

## **Subproject 23: Preemptive adoptive immunotherapy with donor T lymphocytes in high-risk AML patients undergoing bone marrow transplantation**

**Principal Investigador:** *Belinda Pinto Simões*

### **Introduction**

The acute myeloid leukemia (AML) is the most prevalent adult leukemia comprising about 80% of the cases in this group. The average age of diagnosis is 67 years and disease is very heterogeneous. The incidence in the United States and Europe remains between 3-5 cases per 100,000 inhabitants. There is a higher prevalence than males, at a ratio of 5:3. In 2008, the World Health Organization published the most current prognostic classification that considers the phenotypic, cytogenetic and molecular biological aspects of the hematological neoplasms. This same classification was tested in a cohort made by European LeukemiaNet where treatment was risk-adapted. According to the prognostic classification, high-risk AML patients are candidates for allogeneic bone marrow transplantation. The high-risk patients are:

- AML with FLT3;
- AML  $inv(3)(q21;q26.2)$  or  $t(3;3)(q21;q26.2)$  – RPN1-EVI1;
- AML  $t(6;9)(p23;q34)$  – DEK-NUP214; LMA  $(v;11)(v;q23)$  – MLL rearrangement;
- AML -5 ou  $del(5q)$ ; LMA -7; AML with complex karyotype; AML with myelodysplasia related changes; AML secondary to therapy and panmyelose; AML with primary induction failure and AML with disease progression.

The Brazilian AML treatment protocol (IC-AML) aims to standardize the treatment of patients with low risk and intermediate risk, but does not include treatment of high-risk patients. BMT despite being considered the treatment of choice in this situation still has a high recurrence rate. The preemptive use of adoptive therapy aiming at reducing relapse rates has already been used successfully. The strategy presents the risk of GVHD development.

### **Objective**

To compare the preemptive strategy of donor T lymphocytes infusions of in patients with high-risk AML after BMT with a group of patients without intervention.

### **Activity**

1. *To finalizing of the project and sending to the research ethics committee;*
2. *To include patients in the study;*
3. *To analyze the results;*
4. *To perform statistical analysis.*

### Implementation schedule related to six-year project:

Metas	Semestres											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	■											
2		■	■	■	■	■	■	■				
3								■	■			
4										■		

### Resacrhers

Eduardo Magalhães Rego

Hans-Jochem Kolb

Maria Carolina de Oliveira Rodrigues

### References

Yamamoto JF et al. 2008. Cancer Causes Control

Siegel R et al. 2013. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin .

Boglarka G et al.2010. J Clin Oncol

Sant M et al. 2010. Blood

Dores GM et al. 2012. Blood.

Smith A et al. 2011. Br J Cancer

Siegel R et al. 2012. Cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin .

Bornhauser et al. 2011. J Clin Oncol

Walter et al. 2013. Blood

Campana et al. 2013. Br J Haematology

Pérez-Simon et al. 2002. Leukemia

Pfeiffer et al. 2013. Stem Cell Transplantation

Gyurkocza et al. 2010. J Clin Oncol

Guo et al. 2012. J Clin Oncol

Schmid et al. 2012. Bone Marrow Transplantation

Kolb et al. 2008. Blood

## **Subprojeto 23:** Imunoterapia adotiva com linfócitos T do doador preemptiva pós TMO em LMA de alto risco

**Coordenador:** *Belinda Simões*

### **Introdução**

A LMA é a leucemia mais prevalente em adultos compreendendo cerca de 80% dos casos neste grupo. A média de idade do diagnóstico é de 67 anos. Nos Estados Unidos e na Europa a incidência se mantém entre 3-5 casos a cada 100.000 habitantes. Há uma maior prevalência do sexo masculino, na proporção de 5: 3.

Esta doença é heterogênea e em 2008 foi publicada pela OMS, uma classificação prognóstica mais atual que considera os aspectos fenotípicos, citogenéticos e de biologia molecular. Esta mesma classificação foi testada em uma coorte feita pela European LeukemiaNet em que o tratamento foi risco-adaptado, conforme a classificação prognóstica pacientes de alto risco são candidatos a transplante alogênico de MO em primeira remissão. São considerados pacientes de alto risco :

- Leucemia mielóide aguda com mutação FLT3
- LMA inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) – RPN1-EVI1;
- LMA t(6;9)(p23;q34) – DEK-NUP214; LMA (v;11)(v;q23) – rearranjo MLL
- LMA -5 ou del(5q); LMA -7; LMA com cariótipo complexo; LMA com alterações relacionadas a mielodisplasia, LMA secundária à terapia e panmielose aguda, LMA com falha primária de indução e LMA com doença em progressão.

O protocolo brasileiro de tratamento de LMA (IC-AML) tem como objetivo uniformizar o tratamento dos pacientes de baixo risco e risco intermediário, mas não contempla tratamento dos pacientes de alto risco. O TMO apesar de ser considerado o tratamento de escolha nesta situação tem ainda um alto índice de recidiva. O uso de terapia adotiva preemptiva com o intuito de reduzir as taxas de recidiva já foi utilizado com sucesso. A estratégia tem como risco o desenvolvimento de DECH sendo por este motivo não isente de risco.

### **Objetivos**

Nosso estudo visa comparar a estratégia preemptiva de infusões de linfócitos T do doador em pacientes com LMA de alto risco pós TMO com um grupo de pacientes sem intervenção.

## Metas

1. Finalização da redação do projeto e envio ao comitê de ética em pesquisa;
2. Inclusão de pacientes no estudo
3. Análise dos resultados
4. Análise estatística

## Cronograma de execução referente a seis anos de projeto

Metas	Semestres											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	■											
2		■	■	■	■	■	■	■				
3								■	■			
4										■		

## Pesquisadores Colaboradores

Eduardo Magalhães Rego

Hans-Jochem Kolb

Maria Carolina de Oliveira Rodrigues

## Referências

Yamamoto JF et al. 2008. Cancer Causes Control

Siegel R et al. 2013. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin .

Boglarka G et al.2010. J Clin Oncol

Sant M et al. 2010. Blood

Dores GM et al. 2012.Blood.

Smith A et al. 2011. Br J Cancer

Siegel R et al. 2012. Cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin .

Bornhauser et al. 2011. J Clin Oncol

Walter et al. 2013. Blood

Campana et al. 2013.Br J Haematology

Pérez-Simon et al. 2002. Leukemia

Pfeiffer et al. 2013. Stem Cell Transplantation

Gyurkocza et al. 2010. J Clin Oncol

Guo et al. 2012. J Clin Oncol

Schmid et al. 2012. Bone Marrow Transplantation

Kolb. 2008. Blood