SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

PROGRAMA DE FORMACIÓN

FEHH
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

Combinaciones quimioterápicas en hemopatías malignas.

Leucemia aguda linfoblástica.

TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN HEMATOLOGÍA: MUCHO QUE APRENDER, MUCHO QUE RECORDAR

ICO
Institut Català d'Oncologia

Albert Oriol
Institut Català d'Oncologia.
Hospital Germans Trias i Pujol

Madrid, 23 de Octubre de 2014

Agentes citostáticos en LLA

- 1940. Mecloretamina ➔ Agentes alquilantes.
- 1945. Antimetabolitos ➔ Aminopterina (metotrexato).

Uno de los primeros ejemplos de diseño racional de medicamentos

The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1948, by the Massachusetts Medical Society

Volume 238 JUNE 3, 1948 Number 23

TEMPORARY REMISSIONS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN PRODUCED BY FOLIC ACID ANTAGONIST, 4-AMINOPTEROYL-GLUTAMIC ACID (AMINOPTERIN)*

SIDNEY FARBER, M.D.,† LOUIS K. DIAMOND, M.D.,‡ ROBERT D. MERCER, M.D.,§
ROBERT F. SYLVESTER, JR., M.D.,¶ AND JAMES A. WOLFF, M.D.||

En 1958 con MTX se consigue la primera curación de un tumor sólido (coriocarcinoma)

Primera generación de fármacos

Metotrexate	1948	Farber S et al.
6-mercaptopurina	1952	Burchenal JH et al.
Prednisona	1956	Hyman CB et al.

Eficacia limitada en monoterapia.
Se demuestra mayor eficacia de combinaciones y tratamientos prolongados.

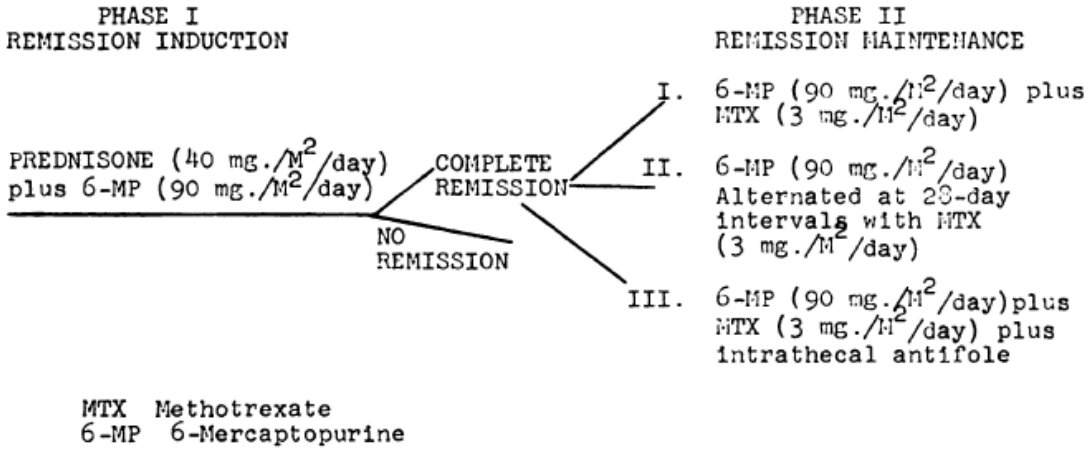


Fig. 1.—Experimental design.

Frei E, et al. Blood 1965;26:642-656.

Fármacos empleados en LLA

Metotrexate	1948	Farber S et al.
6-mercaptopurina	1952	Burchenal JH et al.
Prednisona	1956	Hyman CB et al.
Ciclofosfamida	1963	Mathe G et al.
Vincristina	1966	Karon M et al.
Daunorubicina	1967	Mathé G et al.
L-asparaginasa	1967	Oettgen HF et al. Hill et al.
Citarabina	1969	McElwayn TJ et al.
Etopósido	1975	Jacobs P et al.
Mitoxantrona	1983	Paciucci PA et al.

Combinaciones estándar en LLA

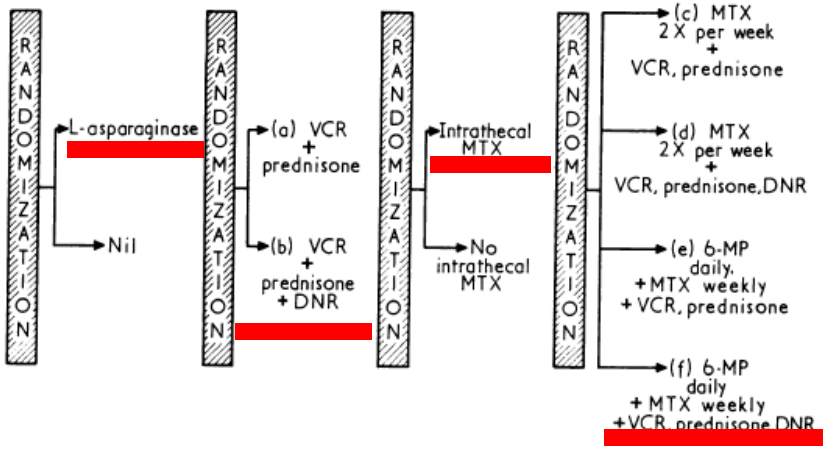


FIG. 1.—*Design for a therapy trial in which 514 children with acute lymphoblastic leukaemia were placed.*

1. Induction phase.* Vincristine 2 mg/m² i.v. weekly together with prednisone 40 mg/m² daily, both given for a minimum of 3 weeks, or if remission has not occurred, for up to 6 weeks.

