



Novedosos avances en la terapéutica de la leucemia mieloide aguda no promielocítica

Yamilé Quintero Sierra¹
Yusleidy Concepción Fernández¹
Carlos Hernández Padrón¹
Adrián Romero González¹
Ivis Macías Pérez¹

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, yquinteros@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, yconcepcionf@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, chdezp@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, aromerog@infomed.sld.cu

¹ Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba, ivismacia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los avances recientes en la biología de la leucemia mieloide aguda y el desarrollo de fármacos han transformado el panorama terapéutico de la enfermedad. Al aprovechar los conocimientos de la patogénesis molecular de la entidad, el tratamiento se extiende más allá de los agentes citotóxicos convencionales para incluir terapias dirigidas, con múltiples modalidades novedosas bajo investigación.

Objetivos: Describir las terapias seleccionadas para la leucemia mieloide aguda y los nuevos enfoques de investigación en recaída/refractarios.

Método: Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura a través de bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google Académico. Se utilizaron como referencia artículos publicados principalmente en los últimos cinco años.

Análisis y síntesis de la información: Se describen las aprobaciones recientes de medicamentos que han centrado la atención en poblaciones de pacientes para quienes se podrían implementar terapias más nuevas. Se considera la evaluación del estado físico del paciente, porque las decisiones terapéuticas dependen de si la quimioterapia intensiva es o no adecuada para el mismo y brindamos una descripción general de los agentes emergentes que se están investigando en el contexto de recaídas/refractarios.

Conclusiones: El panorama terapéutico en la leucemia mieloide aguda está evolucionando rápidamente, y estamos en una era de un enfoque dirigido a la integración de las características biológicas de la enfermedad, individual del paciente, del nivel de aptitud para un enfoque de tratamiento intensivo con una mirada a obtener mejores resultados.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda; quimioterapia intensiva; terapias dirigidas.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia maligna hematopoyética biológicamente heterogénea, con una mediana de edad al diagnóstico de 66 años. Los estudios basados en la población han descrito tasas de supervivencia a los 5 años inferiores al 10% para pacientes mayores de 60 años mientras que la supervivencia se acerca al 50% para las personas más jóvenes.⁽¹⁾

Los factores relacionados con la edad, y comorbilidades, probablemente se cruzan con los factores de riesgo biológicos. Es alentador que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos (EU) haya otorgado 10 nuevas aprobaciones para terapias en la LMA tanto en el contexto inicial como recaída y refractario (R/R).⁽¹⁾ Varios de los nuevos agentes fueron aprobados para su uso en subconjuntos clínicos o biológicos específicos, incluso entre pacientes considerados no elegibles para quimioterapia de inducción intensiva estándar.⁽¹⁾

Los factores que influyen en la elección del tratamiento intensivo o no, están relacionados con la evaluación del estado funcional del paciente, un estado de desempeño deficiente se asocia con un mayor riesgo de mortalidad temprana con la inducción intensiva, especialmente en adultos mayores.⁽²⁾

Los factores relacionados con la enfermedad constituyen factores de riesgo biológicos que pueden predecir los resultados con quimioterapia intensiva, los cariotipos de alto riesgo, anomalías y perfiles mutacionales, según lo definido en las guías de estratificación de riesgo genético del Grupo Europeo de Leucemias, otro importante predictor del resultado del tratamiento que son más prevalentes en adultos mayores incluyen una LMA que evoluciona del antecedente de neoplasia mieloide crónico y relacionada con el tratamiento.^(3, 4)

El objetivo del trabajo es describir el novedoso arsenal terapéutico para la elección de terapias intensivas o menos intensivas para los pacientes adultos con LMA con enfoques quimioterapéuticos intensivos o no y los nuevos enfoques de investigación en el ajuste R/R.

MÉTODO

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura a través de bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google Académico. Se utilizaron como referencia artículos publicados principalmente en los últimos cinco años, en los idiomas inglés y español. Los descriptores utilizados fueron: leucemia mieloide aguda, quimioterapia intensiva y terapias dirigidas.

