo gilteritinib ha recibido la aprobación por la FDA¹⁶ y la EMA. El ensayo clínico fase 3 que ha dado la aprobación es el estudio ADMIRAL. Se incluyeron un total de 371 pacientes afectados de LMA R/R con mutaciones *DIT* i *DTK* de *FLT3* y la aleatorización fue 2:1. La rama experimental consistió en gilteritinib en monoterapia a dosis de 120 mg/día vía oral, y la rama control en cuatro esquemas de tratamiento adaptados a las características de los pacientes: dos esquemas intensivos (FLAG-Ida y MEC) y dos no intensivos (LDAC y azacitidina). La mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 62 años y un 60% fueron incluidos en la rama intensiva. Un 20% habían sido trasplantados previamente, un 40% presentaban LMA refractaria y un 12% habían sido expuestos previamente a un inhibidor de FLT3 (sorafenib en la mayoría de los casos). El estudio alcanzó significación estadística para los objetivos principales: tasa de RC (34% frente a 15%) y SG (9,3 meses frente a 5,6 meses) ($P < 0,001$). Además, un mayor porcentaje de pacientes pudo ser consolidado con trasplante en la rama de gilteritinib, 25,5% frente a 15,3%^{17,18}.

Quizartinib también ha sido desarrollado en LMA R/R en el ensayo clínico fase 3 QuANTUM-R pero, a pesar de alcanzar diferencias estadísticamente significativas en SG¹⁹ (objetivo primario del estudio) ambas agencias (FDA y EMA) han emitido un dictamen no favorable para su aprobación. Algunos de estos motivos han sido: la rama experimental sólo mejoraba mediana SG en 6 semanas, no hubo diferencias en la SLE y la baja tasa de pacientes trasplantados en la rama control favoreció a la rama experimental (un 23% de los pacientes retiraron su consentimiento una vez fueron asignados a la rama control y por lo tanto no llegaron al AloTPH).

d. Paciente *unfit* primera línea

Se ha demostrado que los inhibidores de FLT3 son efectivos, seguros y fáciles de administrar en

monoterapia. Todo indicaría que su asociación con otras drogas de intensidad reducida podría aumentar la tasa de RC en pacientes no tributarios de quimioterapia intensiva, sin aumentar la toxicidad asociada al tratamiento. Resultados preliminares del ensayo clínico fase 2/3 (estudio LACEWING) donde se pretendía incluir un total de 250 con LMA FLT3 mutada (randomización 2:1, combinación gilteritinib y azacitidina frente a azacitidina en monoterapia) han demostrado una superioridad en la tasa de RC compuesta (58.1% frente a 26.5% $P < 0,001$), pero sin repercusión en la SG (mediana de SG de 9.82 frente a 8.87 meses). Debido a estos resultados se decidió suspender el reclutamiento por futilidad en la adición de gilteritinib²⁰.

A pesar de estos resultados desfavorables, se está avanzando en el desarrollo clínico de nuevas combinaciones con HMA, venetoclax e inhibidores de FLT3 para mejorar la SG de este grupo de pacientes que sigue siendo un desafío.

