



Lectura Especial-Edumed:
January 2004

Conceptos Actuales en el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Infantil

Part 1 of 2



Gaston K. Rivera, MD
www.cure4kids.org

Lectura Especial-Edumed:
January 2004

Que Protocolo Debo Usar en mis Pacientes?



Gaston K. Rivera, MD
Medical Director - Chile
International Outreach

Que Protocolo Debo Usar en mis Pacientes?

- Infraestructura existente
- Equipo medico, enfermeria, farmacia
- Apoyo de oficina de protocolo, diseño, estadística, análisis de resultados, interconsultas
- Cuando hay mayores problemas de morbilidad y mortalidad? Al administrar la terapia de induccion? La terapia SNC o la fase de reinduccion?
- Hay abandono de tratamiento? Porque? Es un protocolo demasiado complejo, difícil de administrar?

3

Principios Universales de Tratamiento

- El tratamiento debe ser diseñado de acuerdo al riesgo (**Risk-directed therapy**)
- Alguna forma de intensificación temprana de quimioterapia sistémica e intratecal es recomendable (**Induccion/Consolidacion/Reinduccion**)
- El tratamiento de continuación debe ser prolongado
- Deben evitarse las complicaciones tardías

4

Lectura Especial-Edumed:
January 2004

Induccion



Gaston K. Rivera, MD
Medical Director - Chile
International Outreach

Tratamiento de Induccion

Combinaciones de Prednisona y Vincristina con tercera droga

Agentes	RC	Protocolo
Daunomicina	94%	06-LA-66 Paris (1966-68)
	94%	SJCRH VI (1968-70)
Asparaginasa	93%	CCG 101 (1972-74)
	95%	SJCRH VIII (1972-75)

6

Tratamiento de Induccion

- Cuando debe administrarse la Asparraginasa?
CALGB 7111
- Cual Asparraginasa es la mas efectiva?
EORTC 58881
- Cual es el mejor esteroide para induccion?
CALGB 7111
Dutch ALL Study VI
Dana Farber Consorsium 91-01

7

"Optimal Use of L-Asparaginase in ALL"

Protocolo CALGB-7111
(Medical and Pediatric Oncol 3: 387, 1977)

No. Pacientes: 646 (1971-74)
Randomizaciones: 8 grupos de induccion
1) Prednisona (40 mg/m²) vs Dexa (6 mg/m²)
2) 10 dias Asparraginasa (1000 U/Kg/dia IV)
antes (temprana),
durante (temprana)
o despues del esteroide+VCR (tardia)

8

"Optimal Use of L-Asparaginase in ALL"

Protocolo CALGB-7111

Grupos	RC	Muertes en induccion
P+VCR	85%	2.6%
Dexa+VCR	87%	4.4%
P+VCR+Asp	83-87%	4.1-7.4%
Dexa+VCR+Asp	82-88%	4.0-12.9%
Total	85%	5.6%

Conclusion

Resultados comparables con RC entre 82-87%.
No hubo diferencias significativas en tipo de esteroide usado o tiempo de administracion de Asparraginasa

9

Efectos de Esteroides en Induccion

- Estudios farmacologicos demostraron que la dexametasona aumentaba la movilizacion de granulocitos

(N Engl J Med 282: 342, 1972)

- Seria mas efectiva para reducir el numero de infecciones severas y muertes tempranas?
 - Grupos
- | Pacientes | RC | Muertes |
|--------------------|-----|---------|
| Prednisona n=340 | 85% | 4.7% |
| Dexametasona n=306 | 86% | 6.5% |
- Conclusion: No hubo diferencias significativas

10

Efectos Asparraginasa en Induccion

Grupo	RC	Muertes
Sin	86%	3.6%
Antes	83%	7.8%
Durante	83%	9.6%
Despues	87%	4.1%

Conclusion: Inicialmente no se detectaron diferencias significativas

11

Analisis Post-Induccion y Cambios del Protocolo

- Modificacion al verificarse que el riesgo de recaida era mayor en grupos sin Asp (suspendida randomizacion a 2 drogas de induccion)
- Segunda modificacion: aumento significativo del porcentaje muertes en induccion 8-10% (Asp temprana) vs. 1.3-1.5% (sin Asp o Asp tardia) (p=0.005)
- Duracion RC mas prolongada con Asp tardia
- Omision de grupos Asp tempranos
- Finalmente solo 2 grupos Asp tardia con prednisona o dexametasona

