

HDMTX en tumores sólidos y hematológicos: Eficacia.

Dra. A. Aldaz, Dra. M.D. Aumente,
Dr. J.L. Dapena, Dr. F.J. Bautista.

Estrategias para la mejora del tratamiento con dosis altas de metotrexato: la farmacocinética clínica como herramienta para la optimización de la eficacia y toxicidad.



PK.gen

GEDEF



SEHOP

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICAS

19 de octubre de 2015

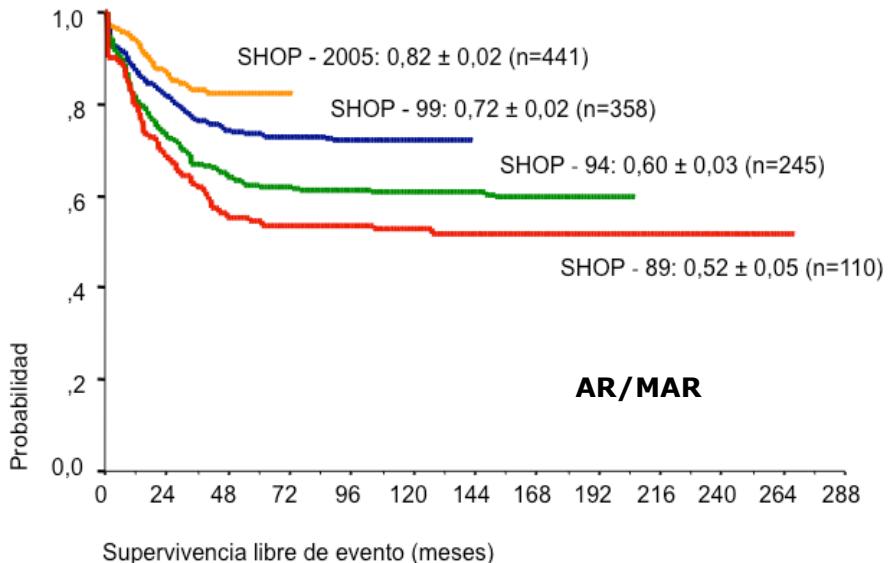
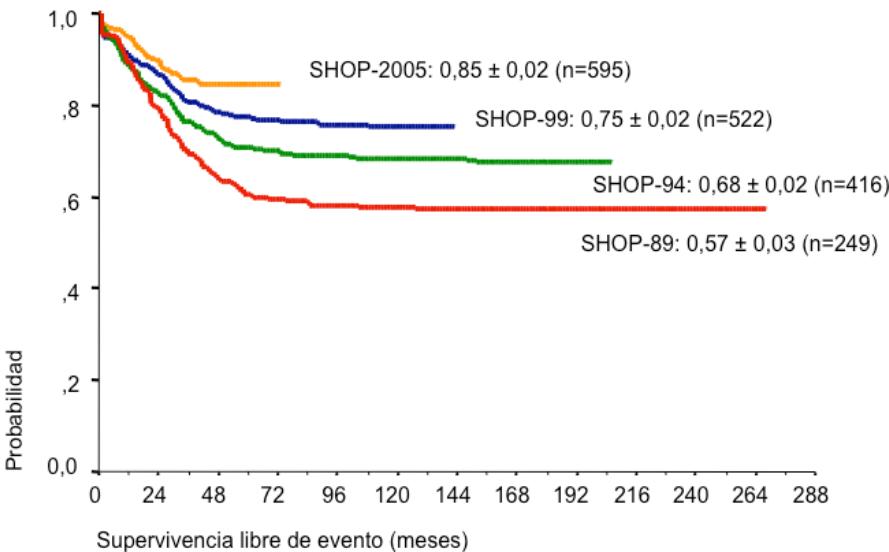
HDMTX en tumores sólidos y hematológicos: Eficacia.

Dr. José Luis Dapena.