Mutaciones en isocitrato-deshidrogenasa

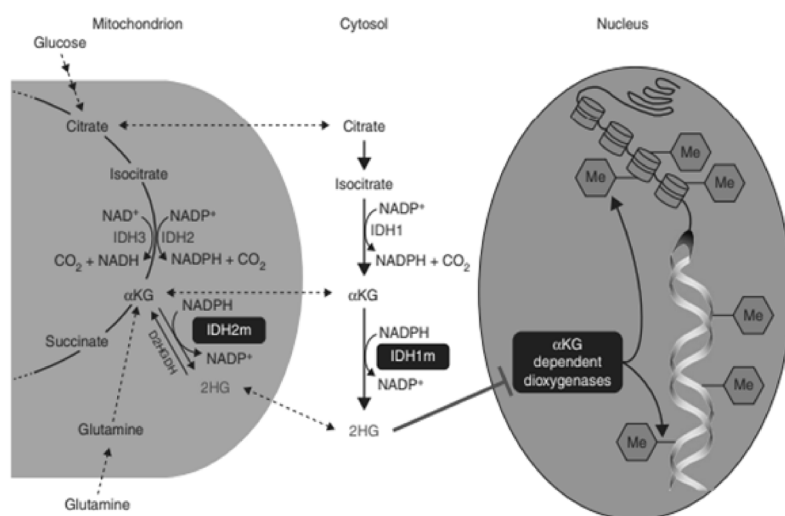
A. IDH1/2

La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una enzima metabólica del ciclo de Krebs que cataliza la conversión de isocitrato en α -cetoglutarato (α -KG) con la consiguiente producción de CO₂ y NAD(P)H. La familia IDH se compone de tres isoenzimas (IDH1, IDH2 e IDH3). *IDH1* e *IDH2* son enzimas homodiméricas codificadas por *IDH1* e *IDH2*, genes ubicados en los cromosomas 2q33 y 15q26, respectivamente²¹. Existe una isoenzima citosólica (*IDH1*) y dos mitocondriales (*IDH2* e *IDH3*). Como muchas otras dioxigenasas, dependen de niveles adecuados de α -KG para varios procesos celulares²². Las alteraciones en las funciones de IDH1/2 interfieren con los mecanismos de desintoxicación, causando así daño en el ADN e inestabilidad del genoma²³.

B. Mutaciones de IDH1 e IDH2

Las mutaciones de *IDH1* e *IDH2* han sido descritas en tumores como los gliomas, colangiocarcinoma y LMA. En la LMA, el acúmulo de α -KG acaba ocasionando cambios epigenéticos que derivan en un arresto celular y un desequilibrio en los mecanismos de supervivencia/apoptosis. La incidencia de mutaciones de *IDH* en LMA se estima entre un 6%-10% para *IDH1* y en torno al 12% para *IDH2*. Los pacientes con mutaciones en *IDH*, tienden a

Figura 2. Función de IDH_{wt} e IDH_{mut} ²¹



ser de edad avanzada (mediana de edad 67 años), presentan cifra elevada de plaquetas y neutropenia severa en el momento del diagnóstico²⁴. La mayoría de estas LMA presentan un cariotipo normal y se clasifican en las categorías de riesgo pronóstico intermedio²⁵. Biológicamente, las mutaciones de IDH1/2 son predominantemente somáticas y raramente de línea germinal. Suelen expresarse de una forma mutuamente excluyente en la mayoría de los casos, y en un espectro tumoral muy restringido. Las mutaciones de IDH generalmente representan cambios genómicos tempranos (eventos en el desarrollo y la progresión de la enfermedad), por lo que están presentes en el clon dominante y permanecen relativamente estable a lo largo del curso de la enfermedad²⁶. También se conoce, que las mutaciones en los genes IDH, especialmente en IDH2, son parte de la hematopoyesis clonal relacionada con la edad de potencial indeterminado y pueden observarse también en la citopenia clonal de significado incierto (CCSI). Malcovati *et al*²⁷. demostraron que la presencia de mutaciones de IDH es un factor de riesgo para desarrollar neoplasia maligna mieloide cuando se presenta en asociación con *TET2*, *ASXL1* o *DNMT3A* como parte de CCSI.

Los inhibidores de las enzimas mutadas de IDH son capaces de disminuir el nivel total de R-2-hidroxiglutarato, reduciendo la hipermetilación aberrante de histonas e induciendo diferenciación celular. Por este motivo son una buena diana terapéutica en la LMA²⁸. El desarrollo clínico de las drogas inhibidoras de IDH1 y de IDH2 ha sido de los más

veloces que hemos visto en LMA.

A continuación, describiremos el tratamiento de los pacientes afectados de LMA con mutación de IDH1/2 en diferentes escenarios con los fármacos aprobados o en desarrollo.

C. Tratamiento LMA IDH mutada

En este apartado se detalla el desarrollo clínico y las aprobaciones de ivosidenib (inhibidor de IDH1) e enasidenib (inhibidor de IDH2) por las agencias reguladoras del medicamento.

a. Paciente *unfit* primera línea

Es en este escenario (paciente no tributario de tratamiento intensivo con diagnóstico de LMA IDH1 mutada) en el que se han publicado los resultados más prometedores en cuanto a SG y SLE en los últimos años. Los ensayos clínicos fase 1, en pacientes con mutación *IDH1* e *IDH2*, a los que se les administraba ivosidenib o enasidenib en monoterapia, en situación de R/R o bien en primera línea en pacientes no tributarios de tratamiento intensivo, fueron realmente muy esperanzadores, con medianas de SG que superaban los 19 meses^{29,30}. Estos resultados tan favorables, permitieron que la FDA aprobase ambos fármacos para el tratamiento en monoterapia de aquellos pacientes en situación de R/R o bien, en primera línea, no tributarios de tratamiento intensivo^{31,32}.

Basado en estos resultados, se diseñaron los respectivos ensayos clínicos fase 2/3 en primera línea, donde se compara la asociación de azacitidina con el inhibidor de IDH frente a azacitidina en monoterapia.