12

"Optimal Use of L-Asparaginase in ALL"
 Protocolo CALGB-7111

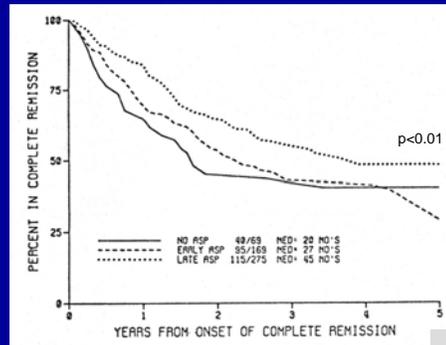
Efecto Asp x 10 dias a 1000 U/kg/dia IV
 Grupos Duracion media RC % Remision 5-años

Tarde	45 meses	50%
Temprana	27 meses	41%
Sin Asp	20 meses	

El efecto de Asp durante la etapa de mantencion fue evidente en pacientes de riesgo standard y alto (no definidos)

13

Efecto Asparraginasa en la Duracion de la Remision



Jones et al, Medical and Pediatric Oncology, 3; 387, 1977

14

Conclusiones
 Protocolo CALGB-7111

- 1) La manera optima de administrar Asp durante el tratamiento de induccion es despues de 3 semanas de esteroide y vincristina porque produce menor porcentaje de muertes tempranas y una duracion mas larga de remision completa
- 2) La administracion de prednisona o dexametasona en induccion no produjo diferencias significativas en porcentajes de RC o tasas de mortalidad temprana

15

Lower Incidence of Meningeal Leukemia When Prednisone is Replaced by Dexamethasone

- Dexametasona protege contra recaidas SNC
- No hubo diferencia significativa en infecciones

Medical and Pediatric Oncology 19: 269, 1991

16

Tratamiento de Induccion

Combinaciones de 4 drogas
 Pred+VCR+Dauno+Asp

Protocolo	RC
BFM ALL 70-76, 76-79	96%

17

BFM Protocol I
 Duration 57 days

- Prednisone 60 mg/m²/day PO x 28 days, taper
- Vincristine 1.5 mg/m² IV days 1.8.15.22
- Daunorubicin 30 mg/m² IV days 1.8.15.22
- L-Asparaginase 5,000 U/m²/day IV x 28 days (days 1-28)
- CTX x 3 doses 1.0 g/m² IV days 29, 43, 57
- 6 MP 60 mg/m²/day PO x 28 days
- AraC 4-day courses x 4 75 mg/m²/day IV
- IT MTX 6-12 mg/m² days 32.39.45.53

18

Tratamiento de Induccion BFM 90/95

Shrappe et al Blood 95: 3310, 2000

Pacientes 2178 RC 98.3%

Primera Fase (1 mes)

Prednisona sola 60 mg/m² x 7 dias (28 dias)

VCR 1.5 mg/m² x 4 dosis

Dauno 30 mg/m² x 4 dosis

Asp 10,000 U/m² IV 8 dosis comenzando dia 12

Segunda Fase (1 mes) CTX+AraC+ TG

19

Ventajas de la Dexametasona

- Mas potente que la prednisona
- Vida media mas prolongada resultando en mayor actividad biologica
- Mayor penetracion en SNC, tejidos en general y blastos
- **Desventajas:** Mas toxica (mayor inmunosupresion, muertes tempranas, miopatias, toxicidad osea)

20

Seleccion de Esteroides en el Tratamiento de Induccion

- Analisis del tratamiento de induccion en 774 pacientes enrolados en 3 protocolos Dana Farber demostraron