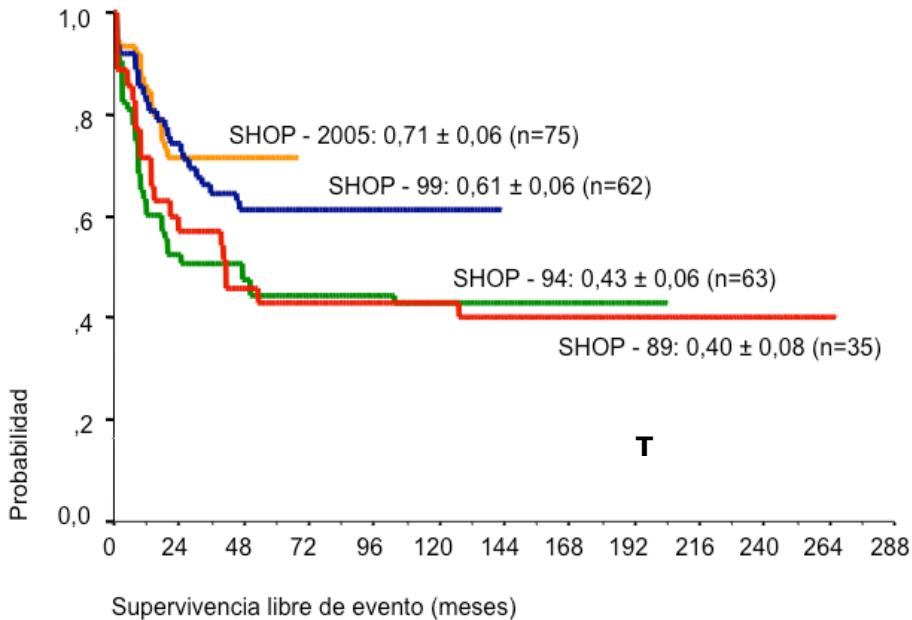
En tumores hematológicos:

- **Dinámica de SEHOP/Pethema en la elaboración de protocolos.**
- **Diferencias en los esquemas de tratamiento de MTX en adultos y niños y entre distintos grupos.**

SHOP



LAL/SHOP-2005: Se obtuvo una mejoría significativa de la SLE en pacientes de todos los grupos de riesgo. Los pacientes con inmunofenotipo T también mejoraron significativamente la SLE en este protocolo. La adición de Imatinib a la quimioterapia, seguido de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos consigue mejorar significativamente la SLE de pacientes con LAL Ph+. La dosis de Metotrexato de 5 g/m^2 condiciona mejores resultados de supervivencia que la dosis de 3 g/m^2 , con una toxicidad aceptable.

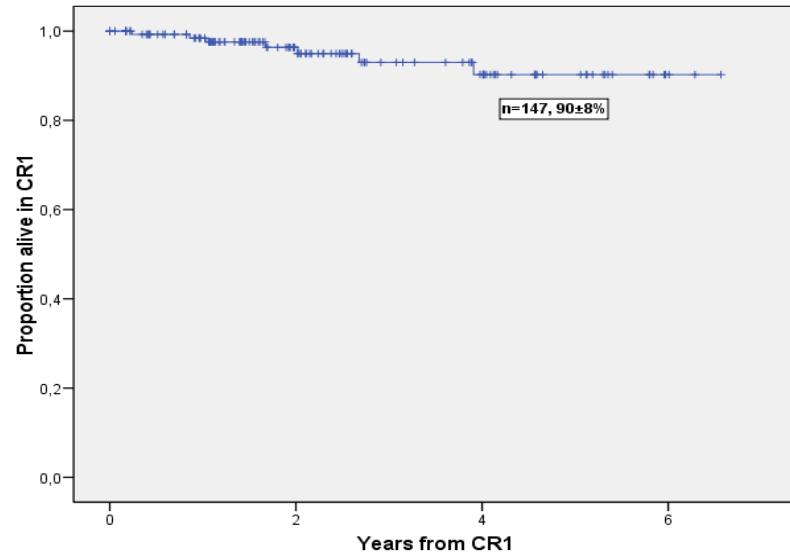


Dr. Dapena

Protocolo Pethema LAL 2001 de BR. ClinicalTrials. gov. Number NCT00526175.