El ensayo clínico AG221-AML-005 es un fase 1b/2 con enasidenib y azacitidina frente a azacitidina en monoterapia (randomización 2:1 en el fase 2) en pacientes con LMA IDH2 mutada. El análisis de los resultados ha demostrado superioridad en respuestas globales 74% frente a 36% ($P=0,0003$) pero sin mejorar la SG, posiblemente porque muchos de estos pacientes se rescataban con otras terapias en el momento de la recaída. La combinación de los fármacos fue segura y bien tolerada por los pacientes. En cuanto a los ensayos avanzados con ivosidenib, recientemente se han publicado los resultados del estudio AGILE. Se trata de un ensayo clínico fase 3 donde se incluyeron 146 pacientes diagnosticados de LMA con mutación de *IDH1* que no hubieran recibido tratamiento previamente y no fueran tributarios de tratamiento intensivo. Los pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir azacitidina con ivosidenib frente a azacitidina con placebo. Con una mediana de seguimiento de 12.4 meses, tanto la SLE al año como la mediana de SG han sido superiores en la rama experimental frente a la rama control (SLE al año del 37% y mediana de SG de 24.0 meses con ivosidenib, frente a 12% y 7.9 meses con placebo). En cuanto a acontecimientos adversos, destacar³³ que hubo menos neutropenias febriles e infecciones en la rama con ivosidenib, y menos incidencia de sangrado en la rama de placebo. El porcentaje de síndrome de diferenciación fue del 14% frente al 8%, sin diferencias estadísticamente significativas³⁴. Estos resultados tan favorables han dado la aprobación del fármaco por la FDA en la LMA *de novo* con mutación de *IDH1* en paciente no tributario de tratamiento intensivo y, posiblemente, además cambie también estándar terapéutico de estos pacientes en los próximos años.

b. Paciente *fit* primera línea

Como es esperable, ya existen estudios que combinan los inhibidores de IDH con quimioterapia de inducción y consolidación. Los ensayos fase 1 ya publicados, concluyen que las combinaciones son seguras y efectivas³⁵. Al combinar los inhibidores con quimioterapia, el porcentaje de síndrome de diferenciación es menor que cuando se administran

en monoterapia o en asociación con azacitidina.

En la actualidad, el grupo HOVON, está desarrollando un ensayo clínico fase 3 (NCT03839771), doble ciego, controlado con placebo, para pacientes jóvenes diagnosticados de LMA o SMD de alto riesgo con mutaciones de *IDH1* e *IDH2*. El tratamiento contempla inducción con daunorubicina y citarabina (1 o 2 ciclos), consolidación con citarabina a dosis altas (1 a 3 ciclos) y AloTPH (a criterio del investigador). En la rama experimental, se añade, tanto en inducción como en consolidación, el inhibidor de *IDH1/2* (ivosidenib/enasidenib) y un mantenimiento de 12 meses post-AloTPH o post-consolidación.

Estos estudios en curso, responderán cuestiones fundamentales como pueden ser el beneficio de la incorporación de los inhibidores en la tasa de RC postinducción, la profundidad de las respuestas pretrasplante, así como el posible papel del mantenimiento para disminuir la tasa de recaídas.

Conclusiones

En los últimos 5 años, gracias al conocimiento de nuevos blancos moleculares en los que realizar terapia dirigida, se ha avanzado en el tratamiento de los pacientes con LMA, incluso cambiando el curso pronóstico de algunas entidades como puede ser la LMA con mutación *DIT* de *FLT3*. Desde el año 2017, hemos incorporado en el tratamiento asistencial en primera línea midostaurina y empezamos a utilizar también inhibidores de *FLT3* de segunda generación en recaída, que ofrecen una alternativa terapéutica e incluso, una terapia puente al trasplante menos tóxica que la quimioterapia intensiva convencional. Por otro lado, ivosidenib ha conseguido triplicar la SG de los pacientes unfit con LMA *IDH1* mutada cuando lo asociamos con azacitidina con un perfil de seguridad muy favorable.

Para concluir, me atrevo a decir que estamos en un momento histórico en el que la medicina de precisión empieza a ser una realidad y estas pequeñas novedades en la terapia dirigida a dianas moleculares en LMA, son sólo el principio de lo que viviremos los próximos años.

Conflictos de interés: La autora declara haber recibido honorarios por parte de la Fundación PETHEMA y Servier por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. También ha participado en actividades formativas de Abbvie, Astellas y Jazz Pharmaceuticals sin recibir honorarios.