Protocolo	N	Esteroides	Muertes toxicas
87-01	369	prednisona ⁴⁰	1.1%
91-01P*	38	dexametasona ⁶	10.5%
91-01	377	prednisona ⁴⁰	0.3%

*4 muertes tempranas por sepsis (10%) y sepsis en 12 pacientes adicionales (32%)

21

Conclusiones y Recomendaciones

- La substitution de dexametasona por prednisona en un regimen de induccion intensivo puede aumentar la incidencia de episodios septicos y muertes toxicas sin beneficio aparente en sobrevida global
- Es mejor omitir dexametasona como agente de induccion sobretodo si no existe una infraestructura hospitalaria adecuada

22

End of Part 1 of 2

Gaston K. Rivera, MD

Gaston.Rivera@stjude.org

More medical education materials are available at:



www.cure4kids.org



Lectura Especial-Edumed:
January 2004

Conceptos Actuales en el Tratamiento de la Leucemia Linfoblastica Infantil

Part 2 of 2



Gaston K. Rivera, MD
www.cure4kids.org

Lectura Especial-Edumed:
January 2004

Consolidacion y Reinduccion



Gaston K. Rivera, MD
Medical Director - Chile
International Outreach



CCG-1922: Dexametasona vs. Prednisona

(Blood 101: 2003)

- Riesgo intermedio
- 3 drogas de induccion (Esteroides, VCR y Asp)
- Consolidacion MP + MTX dosis standard
- Una reinduccion a los 4 meses
- Randomizacion entre dexametasona (6 mg/m²) y prednisona (40 mg/m²), pero todos los pacientes recibieron dexametasona en fase de reinduccion

26



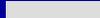
CCG-1922: Dexametasona vs. Prednisona

(Blood 101: 2003)

	Dexametasona	Prednisona	
Pacientes	530	530	
SLE 6-años	85%	77%	p= .002
Recaida SNC	3.7%	7.1%	p=.01
Toxicidad	+++	+	

El estudio demostro que dexametasona en dosis de 6 mg/m² es superior a prednisona 40 mg/m² y que si bien la dexametasona es mas toxica, la toxicidad es reversible

27



Comparacion entre Asparraginasa-*E coli* y *Erwinia*

(EORTC 58881)

- Inicialmente se pensaba eran igualmente efectivas
- Estudio grande (n=700: 1990-93)
- Basado en BFM 90 sin radioterapia al SNC
- Randomizado: Primer protocolo comparando dos tipos de Asparraginasas durante la terapia de induccion

28



Tratamiento con Asparraginasa

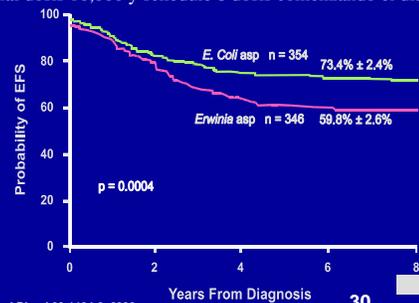
- 12 dosis Asparraginasa 10000 U/m² IV
- 8 dosis durante Protocolo I
Dias 12, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 35
- 4 dosis durante el Protocolo II
Dias 8, 11, 15, 18

29



La Asparraginasa *E coli* es Mas Efectiva que *Erwinia*

- Protocolo EORTC 58881
- Igual dosis 10,000 y schedule 8 dosis comenzando el dia 12



Duval et al Blood 99:1134-9, 2002

30



Conclusiones EORTC 58881

- La Asparraginas- *E coli* nativa es diferente a la de *Erwinia*
- La Asparraginas- *E coli* es superior
- *Erwinia* produce mucho menos coagulopatias
- Vida media *E coli* es mas prolongada produciendo mayor deplecion de asparragina
- *E coli* debe usarse como agente inicial y *Erwinia* en pacientes con hipersensibilidad

31

Características Farmacológicas de los Distintos Productos de Asparraginasa

	Vida media	Deplecion Asparragina
<i>E coli</i>	1.28 dias	14-23 dias
<i>Erwinia</i>	0.65 dias	7-15 dias
PEG	5.73 dias	26-34 dias