Objetivos:

- Reducción de los efectos secundarios agudos y a largo plazo sobre el miocardio, disminuyendo la dosis total acumulada de antraciclinas de 180 mg/m² en el protocolo PETHEMA LAL-89 a 120 mg/m².
- Evaluación de la respuesta en sangre periférica, en términos de cifra absoluta de blastos, el día +8, tras 7 días de corticoterapia y 1 dosis de triple terapia intratecal (factor discriminante en los estudios BFM: $1 \times 10^9/l$).
- Detección, mediante la aplicación reglada del estudio de ERM por citometría de flujo, de los casos de mayor riesgo de recidivas y su inclusión en el grupo de alto riesgo. De esta forma, conseguir una reducción del número de recidivas.
- Omisión de la radioterapia y realizando la profilaxis de SNC con quimioterapia local (triple terapia intratecal).
- Utilización de pulsos de vincristina, asparraginasa y, corticoterapia durante 7 días, durante la fase de mantenimiento 1, intentando mejorar los resultados del Protocolo PETHEMA LAL-89.



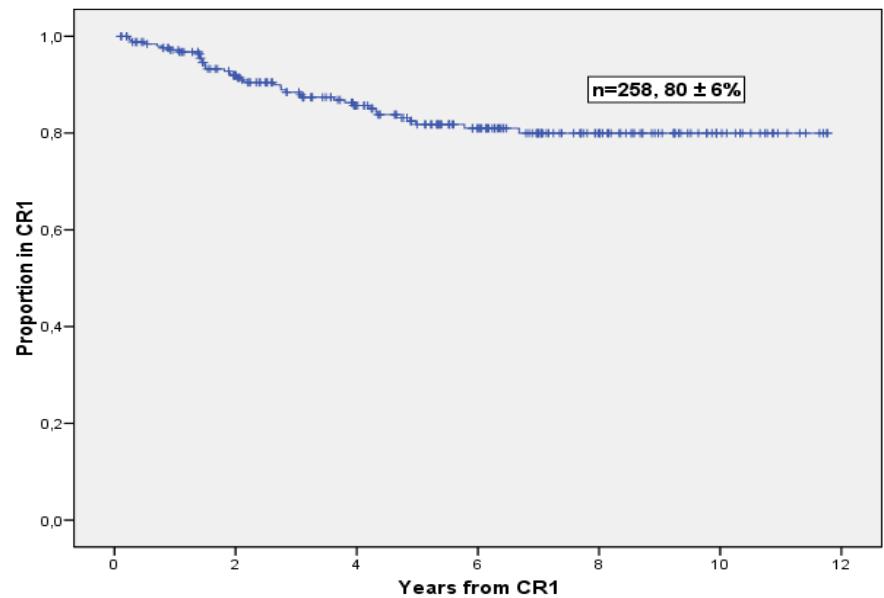
SLE de pacientes en protocolo Pethema LAL 2001 de BR

Dr. Dapena

Protocolo Pethema LAL 96 de RI. ClinicalTrials. gov. Number NCT00494897

Objetivos:

- Mejorar la supervivencia de los pacientes de riesgo intermedio, en especial los afectos de leucemia aguda linfoblástica T.
- Evaluar la intensificación de la inducción mediante la utilización de ciclofosfamida durante la primera semana, con el objetivo de obtener una rápida respuesta inicial.
- Confirmar la reducción en el número de recaídas en SNC, sin la utilización de la radioterapia.
- Evaluar la eficacia de la quimioterapia de consolidación intensiva y, la utilización de reinducciones durante los primeros meses del mantenimiento.