2. Postremission phase. (a) 6-mercaptopurine 90 mg/m² daily, orally. (b) Methotrexate 15 mg/m², once weekly, orally. During this phase 'inducer' drugs are given as follows. (c) Once a month for 6 months, vincristine 2 mg/m² i.v., and prednisone 40 mg/m² for 7 days.

At the 6th month, and again at the 9th month, 2 weekly doses of vincristine along with a 2-week course of prednisone are given.

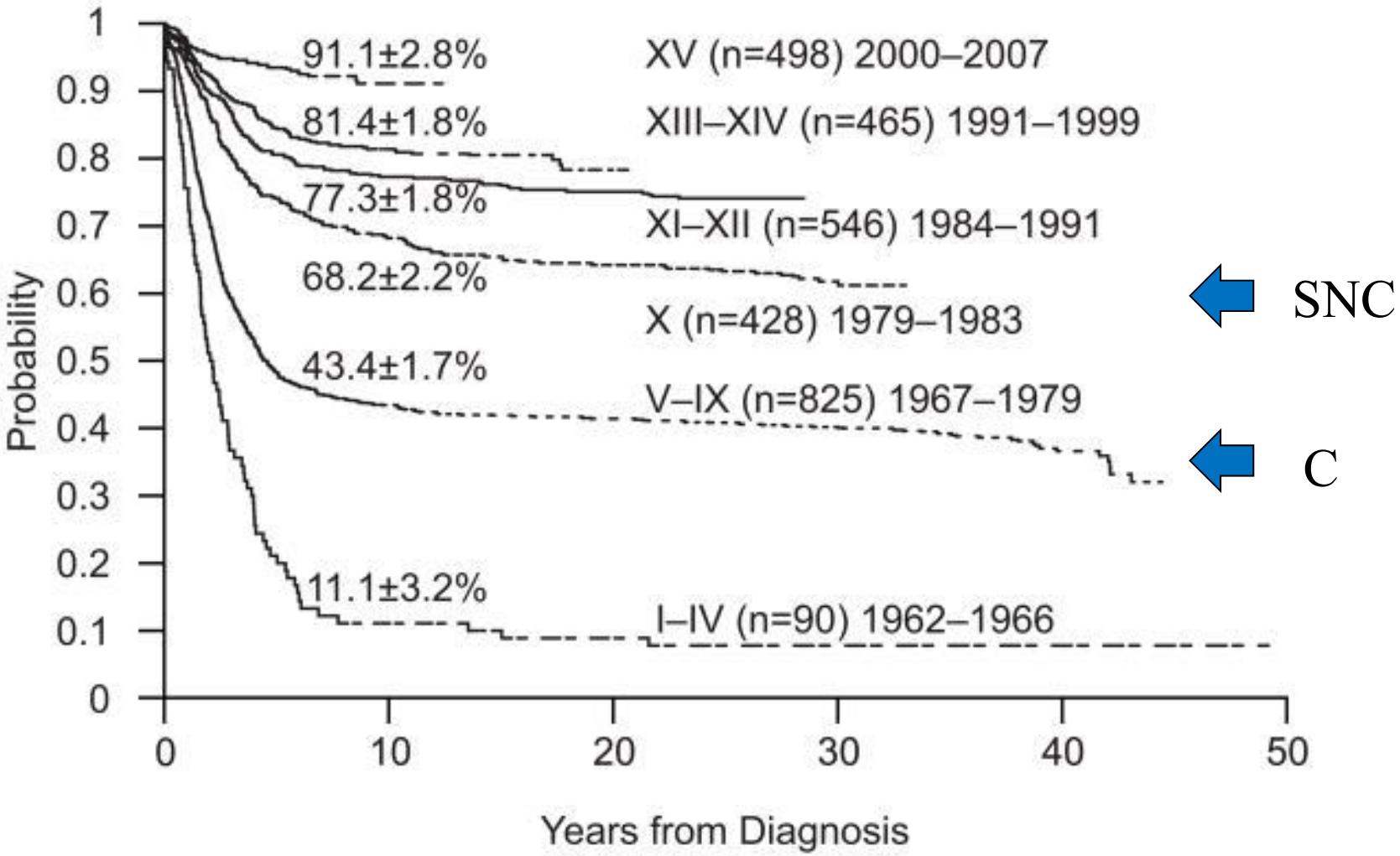
At the 12th month 3 weekly doses of vincristine, plus a 2-week course of prednisone are given, and thereafter this is repeated every 6 months.

3. Prophylactic treatment to CNS. Uncertainty about how this should be carried out and the possible use of radiotherapy have already been voiced in the foregoing text. It is probably wise to give intrathecal methotrexate 12 mg/m² once a week during the initial vincristine induction phase, and to continue thereafter at monthly intervals.