Asselin et al J Clin Oncol 11: 1786, 1993

32

Dosis Equivalentes de Productos Comerciales de Asparraginasa

Trade Name	Bacterial Source	Pharmaceutical Company	Equivalent Dose (U)
Erwinase®	<i>Erwinia chrysanthemi</i>	Enzon, Ipsen-Speywood	20,000
Elspar®	<i>E coli</i>	Merck	10,000
Leunase®	<i>E coli</i>	Medac, Kyowa Hakko	5,000
Oncaspar®	<i>E coli</i> -pegylated	Poulenc Rorer	500

33

Lectura Especial-Edumed:
January 2004

Reinducción



Gaston K. Rivera, MD
Medical Director - Chile
International Outreach

Terapia de Reinducción

(Klin Padiatr 194: 195, 1982)

Protocolo ALL-BFM 76 (n=158)

- Primer protocolo que uso fase de reinducción durante remision hematologica
- Diseño del estudio: No randomizado
- Reinducción solo para pacientes de "riesgo alto", $\pm 35\%$ de la poblacion general y definidos predominantemente por leucocitos $> 25 \times 10^3$

35

Base para Usar Terapia de Reinducción

Protocolo ALL-BFM 76 (n= 158)

Desde el comienzo de los años 1970 se sabia que niños de alto riesgo tenian tendencia a recaer temprano, a veces durante el primer año de terapia, por lo que se diseño un segundo curso intensivo de quimioterapia que se llamo Protocolo II y fue introducido en 1976

36

BFM-Protocol II Intensified Reinduction Therapy

Duration 43 days

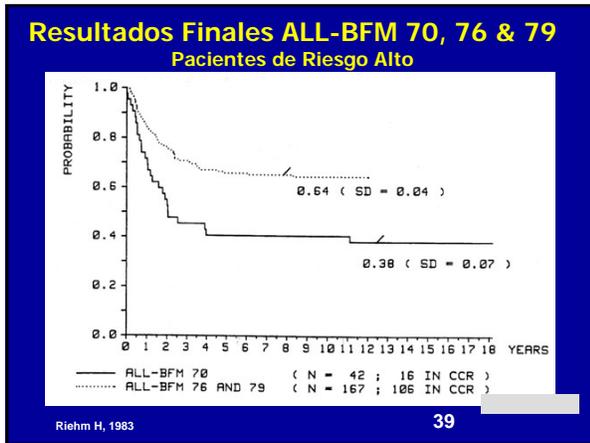
- Dexamethasone 10 mg/m²/day PO x 28 days, taper
- Vincristine 1.5 mg/m² IV days 1.8.15.22
- Doxorubicin 30 mg/m² IV days 1.8.15.22
- L-Asparaginase 10,000 U/m² IV days 1.4.8.12
 - CTX 1.0 g/m² IV day 29
 - 6 TG 60 mg/m² PO days 29-43
 - AraC 75 mg/m²/day IV days 32-35 & 40-43
 - IT MTX 12.5 mg/m² days 32 & 40

37

Diferencias en Terapia

	Protocolo I	Protocolo II
Duracion	57 dias	43 dias
Esteroides	Prednisona	Dexametasona
Antraciclina	Daunomicina	Doxorubicina
L-Asparaginasa	5000 x 28	10000 x 4
Dosis CTX	2-3	1
Cursos AraC	4	2
Antipurinas	6 MP x 4 semanas	6 TG x 2 semanas