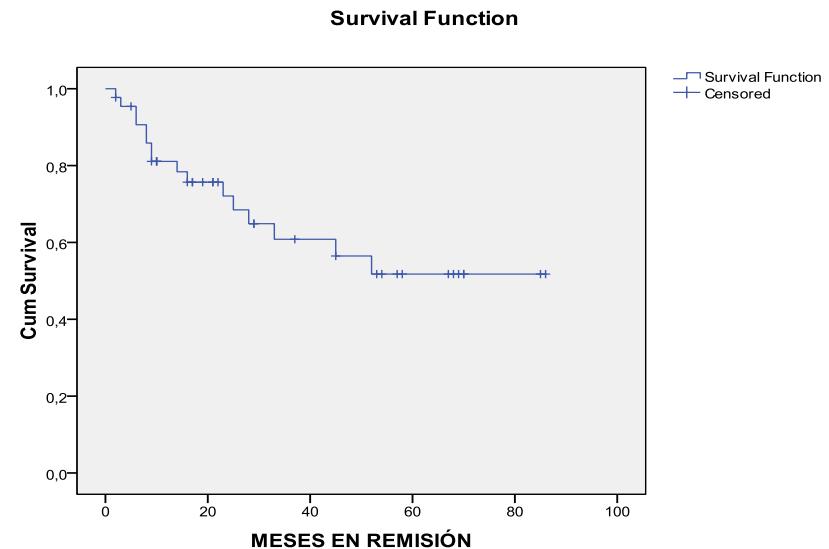


SLE de pacientes en protocolo Pethema LAL 96 de RI

Protocolo Pethema LAL AR N 2005. ClinicalTrials. gov. Number NCT00526409

Objetivos:

- Aplicar los resultados del estudio de la ERM por citometría de flujo a la adopción de actitudes terapéuticas.
- Excluir el TPH para los pacientes con buena eliminación de la ERM postconsolidación y utilizar en ellos sólo la quimioterapia.
- Delimitar un subgrupo de muy alto riesgo (según ERM) para el cual se utiliza el TPH alogénico en primera remisión, de donante familiar idéntico o, en su ausencia, de donante no emparentado.



SLE de pacientes en protocolo Pethema LAL AR 05

Dr. Dapena

I-BFM-SG Member Countries



Dr. Dapena

Guía de Recomendación Terapéutica SEHOP/PETHEMA 2013.

Objetivos

- Unificar el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes con edad entre 1 y 19 años.
- Creación de una red de grupos biológicos de referencia para el estudio de la Leucemia Aguda Linfoblástica.
- Realizar el estudio de la enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo y estableciendo diferentes dinteles en puntos establecidos del protocolo.
- Otros cambios destacables, en relación con los protocolos previos de SHOP y PETHEMA, son:
 - a. Introducción del concepto de respuesta a la prednisona.
 - b. Eliminación de la irradiación craneal a todos los pacientes (incluidos los que presentan SNC-3 al diagnóstico) y aumento del número de dosis de triple terapia intratecal.
 - c. Restricción de las indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - d. Adaptación del tratamiento para pacientes con Síndrome de Down.

RIESGO ESTÁNDAR:

El paciente debe reunir **todos y cada uno de los siguientes criterios**:

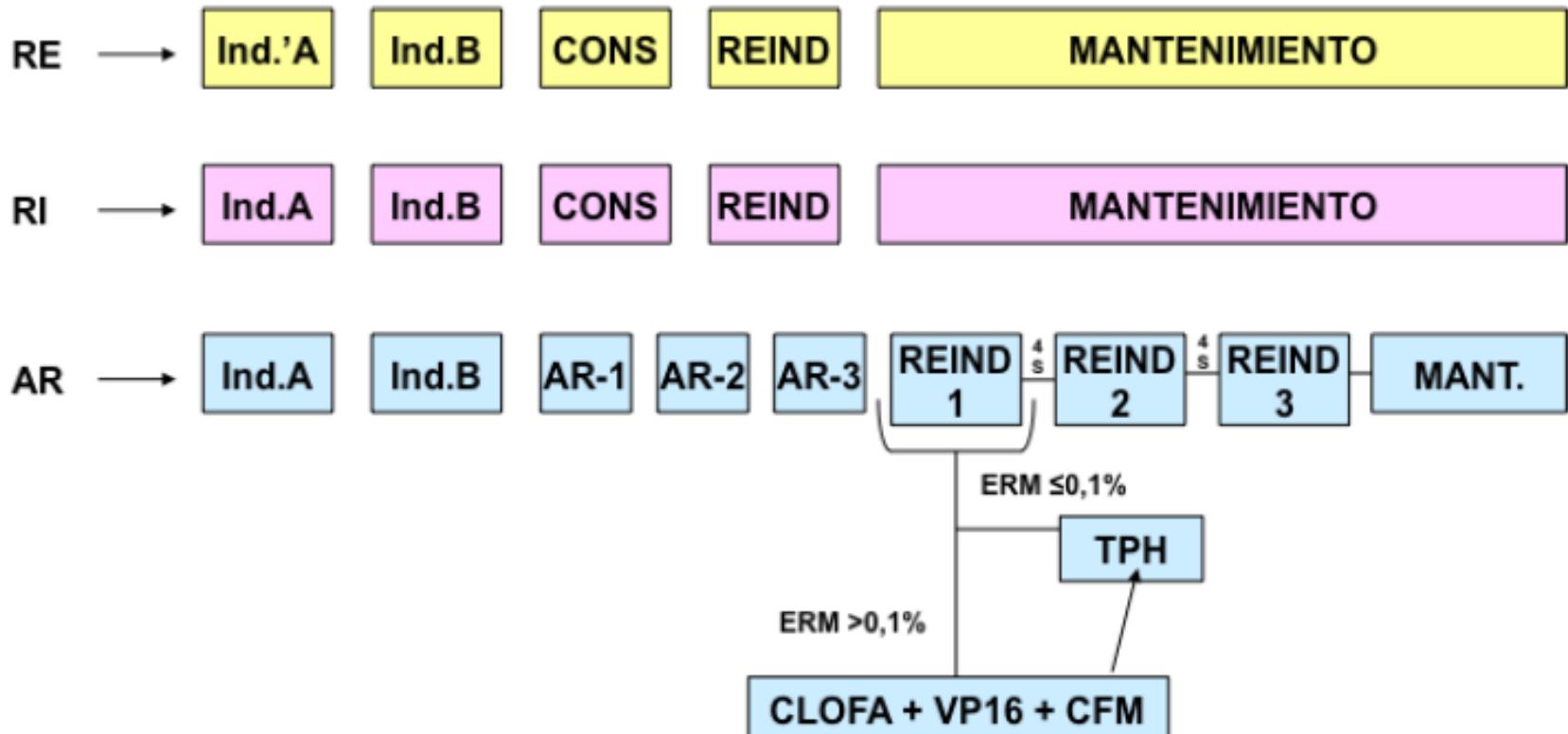
- Edad >1 y <10 años
- Leucocitos <20 x10⁹/l al diagnóstico
- Inmunofenotipo no T
- Ausencia de infiltración del SNC y/o testes
- Citogenética (uno de los dos criterios es suficiente):
 - Alta Hiperdiploidía (51-67 cromosomas), índice de DNA 1,10-1,44 (siempre confirmado por otras técnicas citogenéticas)*.
 - t(12;21) positiva
 - No t(1;19)
 - No reordenamiento MLL
- Presencia de <1.000 blastos/mm³ en día +8 de la Inducción, en sangre periférica
- Presencia de < 5% de blastos y < 0,1% de ERM en médula ósea (MO) en día +15 de la Inducción y al final de la inducción I'A