- Inducción ➔ RC
- Consolidación
- Mantenimiento
- Profilaxis SNC

Sinks, LF. Arch Dis Child 1972;47:811-813

Relevancia pronóstica en LLA infantil



Pui CH, Evans WE. Semin Hematol. 2013; 50: 185–196

Claves del tratamiento citostático en LLA

- Inducción
- Consolidación
- Mantenimiento
- Profilaxis de la recaída en SNC

Claves del tratamiento citostático en LLA

- Inducción
  - Fármacos
  - Combinaciones
  - Relevancia pronóstica
- Consolidación
- Mantenimiento
- Profilaxis de la recaída en SNC

Fármacos en inducción a la remisión

Vincristina

- Unión a tubulina (dif de taxanos). Inhibición (dosis bajas) o disrupción (dosis altas) de huso acromático.
- Específicos de fase S.
- Neurotoxicidad, hepatotoxicidad (ajuste dosis si Bb alta), eliminación hepática
- No administrar conjuntamente con L-ASA (24-48 h).

Corticosteroides

- Receptores nucleares ➔ Genes reguladores ➔ Apoptosis en linfocitos.
- Dexa, prednisolona efecto directo. Prednisona conversión hepática a prednisolona.
- Potencia distinta y vida media distinta (pdn 12-36 h, dexa 36-72 h).
- Toxicidad tx corto (<14 dias) y tx exposición prolongada (Cushing, inmunosupresión, osteopenia).

Antraciclinas (daunorubicina)

- Intercalación en DNA: inhibición de topoisomerasa II y toxicidad directa DNA (radicales libres).
- Eliminación hepática y biliar rápida. Metabolitos activos.
- Mielosupresión, mucositis, alopecia. Intensamente vesicante. Cardiotoxicidad dosis dependiente.
- No administrar por misma via que dexametasona o heparina.

Asparaginasa

- Conversión asparagina (AA esencial en linfoblastos) a ácido aspártico y amoníaco.
- Vida media plasmática 8 a 30 horas. Más prolongada (y tóxica) en adultos.
- Toxicidad: hipersensibilidad (inicial o posterior) e inhibición de síntesis proteica (fb, alb, insulina).
- Hiperbilirrubinemia e hipertransaminasemia universal.

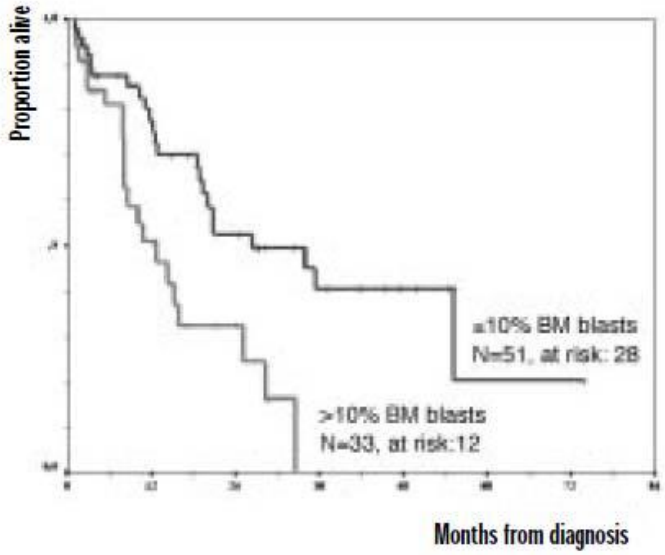
Inducción estándar a la remisión

- Acompañar de profilaxis SNC.
- Prefase PDN + TIT aprox 1 semana.
- PDN contínua prolongada similar a dexa pulsos.
- Dosis de daunorubicina ideal discutida. Ida no superior a dauno (LALA).
- L-Asa importante. Deplección de Asp factor pronóstico para SG.
- Estudios la sustituyen por Ara-C o Cy o la administran en consolidación.
- Adición de Cy podría mejorar resultados en LLA-T

Larson RA, et al CALGB Study 8811. Blood. 1995;85:2025-2037.
Goekbuget N, Hoelzer D. Semin Hematol. 2009;46:64-75.
Thomas X, Fiere D. LALA program. Acute Leukemias.Springer; 2008:144-159.
Linker C, et al. J Clin Oncol. 2002;20:2464-2471.
Takeuchi J, Ket al. JALSGALL93study. Leukemia. 2002;16:1259-1266.
Hallbook H, et al. Br J Haematol. 2002;118:748-754.
Pession A, et al. J Clin Oncol. 2005;28:7161-7167.

Inducción estándar a la remisión

- Remisiones completas en adultos aprox 80-90%.
- Mortalidad en inducción < 10%.
- Resistencia aprox 10%.
  - Aclaramiento de blastos factor pronóstico esencial.
  - Protocolos pediátricos respuesta a pdn x 7 días.
  - Protocolos de adulto blastos en MO a día +14.