DESARROLLO

Enfoques y dianas terapéuticas

CPX-351 (Vyxeos): formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina en una proporción molar fija de 5:1 que está diseñada para permitir una administración más eficaz a la célula maligna y al mismo tiempo evitar enfermedades cardíacas y de otro tipo de tejido no hematopoyético, mejorando la eficacia y reduciendo la toxicidad. Fue aprobada en el 2017 por la FDA y en el 2018 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de adultos mayores o igual a 18 años con LMA de reciente diagnóstico o en LMA relacionada con cambios mielodisplásticos aptos para quimioterapia intensiva. En un

estudio aleatorizado fase III se utilizó CPX-351 contra quimioterapia 3+7 para LMA secundaria en pacientes entre 60-75 años; los resultados favorecieron a la formulación en cuanto a mediana de supervivencia global (SG), tasas de respuesta completa (RC) y menor mortalidad a los 60 días, aunque los eventos adversos graves fueron iguales en ambos grupos y la recuperación de la aplasia fue mayor en los que utilizaron CPX-351. ⁽⁵⁾ Está en investigación la combinación de CXP-351 con terapias dirigidas, inhibidores de la tirosinquinasa (ITK) y venetoclax estudio fase Ib (NCTNCT04075747) que se está realizando en EU. ⁽⁶⁾

Inhibidores de TK: midostaurina: primer ITK oral aprobado, basado en los resultados positivos del ensayo clínico fase III (RATIFY) en combinación con quimioterapia intensiva 3+7 y en consolidación con altas dosis de citarabina para pacientes adultos sin restricción de la edad con mutación de FLT3 de reciente diagnóstico y mantenimiento de 1 año, con una SG 74 meses y resultados independientes al estado mutacional del FLT3, más favorecidos si el paciente realizaba TPH alogénico, lo cual pudiera reducir la enfermedad mínima residual (EMR); finalizado el estudio la FDA no aprobó la terapia de mantenimiento, pero la EMA sí lo incluyó en sus protocolos y aprobó el mantenimiento hasta la recaída. ⁽⁷⁾ La combinación favorece a los pacientes jóvenes con una proporción alélica baja de FLT3/ITD y una mutación NPM1 concomitante que son EMR negativos después de la quimioterapia de inducción pues estos pudieran ser candidatos a la consolidación con altas dosis de citarabina en combinación con midostaurina seguido de mantenimiento con ella, que realizar un TPH alogénico con los riesgos que implica. ⁽⁸⁾

Sorafenib: ITK de 1era generación se utilizó en un estudio randomizado SORAML 3+7 contra placebo, en pacientes menores de 60 años de nuevo diagnóstico, en tratamiento de inducción 3+7 y consolidación+sorafenib, se mejoró la SG 21 contra 9 meses. ⁽⁹⁾ También se evalúa la combinación de sorafenib+azacitidina en pacientes no tributarios a tratamiento intensivo. ⁽¹⁰⁾

Quizartinib, crenolanib y gilteritinib: ITK de segunda generación con mayor selectividad al FLT3 con o sin quimioterapia intensiva están en evaluación clínica. ⁽¹⁰⁻¹²⁾ El gilteritinib es altamente selectivo y potente con actividad contra mutaciones ITD y TKD, el ensayo abierto de fase I/II Chrysalis mostró respuestas prolongadas en pacientes con FLT3 y LMA muy tratadas, R/R al combinarlos con quimioterapia intensiva o de baja intensidad, por lo que la FDA y la EMA la aprobaron actualmente para los pacientes con LMA con mutaciones del FLT3 en R/R. ⁽¹³⁾ Otros estudios incluyen gilteritinib combinado con azacitidina contra azacitidina monoterapia en LMA de reciente diagnóstico (NCT02752035), ⁽¹⁴⁾ y otro ensayo de gilteritinib en combinación con terapia de inducción y consolidación en pacientes con LMA reciente diagnóstico (NCT02236013). ⁽¹⁰⁾

Inhibidores de la isocitrato deshidrogenasa 1/2 (IDH1/2): las mutaciones de IDH1/2 están presentes del 8-15% de los pacientes con LMA asociados a un cariotipo normal. ⁽¹⁰⁾

Ivosidenib inhibidor de la IDH1 aprobado para la LMA R/R con mutación IDH, tiene una tasa de RC del 40%, con una mediana de SG de 9 meses, ⁽¹⁵⁾ las mutaciones en las vías de señalización activadas como RAS, PTPN11 y FLT3 se asociaron con la resistencia al tratamiento ⁽¹⁵⁾