ALTO RIESGO:

La existencia de **cualquiera de los siguientes criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Alto Riesgo**:

- t(4;11) (MLL/AF4)
- Hipodiploidía <44 cromosomas o índice DNA <0,81 (se requiere confirmación por otras técnicas)
- > 1.000 blastos en día +8 de la Inducción, en sangre periférica
- > 25% de blastos y >10% de ERM en el día +15 de la Inducción, en médula ósea
- ERM > 1% en el día +33 de la Inducción, en médula ósea
- ERM > 0,1% antes de la Consolidación, en médula ósea
- **Se incluirán en este grupo, de forma transitoria, los pacientes afectos de LAL Ph+, hasta disponer del protocolo internacional COG/EspPhALL Ph+ ALL.**

Esquema general de tratamiento SEHOP/PETHEMA 2013.



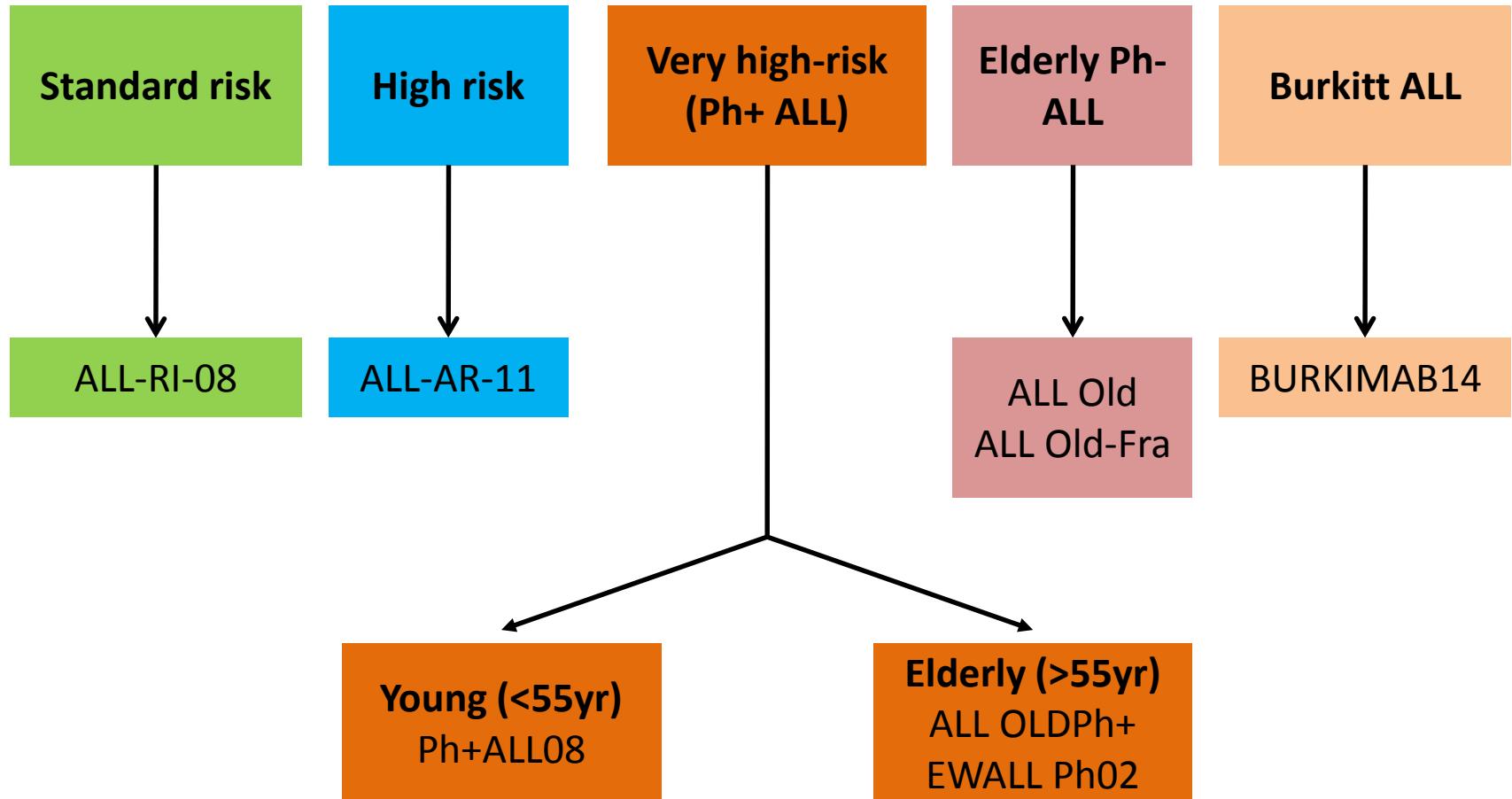
Metotrexate 5 g/m² infusión 24 horas + LV