38

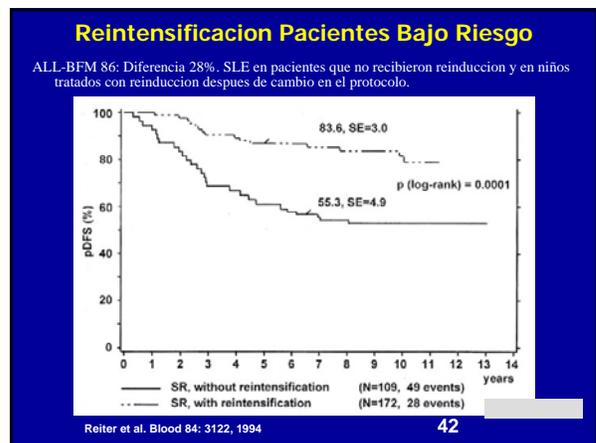
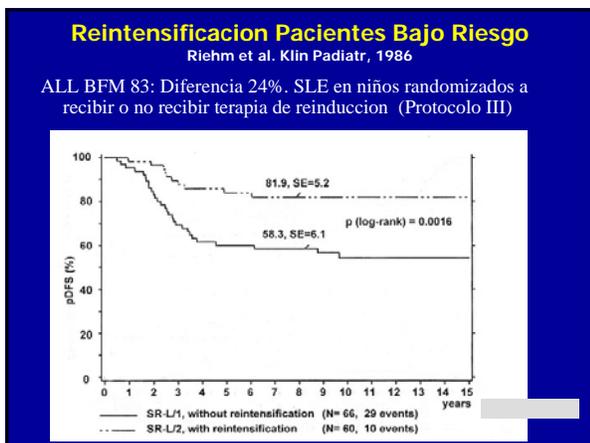


Terapia de Reinducción en Pacientes de Bajo Riesgo

- La eficacia fue demostrada por primera vez en el protocolo ALL-BFM 83
- No. pacientes (RF <0.8) 126 (25% pacientes)
- Terapia
 - Protocolo I
 - Dosis intermedias MTX
 - Randomización (Reinducción ± Protocolo III)

Si	No
n=60	n=66

40

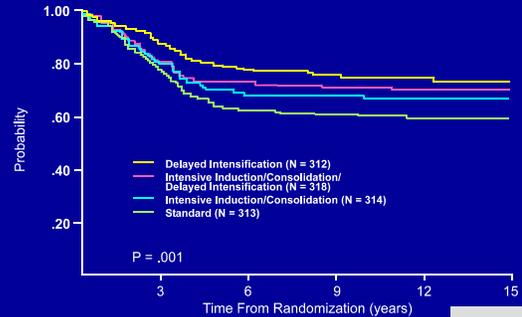


Estrategia de Tratamiento BFM

- Intensificación durante los primeros 100 días
- Valor de una fase de reinducción en pacientes de alto y bajo riesgo
- Terapia de mantención simple, prolongada, no intensiva, usando sobretodo agentes orales

43

Delayed Intensification (Not Intensive Induction) Improved Outcome for Standard-Risk ALL CCG 105 (1983-1988)



Gaynon et al Leukemia 14:2223-33, 2000

44

CCG 105: Seguimiento Prolongado

(Leukemia 14: 2223, 2000)

Riesgo	Intermedio < 10 años	
Pacientes	625	
Reinducción	SLE 10 años	74%
Sin reinducción	SLE 10 años	60%

En pacientes de riesgo medio no se observó beneficio al usar daunomicina, ciclofosfamida, o AraC en tratamiento de inducción

45

Recomendaciones Investigadores CCG

(Gaynon et al. Leukemia 14: 2223, 2000)

- Evitar una inducción/consolidación demasiado intensa en pacientes de riesgo standard
- Se omite el uso de 100 mg/m² antraciclinas y 2.0 g/m² de ciclofosfamida en los primeros 2 meses de terapia
- Se evitan 10 días de hospitalización, promedio

46

Cuántos Cursos de Reinducción son Necesarios?

Protocolo	CCG-1881	CCG-1891
	JCO 21: 2003	Blood 99: 2002
Pacientes	778	1204
Riesgo	Muy bajo	Intermedio
Edad/leucocitos	2-9 < 10	1-10 < 50
Excluidos	linfomatoso	FAB L3
	1988-92	1990-93
Seguimiento	> 10 años	> 10 años

47

Tratamiento Estudio CCG-1891

- Común durante las primeras 26 semanas:

Inducción	PVA	MTX IT
Consolidación	VCR+MP	MTX IT
Mantención	MTX ²⁰ oral+MP+PV+IT	Sin dosis altas MTX
- ➔ Reinducción **Protocolo II semana 16**
- Intensificación Tardía común para todos porque su eficacia fue colaborada en CCG-105