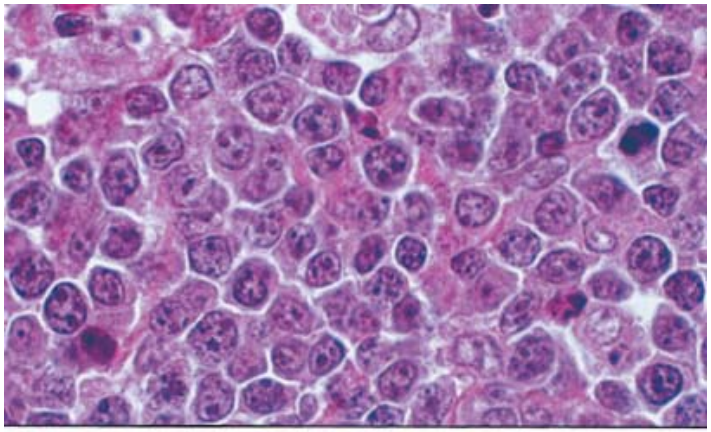


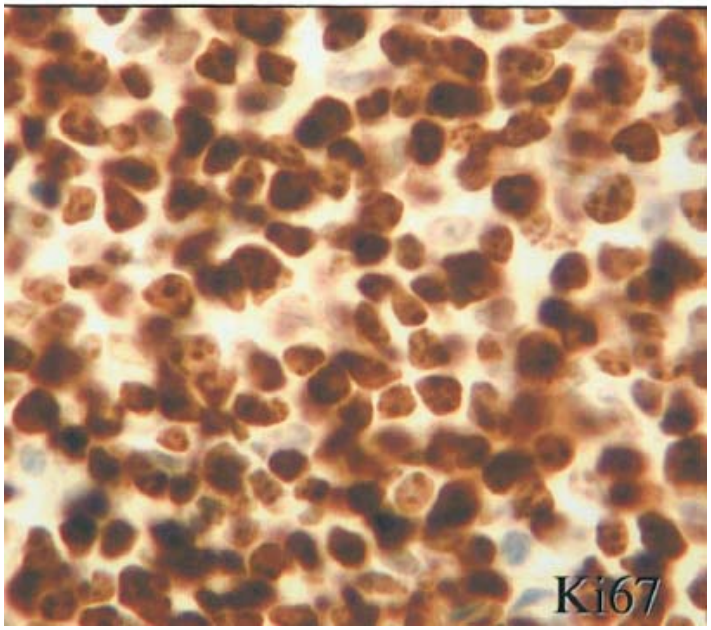
Presencia de enfermedad residual morfológica (d+14) justifica intensificación del protocolo.

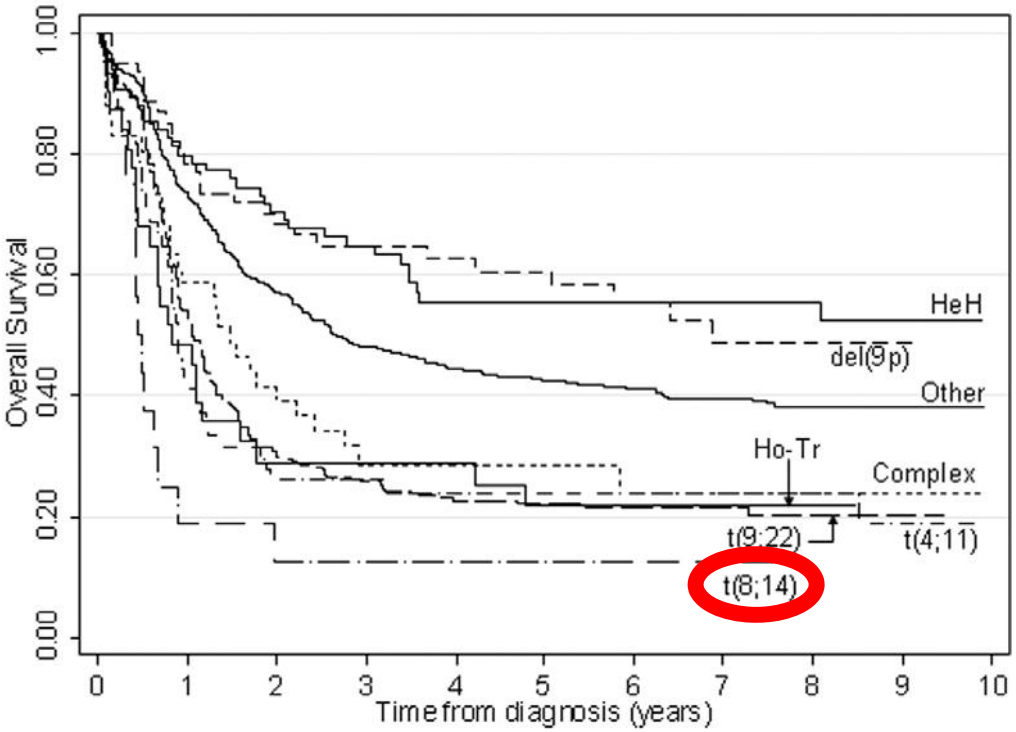
- Citarabina
- Metotrexato
- Fludarabina

Ribera JM, et al. Protocolo PETHEMA-93AR. Haematologica 2005; 90:1346-1356.