Enasidenib inhibidor selectivo de la IDH2 en los pacientes con IDH2 mutado, aprobada por la FDA en el 2017 para el tratamiento de la LMA R/R por estudios de dosis escalada concluyendo 100mg diarios 1 vez al día hasta la progresión de la enfermedad, la EMA lo aprobó pero posteriormente lo retiró aunque mantiene el uso compasivo de la misma. ⁽¹⁰⁾ Actualmente en curso un estudio multicentrico fase III (IDHENTIFY) que evalúa la seguridad y la eficacia de enasidenib en comparación con tratamiento convencional en pacientes mayor o igual a 60 años con LMA R/R y mutaciones de IDH2 después del tratamiento de 2da y 3era línea. ⁽¹⁶⁾

Venetoclax inhibidor del BCL2: el bcl2 es el regulador de la apoptosis mitocondrial, juega un papel fundamental en la supervivencia de la célula leucémica, aprobado para los pacientes no candidatos a tratamiento intensivo y factores pronósticos adversos. Se ha combinado con decitabina, 5azacitidina, y bajas dosis de citosar. En los pacientes con mutación del NPM1, IDH1/IDH2 se ha prolongado el índice de RC (67% iRC).⁽¹⁷⁾

Azacitidina oral (CC-486) agente hipometilante (formulación oral), no es equivalente a la 5azacitidina. Tiene mejor eficacia en pacientes resistentes a 5azacitidina, aprobado por FDA en el 2020/EMA 2021 para pacientes en RC, que no pueden recibir tratamiento intensivo de consolidación y mantenimiento. Un estudio donde se utilizó CC-486 contra placebo la mediana de SG fue de 24.7 contra 14.8 meses ($P < 0.001$).⁽¹⁸⁾

Glasdegib: inhibidor selectivo de una molécula pequeña que se une al receptor, regulando así la vía de Hedgehog que desempeña funciones de señalización críticas en la embriogénesis y el mantenimiento de las células madre.⁽¹⁹⁾ En un estudio fase II, los pacientes mayores que no eran elegibles para quimioterapia intensiva o que tenían síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo tuvieron una SG mejor cuando se les trató con bajas dosis de citosar en combinación con glasdegib 100 mg diarios en comparación con bajas dosis de citosar solo, SG 8,8 contra 4,9 meses con una supervivencia de un año del 59,8% frente al 38,2% respectivamente.⁽¹⁹⁾

Terapia diana dirigida al sistema inmune: los anticuerpos droga conjugados (ADC) como gemtuzumab ozogamicina (GO) antiCD33 conjugado con un antibiótico citotóxico (caliqueamicina), inicialmente aprobado por la FDA en un estudio fase II para paciente mayores o igual de 60 años con LMA CD33+ en 1era recaída no aptos para tratamiento intensivo,⁽²⁰⁾ retirada del mercado porque en el ensayo SWOG de fase III comparó la quimioterapia intensiva 3 +7 con o sin GO en pacientes menores de 60 años mostró un aumento de la mortalidad temprana para quienes utilizaron GO,⁽²¹⁾ en el 2017 ser nuevamente aprobado por la FDA y EMA en el 2018 después de la realización de 3 ensayos aleatorizados donde se adicionaba el GO en pacientes con citogenética favorable y de riesgo intermedio mejorando la SG sin aumento de la mortalidad temprana,⁽²²⁾ y un metanálisis de 5 ensayos con más de 3000 pacientes con LMA al alzar para recibir GO junto a quimioterapia intensiva se redujo el riesgo de recaída ($P=0.0001$) y mejoró la SG ($p=0.01$) con dosis específicas y en 1era inducción, actualmente es un componente estándar de la terapia en pacientes con presencia del gen CBF-AML;t(8;21)(q22;q22)/inv(16)(p13q22)t(16;16)(p13;q22).^(23, 24)