48

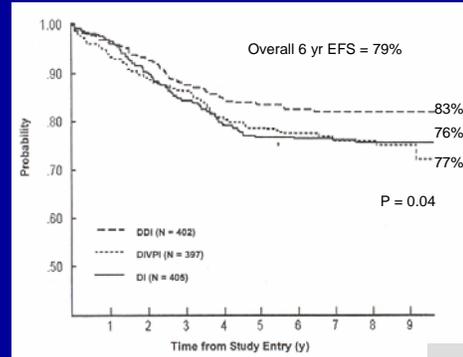
Tratamiento Protocolo CCG-1891

- Randomizacion:

	Grupo
Segunda reinduccion (semana 32)	DDI
Pulsos PV cada 3 semanas	DIVP
Mantencion standard (PV 4 semanas)	DI
- Delayed Intensification (BFM Protocol II)
 - Doxo 25 mg/m² x 3 en vez de 30 mg/m² x 4
 - ASP 6000 U/m² x 6 en vez de 10000 U/m² x 4

49

Resultados CCG-1891



Blood 99: 2002

50

Resultados CCG-1891

- Sobrevida Libre Eventos:
 - Doble reinduccion (DDI) superior a los otros 2 grupos (P=0.04), 28% reduccion en eventos
- Toxicidad: Mayor con DDI (hospitalizaciones mas largas, mas transfusiones, mayor proporcion de citopenias, coagulopatias y muertes en remision)
- Sobrevida: 89% sobrevida global a los 6 años sin diferencia significativa en subgrupos, i.e. 87%, 90%, 91% (P=0.17)

51

Conclusiones y Comentarios

- Conclusion:
 - Tratamiento con doble reinduccion produce mejor sobrevida libre de eventos en niños menores de 10 años de edad con leucemia linfoblastica aguda de riesgo intermedio
- Comentario:
 - Esto en niños que reciben 3 drogas de induccion (PVA)

52

Protocolo Holandes ALL-VI

(Veerman et al J Clin Oncol 14: 911,1996)

- Altas tazas de curacion con un regimen moderadamente intenso
- SLE a los 8 años 81%
- Terapia muy bien tolerada, fundamentalmente ambulatoria
- Diseñada para evitar el uso de radioterapia del sistema nervioso central

53

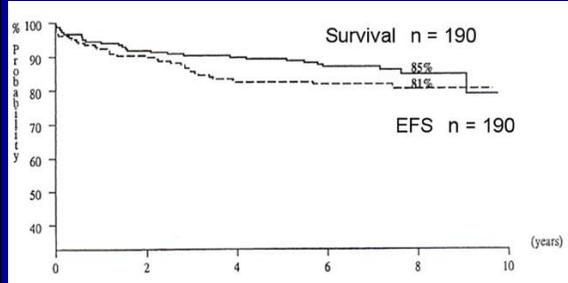
Esquema de Terapia DCLSG-ALL 6

- Dexa+VCR+ASP 6 semanas IT
- Dosis altas MTX (2 g/m² en 24^o) x 3 IT
- MP+MTX/Dexa+VCR 116 semanas IT
- 1 año de Terapia IT
- Sin radioterapia
- Sin reinduccion
- Sin antraciclina ni agentes alquilantes

54

Alta Curacion con Tratamiento Moderadamente Intenso en Riesgo Bajo

Veerman et al. J Clin Oncol 14: 911, 1996



55

Resultados Finales Protocolos Holandeses (Leukemia 14: 2240, 2000)

	ALL-6 NHR	ALL-7
No. pacientes	190	218
	1984-88	1988-91
Terapia	Antimetabolitos	BFM 86
SLE 10 años (Buen Riesgo)	80%	68%

Resultados comparables (p=0.17) con dos regimenes muy diversos

56

Estudios Consorsium Dana Farber

Intensificacion de Terapia de Post-Remision

Riesgo	Tratamiento
Todos	Dosis altas de Asparraginasa
Alto	Intensificacion con doxorubicina