Inducción en LLA-B madura (LLA3, Burkitt)





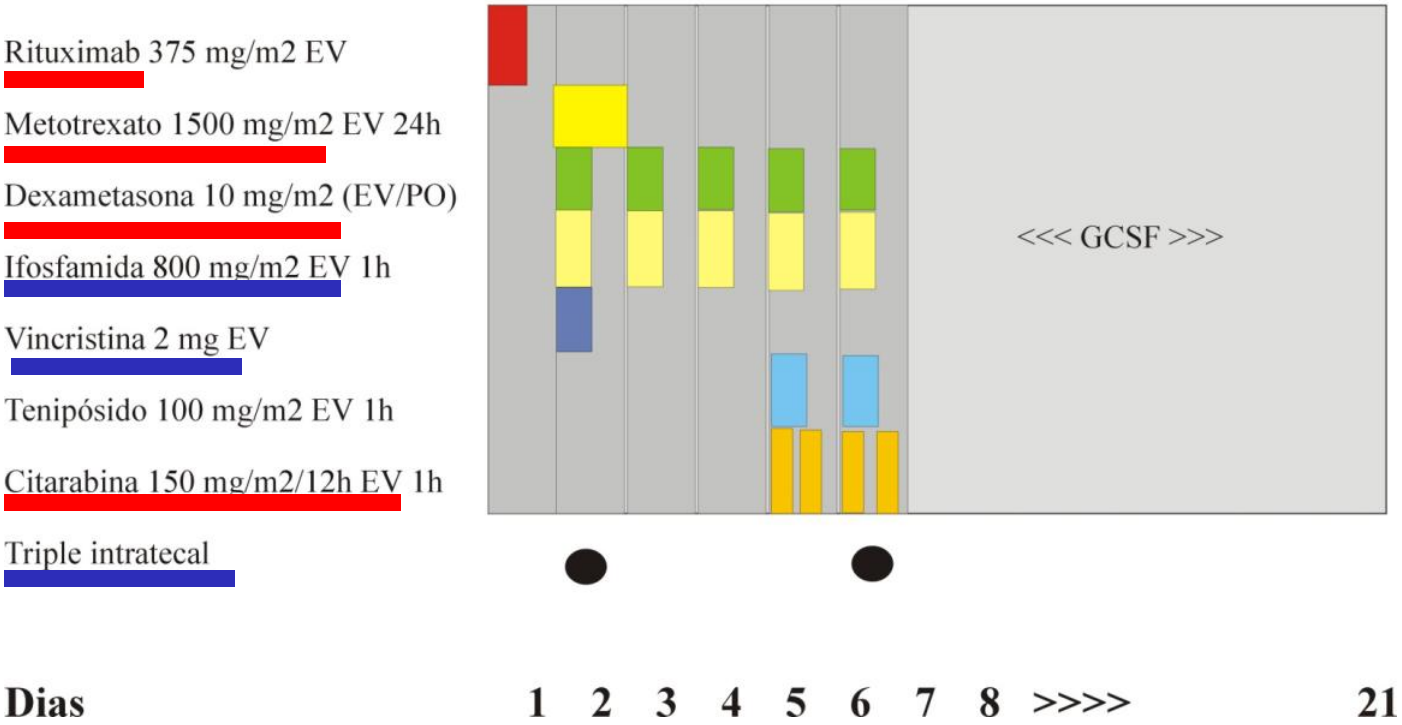


- Ciclofosfamida fraccionada
- Metotrexate altas dosis
- Citarabina altas dosis

Moorman AV, et al. Blood 2007 109:3189-3197.

Inducción en LLA-B madura (LLA3, Burkitt)

Ciclo A



- Mtx y Ara-C esenciales.
- Dexa > Pdn.
- Rituximab

PETHEMA Burkimab04. Oriol A, et al. Cancer 2008. Ribera JM, et al. Cancer 2013.

Claves del tratamiento citostático en LLA

- Inducción
- Consolidación
  - Fármacos
  - Combinaciones
  - Relevancia pronóstica
- Mantenimiento
- Profilaxis de la recaída en SNC

Consolidación en LLA

Estudios pivotales (‘70, LLA infantil).

- Curaciones hasta 70%.
- BFM: mismos fármacos empleados en inducción “Protocol II”.
- Dana-Farber. Altas dosis semanales de asparaginasa y otros agentes.

Fármacos bien establecidos.

- Mismos de la inducción
- Ciclofosfamida
- Metotrexate (AD) *
- Citarabina *
- Dexametasona > prednisona *

Otros

- Mitoxantrona, amsacrina (LALA, CALGB)
- Etopósido, tenipósido (UKALL, BMF, USFC)

Henze G, et al. BFM 76/79 study. Klin Padiatr. 1981; 193:145–54.
Sallan SE, et al. Cancer Res. 1983; 43:5601–7.

Fármacos en consolidación

Citarabina (Ara-C)

- Derivado activo Ara-CTP termina replicación de DNA. Efecto principal fase S + ef no ciclo específico.
- Pico tras adm EV 10-12 min ➔ 90% elim renal en 2-3 h. Niveles en SNC 50% de plasma.
- Infusión contínua (100-200 mg/m2) ≠ bolus (1-3 g/m2 en 1-3 h). Niveles pico x1000 (nM a mM).
- Infusión contínua: Mielotoxicidad, mucositis, hepatotoxicidad ➔ retardada 10-15 d y reversible.
- Bolus HD: Dermatitis, conjuntivitis, neurotoxicidad cerebelosa, distress respiratorio. Benadon+dex col.