Dr. Dapena

Exitus: fase de tratamiento

- n=13 (de 359): 3,6%
- Fase de tratamiento:
 - Inducción IA (ANTES RC) : 3 (0,83%)
 - En RC: 7 (1,9%)
 - Inducción IB (RI): 1 (justo al iniciar, bajo efecto ASP)
 - Consolidación (RE + RI): 0
 - Reinducción (RI): 4 (1,1%)
 - Bloque AR3 (AR) : 2
 - Recaída/ refractariedad (fuera protocolo): 4

Visión general de los Protocolos PETHEMA de LAL en el adulto: Primera línea



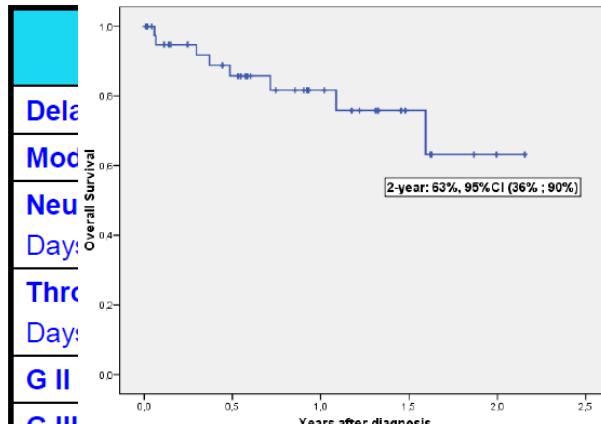
Dr. Dapena

PETHEMA ALL HR 11 Protocol

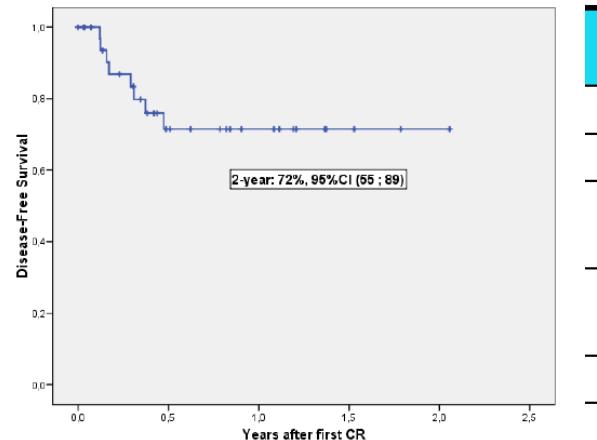
Reducción de los fármacos no esenciales de los bloques de consolidación, para tratar de reducir la toxicidad durante la misma, Asimismo, aumentar la dosis de metotrexato (de 3 a 5 g/m²) en los pacientes con LAL-T, dado que existen evidencias recientes de una mayor tasa de respuesta con esta estrategia.