Bibliografía

- Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determinations of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5873 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116:354-65.
- Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453-74.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424-47.
- Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140:1345-77.
- Hannum C, Culpepper J, Campbell D, et al. Ligand for FLT3/FLK2 receptor tyrosine kinase regulates growth of haematopoietic stem cells and is encoded by variant RNAs. *Nature* 1994;368:643-8.
- Guilliland GD, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002;100:1532-42
- Perl AE, Pratz WK. Incorporation of FLT3 inhibitors into the treatment regimens for FLT3 mutated acute myeloid leukemia. *Cancer J*. 2022;28:14-20.
- Grunwald MR, Levis MJ. FLT3 inhibitors for acute myeloid leukemia: A review of their efficacy and mechanisms of resistance. *Int J Hematol*. 2013;97:683-94.
- Loschi M, Sammut R, Chiche E, et al. FLT3 tyrosinase kinase inhibitors for the treatment of fit and unfit patients with FLT3-mutated AML: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22:5873.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford B, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017;377:454-64.
- Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2021;35:2539-51.
- Erba H, Montesinos M, Vrhovac R, et al. AML-029 Quizartinib prolonged overall survival (OS) vs placebo plus intensive induction and consolidation therapy followed by single-agent continuation in patients aged 18-75 years with newly diagnosed FLT3-internal tandem duplication positive (FLT3+ITD) acute myeloid leukemia (AML). *Clin Lymphoma Mieloma Leuk*. 2022; Suppl 2:S208-S209.
- Maziarz RTT, Patnaik MM, Scott BL, et al. Radius: a phase 2 randomized trial investigating standard of care ± midostaurin after allogeneic stem cell transplant in FLT3-ITD-Mutated AML. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1180-9.
- Burchert A, Bug G, Fritz LV, et al. Sorafenib maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia with FLT3-internal tandem duplication mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol*. 2020;38:2993-3002.
- Minden MD, Rowe JM, Gyan Emmanuel, et al. A phase 2, multicenter, randomized, double-blind trial of maintenance therapy with FLT3 inhibitor gilteritinib (ASP2215) in patients with FLT3/ITD AML (GOSSAMER study). *Cancer Res*. 2022;82(12_Supplement): CT537.
- Pulte ED, Norsworthy KJ, Wang Y, et al. FDA approval summary: Gilteritinib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia with FLT3 mutation. *Clin Cancer Res*. 2021;21:3515-21.
- Perl AE, JE Martinelli, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381-1728-40.
- Perl AE, Larson RA, Podolsev NA, et al. Follow-up of the patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022;139:3366-75.
- Cortés JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukemia (QuANTUM-R): a multicenter, randomized, controlled, open-label,

- phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:984-97.
20. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut+ AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood.* 2022. doi: 10.1182/blood.2021014586.
 21. Dang L, Yen K, Attar EC. IDH mutations in cancer and progress toward development of targeted therapeutics. *Ann Oncol.* 2016;27:599-608.
 22. Molenaar RJ, Radivoyevitch T, Maciejewski JP, et al. The driver and passenger effects of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in oncogenesis and survival prolongation. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1846:326-41.
 23. Yang H, Ye D, Guan KL, Xiong Y. IDH1 and IDH2 mutations in tumorigenesis: mechanistic insights and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2012;18:5562-71.
 24. Montalban-Bravo G, DiNardo CD. The role of IDH mutations in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2018;14:979-93.
 25. Aref S, Kamel Areida el S, Abdel Aal MF, et al. Prevalence and clinical effect of IDH1 and IDH2 mutations among cytogenetically normal acute myeloid leukemia patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:550-5.
 26. Molenaar RJ, Thota S, Nagata Y, et al. Clinical and biological implications of ancestral and non-ancestral IDH1 and IDH2 mutations in myeloid neoplasms. *Leukemia.* 2015;29:2134-42.
 27. Malcovati L, Gallì A, Travaglino E, et al. Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia. *Blood* 2017;129:3371-8.
 28. Nasserredine S, Lap DJ, Haroun F, et al. The role of mutant IDH1 and IDH2 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia. *Ann. Hematol.* 2017;96:1983-91.
 29. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130:722-31.
 30. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable remission with Ivosidenib in IDH-1mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378:2386-98.
 31. Norsworthy KJ, Luo L, Hsu V, et al. FDA Approval summary: Ivosidenib for relapsed or refractory acute myeloid leukemia with an isocitrate dehydrogenase-1 mutation. *Clin Cancer Res.* 2019;25:3205-09.
 32. Davis JR, Benjamin DJ, Jonas BA, et al. New and emerging therapies for acute myeloid leukaemia. *J Invest Med.* 2018;66:1088-95.
 33. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:1597-608.
 34. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH-1 mutated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2022;386:1519-31.
 35. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, et al. Ivosidenib or enasidenib combine with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed: a phase 1 study. *Blood.* 2021;137:1792-803.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.