Metotrexato

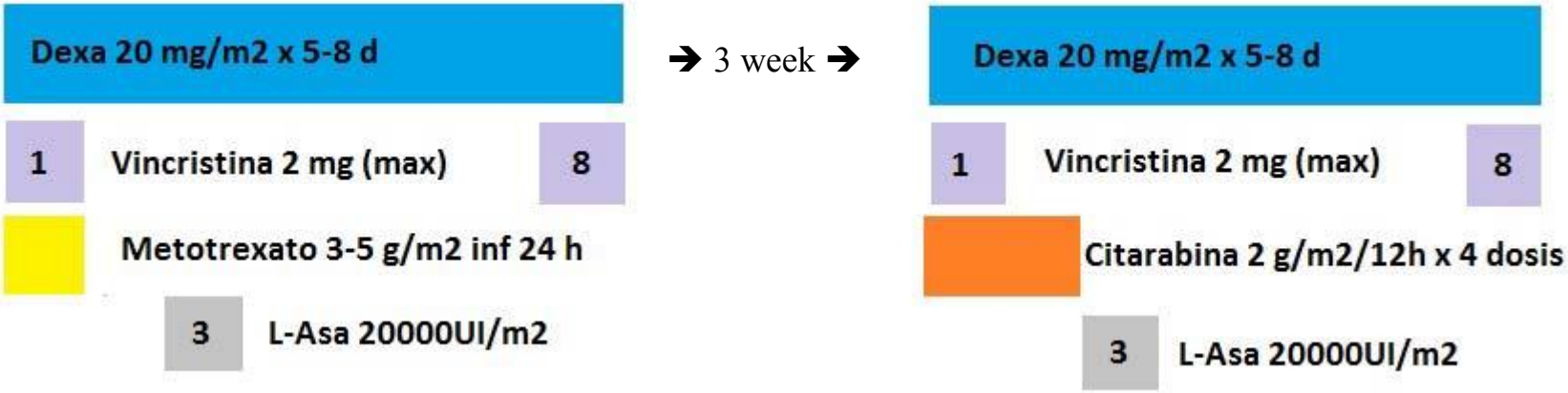
- Primer inhibidor de la dihidrofolato-reductasa. Específico de fase S.
- HD ➔ Efectos adicionales relacionados con acumulación intracelular. Leucovorin imprescindible.
- Pico plasmático 30-60 min. Vida media 4-10 h. ➔ 8-15 h. HD. Variación interindividual.
- Acumulación en terceros espacios y SNC (sólo si HD). Eliminación renal.
- Mielotoxicidad y mucositis. Si rescate inadecuado nefrotoxicidad y leucoencefalopatía.

Ciclofosfamida

- Agente alquilante. Alquilación de DNA y RNA.
- Mielosupresión, alopecia. Emesis retardada (6-8h). Cistitis hemorrágica ➔ hidratación (±MESNA).
- Corticoides reducen su efecto. Aumenta la cardiotoxicidad de antraciclinas.
- Mielotoxicidad y mucositis. Nefrotoxicidad si hidratación insuficiente.

Combinaciones en consolidación

Pautas diversas. Ciclos cortos e intensos alternantes (3 a 6 meses).



Adicionalmente ciclos con

- Daunorubicina (reinducciones)
- Ciclofosfamida
- Etopósido, mercaptopurina,….

Durrant IJ, et al. MRC. Hematol Oncol Clin North Am. 2000;14:1327-1352.
Annino L, et al. GIMEMA. Blood. 2002;99:863-871.

Consolidación vs SCT alogénico

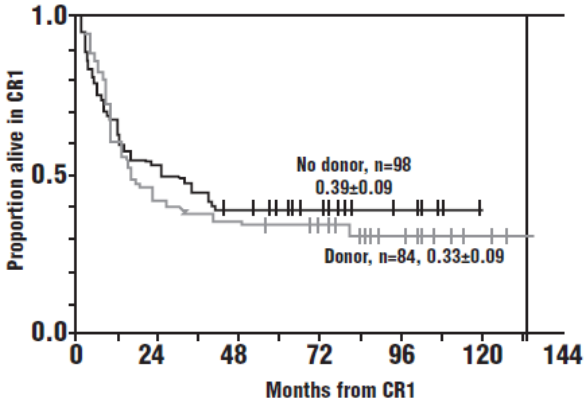


Figure 3. Comparison of disease-free survival curves on a donor versus no donor basis.