Otro ADC son los antiCLL1, el CLL1 se presenta en la superficie de las células mieloides comprometidas, pero está ausente en las células progenitoras hematopoyéticas normales, esto sugiere que si bien se espera que un ADC antiCLL1 cause mielosupresión inicial tiene el potencial de ahorrar plaquetas, linfocitos y acelerar la recuperación de células mieloides en comparación con ADC antiCD33.⁽²⁵⁾

Los anticuerpos bioespecíficos son tratamientos que aprovechan al sistema inmune adaptativo o innatos ejemplo el antiCD3/antiCD123 como el flotetuzumab que es un inhibidor de la reorientación de doble afinidad^(26, 27) o el cusatuzumab anticuerpo antiCD70 en combinación con azacitidina ha mostrado resultados prometedores en LMA R/R con tasas de RC del 30% y en pacientes mayores con LMA de reciente diagnóstico del 83%.⁽²⁸⁾

Más reciente la combinación de azacitidina y magrolimab un inhibidor del punto de control inmunitario de macrófagos CD47,⁽²⁹⁾ mostró tasas de respuestas muy altas en pacientes con SMD con SG de 91% y una tasa de RC de 42% incluidas respuestas altas en pacientes con SMD con mutación de la p53 con tasa de RC del 75% con una mediana de seguimiento de 8.8 meses.⁽³⁰⁾

Inhibidores de menina: translocaciones cromosómicas que involucran la histona lisina metiltransferasa, KMT2A, ubicada en el cromosoma 11q23 y conocida como leucemia de linaje mixto, se encuentran entre el 5-10% de los adultos con LMA. Estos reordenamientos se caracterizan por aumento en la expresión de genes homeobox (HOX) y cofactores como MEIS1, que son fundamentales para mantener la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas.

⁽³¹⁾ El gen de la neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN1) codifica una proteína de andamiaje, menina, que se une a KMT2A y es fundamental para su función. Los inhibidores de molécula pequeña que interrumpen la interacción menina-KMT2A se encuentran en estudios clínicos de fase temprana (NCT04067336, NCT04065399) en LMA con reordenamiento en KMT2A y mutación en NPM1. ⁽³²⁾

Terapias de CART: el éxito de la ingeniería genética de las células T en las neoplasias malignas linfoides no se ha trasladado fácilmente a la LMA. Los ensayos clínicos de células CART en LMA están evaluando antígenos específicos de linaje, como CD33, CD123 y CLL1. Dado que este enfoque corre el riesgo de una mielosupresión de larga duración resultante del efecto de las células CART en las células hematopoyéticas normales, la mayoría de los estudios están evaluando la terapia de células CART como puente para el trasplante, eliminando teóricamente la EMR. ⁽³³⁾

CONCLUSIONES

El panorama terapéutico en la leucemia mieloide aguda está evolucionando rápidamente, y estamos en una era de un enfoque dirigido a la integración de las características biológicas de la enfermedad, individual del paciente, del nivel de aptitud para un enfoque de tratamiento intensivo con una mirada a obtener mejores resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmadmehrabi K, Haque AR, Aleem A, Griffiths EA, Roloff GW. Terapias dirigidas para el panorama molecular en evolución de la leucemia mieloide aguda. *Cánceres* (Basilea). 2021;13:4646.
2. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, et al. Definición basada en el consenso de incapacidad para la quimioterapia intensiva y no intensiva en la leucemia mieloide aguda: un proyecto del grupo SIE, SIES y GITMO sobre una nueva herramienta para la toma de decisiones terapéuticas. *Leukemia*. 2013;27(5):997-9.
3. Döhner H, Estey E, Grmiwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international panel. *Blood*. 2017;129(4): 424-47
4. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, García JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617-29.
5. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventionalcytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosedsecondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684–92.
6. Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2022;196(2):316-28.
7. Larson RA, Mandrekar SJ, Huebner LJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, et al. Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance

- CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia*. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01179-4>.
8. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood*. 2019;133(8):840–51.
 9. Röllig C, Serve H, Noppeney R, Hanún M, Krug U, Baldus CD, et al. Sorafenib or placebo in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia: long-term follow-up of the randomized controlled SORAML trial. *Leukemia*. 2021;35:2517-25.
 10. Roloff GW, Odenike O, Bajel A, Wei AH, Foley N, Uy GL. Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1-16.
 11. Cortes JE, Kantarjian H, Foran JM, Ghirdaladze D, Zodelava M, Borthakur G, et al. Phase I study of quizartinib administered daily to patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia irrespective of FMS-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication status. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3681-7.
 12. Wang ES, Stone RM, Tallman MS, Walter RB, Eckardt JR, Collins R. Crenolanib, a type I FLT3 TKI, can be safely combined with cytarabine and anthracycline induction chemotherapy and results in high response rates in patients with newly diagnosed FLT3 mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;128(22):1071.
 13. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728–40.
 14. Wang ES, Montesinos P, Minden MD, Lee JH, Heuser M, Naoe T, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed FLT3mut+AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood*. 2022;140(17):1845-57.
 15. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-98.
 16. DiNardo CD, Montesinos P, Schuh AC, Papayannidis C, Vyas P, Wei AH, et al. Outcomes for Patients with Late-Stage Mutant-IDH2 (mIDH2) Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML) Treated with Enasidenib Vs Other Lower-Intensity Therapies in the Randomized, Phase 3 IDHENTIFY Trial. *Blood*. 2021;138(suppl 1):1243.
 17. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-29.
 18. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526-37.
 19. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2019;33(2):379-89.
 20. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):369-77.

21. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):986-96.
22. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* 2019;104:113-9.
23. Schlenk RF, Paschka P, Krzykalla J, Weber D, Kapp-Schwoerer S, Gaidzik VI, et al. Gemtuzumab Ozogamicin in NPM-1 mutated acute myeloid leukemia: early results from the prospective randomized AMLSG 09-09 phase III study. *J Clin Oncol.* 2020;38:623-32.
24. Walter RB, Appelbaum FR, Estey EH, Bernstein ID. Acute myeloid leukemia stem cells and CD33-targeted immunotherapy. *Blood.* 2012;119(26):6198-208.
25. van Rhenen A, van Dongen GA, Kelder A, Rombouts EJ, Fellet N, Moshaver B, et al. The novel AML stem cell associated antigen CLL-1 aids in discrimination between normal and leukemic stem cells. *Blood.* 2007;110(7):2659-66.
26. Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, Guzman ML, Howard DS, Pettigrew AL, et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia.* 2000;14(10):1777-84.
27. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, Sayre PH, Wieduwilt MJ, Advani AS, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2021;137(6):751-62.
28. Riether C, Pabst T, Höpner S, Bacher U, Hinterbrandner M, Banz Y, et al. Targeting CD70 with cusatuzumab eliminates acute myeloid leukemia stem cells in patients treated with hypomethylating agents. *Nat Med.* 2020;26(9):1459-67.
29. Sallman DA, Asch AS, Kambhampati S, Al Malki M, Zeidner J. El Magrolimab, el primer anticuerpo anti-CD47 de su clase, combinado con azacitidina, se tolera bien y eficaz en pacientes con AML: resultados de la fase 1b. Presentado en: 62.^a reunión y exposición anual de ASH. Virtual; 2020. Resumen 330.
30. Daver N, Al Malki M, Asch A, Lee D, Kambhampati S, Donnellan W, et al. The first-in-class ANTI-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine is well-tolerated and effective in AML patients: phase 1B results. *EHA Library.* Daver N. 06/12/2020; 294964; S144.
31. Mullighan CG, Kennedy A, Zhou X, Radtke I, Phillips LA, Shurtleff SA, et al. Pediatric acute myeloid leukemia with NPM1 mutations is characterized by a gene expression profile with dysregulated HOX gene expression distinct from MLL-rearranged leukemias. *Leukemia.* 2007;21(9):2000-9.
32. Wang SE, Altman JK, Pettit K, DeBotton S, Walter R, Fenaux P, et al. Preliminary Data on a Phase 1/2A First in Human Study of the Menin-KMT2A (MLL) Inhibitor KO-539 in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2020;136(suppl 1):7-8.
33. Liu F, Cao Y, Pinz K, Ma y, Wada M, Chen K, et al. First-in-Human CLL1-CD33 Compound CAR T Cell Therapy Induces Complete Remission in Patients with Refractory Acute Myeloid Leukemia: Update on Phase 1 Clinical Trial. *Blood.* 2018;132(suplemento 1):901.