57

Estudios Asparraginasa Dana Farber

Protocolo	81-01	85-01	87-01	91-01
Pacientes	289	220	369	377
	NEJM 86	JCO 94	JCO 98	Blood 01
Asp Semanal	20	20	20	30
SLE 5 años	74%	79%	78%	83%
Dosis 25,000 U/m ² IM				
Todos los riesgos, lineaje B y T				

58

Mejores Resultados en Protocolo 91-01

El mejor resultado en la serie Dana Farber, SLE de 83% es el obtenido en el protocolo 91-01

No hubo diferencias significativas entre standard y alto riesgo, SLE 5-años 87% vs 81% (p=.24)

Posibles explicaciones

Prolongacion de 20 a 30 semanas de terapia intensiva con Asparraginasa y/o cambio de prednisona por dexametasona durante intensificacion y mantencion

59

Tratamiento Intensificacion 91-01 (30 semanas)

Ciclos de 3 semanas

Vincristina + Mercaptopurina

Riesgo Standard	Alto
Dexametasona 6 mg/m ² dia x 5	18 mg/m ² x 5
MTX ³⁰ semanal	Doxorubicina ³⁰ cada 3 sems

Randomizacion Asparraginasa
PEG 2500 U/m IM cada 2 sems x 15 dosis
E coli 25000 U/m IM semanal x 30 dosis

60

Intolerancia a Asparraginasa

Asp	Pacientes	SLE 5-años	Valor p
< 25 dosis	43	73% ± 7%	<.01
> 25 dosis	309	90% ± 2%	
E coli		84% ± 4%	.29
PEG		78% ± 4%	

No hubo diferencias significativas respecto al tipo de Asparraginasa ni tampoco menor toxicidad de importancia con asparraginasa PEG.

Imposibilidad de recibir < 25 dosis de Asparraginasa se asocio a peor SLE

61

Tratamiento de Intensificacion con Asparraginasa en Dosis Altas

• Protocolo BFM 90

Schrapppe et al Blood 95: 3310, 2000

Eficacia de dosis altas en pacientes de riesgo medio durante la consolidacion

Protocolo I

Randomizacion

Protocolo M

Protocolo M-A

MTX 5 g/m² IV 24^o x 4 dosis cada 2 sems

Asparraginasa 25000 U/m² x 4

62

Resultados BFM 90

(n=2178; Edades 0-18 años; tratados 1990-95)

	No. Pacientes	% SLE 6-años
Global	2178	78 ± 1
Riesgo		
Standard	636	85 ± 2
Mediano	1299	82 ± 1
Alto	243	34 ± 3
Asparraginasa no mejoro resultados mediano riesgo		
MTX+ Asp	528	83 ± 2
MTX	557	81 ± 2

63

Randomizacion Dosis Altas Asparraginasa

• AEIOP 91

Protocolo M ± Asparraginasa (Erwinia)

Sin diferencia en SLE en niños riesgo medio

• POG 8602

MTX 1 g/m² IV semanal x 24 ± Asp

Sin diferencias pacientes lineage B

• POG 8704

Al entrar en RC ± Asp IM x 20 semanas

SLE mas alta – 68% vs. 55% (P=0.002)- en niños lineage T

64

Tratamiento de LLA Infantil

Es probable que actualmente haya grupos de niños que reciben mas terapia de la necesaria para curarse.

65

El Paciente de Mas Bajo Riesgo Como lo Trataria?

- Niña entre 1-10 años de edad al diagnostico
- LLA lineage B con leucocitos < 10K
- Sin compromiso inicial del SNC
- Genotipo hiperdiploideo o *TEL AML1*
- Muy buena respuesta inicial a la quimioterapia sin blastos circulantes en el dia 7 y sin blastos en medula osea dia 15
- *RC al fin de la induccion y enfermedad minima residual negativa*

66

End of Part 2 of 2

Gaston K. Rivera, MD

Gaston.Rivera@stjude.org

More medical education materials are available at:



www.cure4kids.org