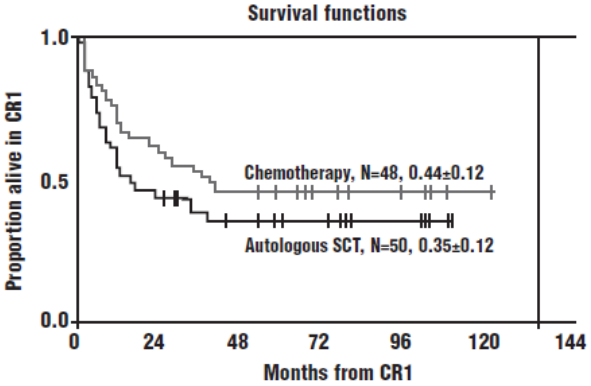
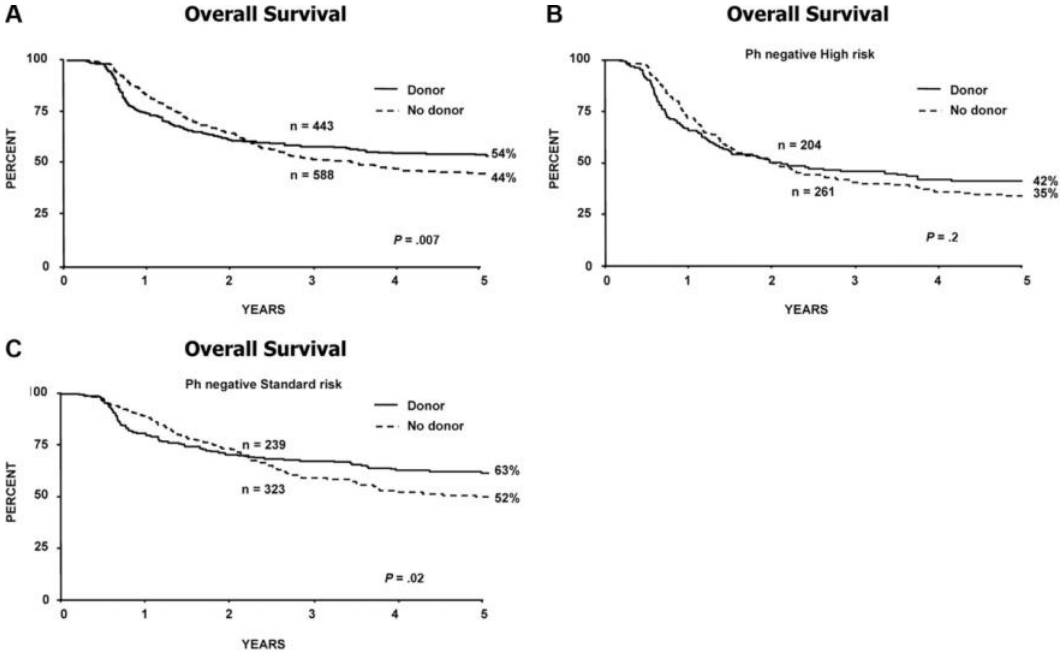


Figure 4. Comparison of disease-free survival curves by the arm of randomization (autologous stem cell transplantation versus chemotherapy).

Aspectos de debate

- Duración de la consolidación.
- Consolidación breve + aloSCT.
- En función de riesgo?



Ribera JM, et al. PETHEMA. Haematologica 2005;90:1346-1356.
Goldstone AH, et al. MRC UKALL/ECOG. Blood. 2008; 111(4):1827-33.

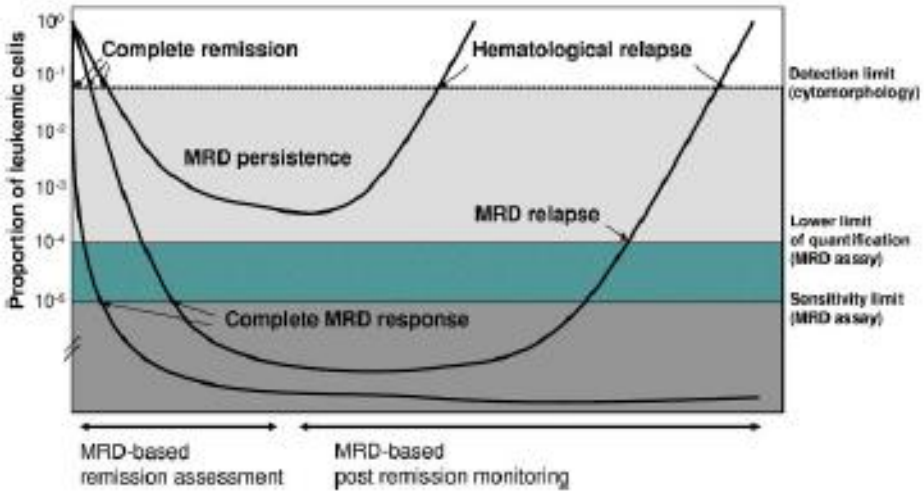
Consolidación vs SCT alogénico

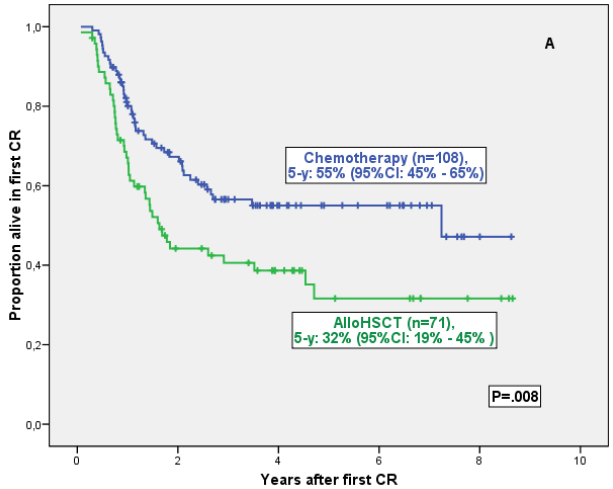
Importancia de la estratificación

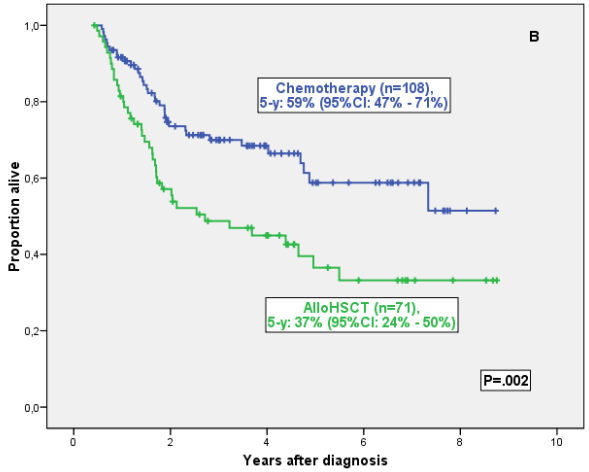
blood
2012 120: 4470-4481
Prepublished online October 2, 2012;
doi:10.1182/blood-2012-06-379040

Has MRD monitoring superseded other prognostic factors in adult ALL?

Monika Brüggemann, Thorsten Raff and Michael Kneba







Bassan R, et al. Blood. 2009;113:4153-4162.
Vidriales MB, et al.Blood 2003;101:4695-4603.
Ribera JM, et al. J Clin Oncol. 2014 May 20;32(15):1595-604.
Gokbuget N, et al. Best Pract Res Clin Haematol. 2002;15(4):639-652.

Claves del tratamiento citostático en LLA

- Inducción
- Consolidación
- Mantenimiento
  - Combinaciones
  - Relevancia pronóstica
- Profilaxis de la recaída en SNC

Mantenimiento en LLA

2/3 de las recaídas se producen tras el primer año.
1/3 tras la finalización del mantenimiento (>3 años).

Mantemiento standard

Mercaptopurina	PO	60 mg/m^2 dia
Metotrexato	IM	15 mg/m^2 semana

Duración hasta 2-3 años del diagnóstico
Variabilidad farmacogenética. Ajuste dosis a leucopenia moderada.

Reinducciones (pdn + L-Asa) durante mantenimiento
Contribución menos clara.
Relacionada a intensidad de consolidación.

Sather H, et al. Lancet 1981;1:739–743.
Childhood ALL Collaborative Group. Lancet. 1996;347:1783–1788.
Pui CH, et al. J Clin Oncol. 1999;17:818–824.
Schmiegelow K, et al. J Pediatr Hematol Oncol 2014;36:503–517

Claves del tratamiento citostático en LLA

- Inducción
- Consolidación
- Mantenimiento
- Profilaxis de la recaída en SNC

Profilaxis de la recaída en SNC

Afectación inicial SNC 6% (adultos).

Hasta 10% en LLA-T y B madura

Sin profilaxis tasa de recaídas en SNC 30%. Con profilaxis 8-10%

Irradiación del neuroeje

Tratamiento intratecal

Fármacos con penetración en SNC

➔

Tratamiento intratecal

Fármacos con penetración en SNC

- Metotrexato AD
- Citarabina
- Dexametasona

Sullivan MP, et al. Blood. 1982; 60:948–58.
Freeman AI, et al. N Engl J Med. 1983; 308:477–84.

Profilaxis de la recaída en SNC

Altas dosis de metotrexato

- Importancia de repetición de ciclos

Tratamiento intratecal

- Metotrexato 12 mg.
- Tratamiento triple: Mtx 12 mg / Hidrocortisona 20 mg / citarabina 30 mg
- Dexa superior a hidrocortisona (Atención: no combinable en jeringa!!!)

Tratamiento: una dosis cada 3 días hasta aclaramiento de LCR.
Profilaxis 8 a 12 dosis totales (al menos dos en inducción).

Efectos adversos mayores en niños. Aracnoiditis frecuente.

Jones B, et al. Med Pediatr Oncol 1991; 19:269–75.
Pui CH, et al. N Engl J Med. 2009; 360:2730–41.

Perspectivas

Nuevas formulaciones

- Citarabina liposomal.
- Vincristina y daunorubicina liposomales.
- Peg-asparaginasa

Nuevos fármacos

- Clofarabina, nelarabina (LLA-T), forodesina

Fármacos dirigidos

- TKIs en LLA Ph' positiva.
- Anticuerpos monoclonales.

Mejor estratificación de riesgo. Tratamiento por subtipos.
Tratamiento dirigido por enfermedad mínima residual.

Faderl S, et al. Cancer 2010;116:1165–76.
Pui CH, Evans WE. Semin Hematol. 2013 July ; 50(3): 185–196.

Conclusiones

- LLA, una historia de éxito en cancer pediátrico. Resultados claramente inferiores en adultos.
- Tasa de remisiones completas elevada. Recidiva en 2/3 de los pacientes.
- Estratificación según riesgo y tipo de LLA (B madura, Ph'+).
- Importancia de la enfermedad mínima residual (particularmente en dirigir TPH).
- Progreso en los resultados dependiente de:
  - Conocer mejor la biologia de la enfermedad.
  - Desarrollo de nuevos fármacos.