Outcomes

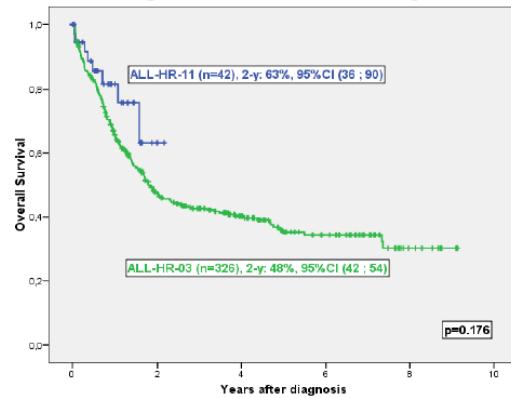
OS (n=42)



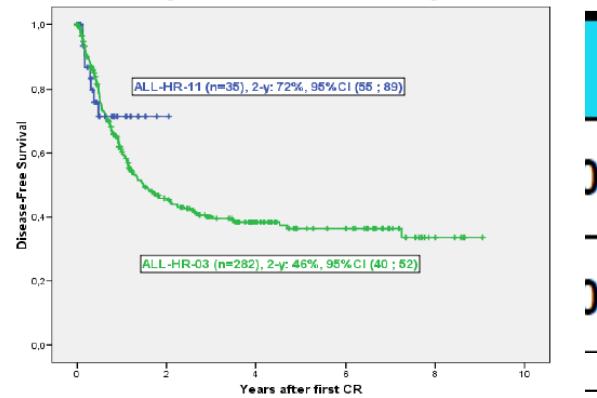
DFS (n=35)



OS by HR PETHEMA protocol



DFS by HR PETHEMA protocol



p

0.595

0.080

Grade

Grade III-IV Hepatic

7/37 (19%)

0

2/30 (7%)

0

2/22 (9%)

Dr. Dapena

PETHEMA ALL OLD 07

PETHEMA LAL OPH 07

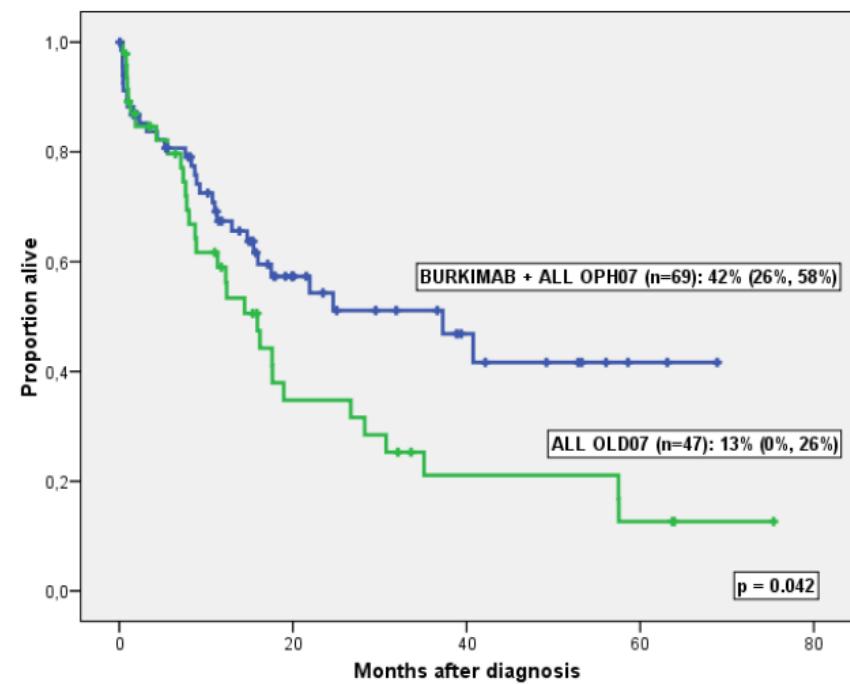
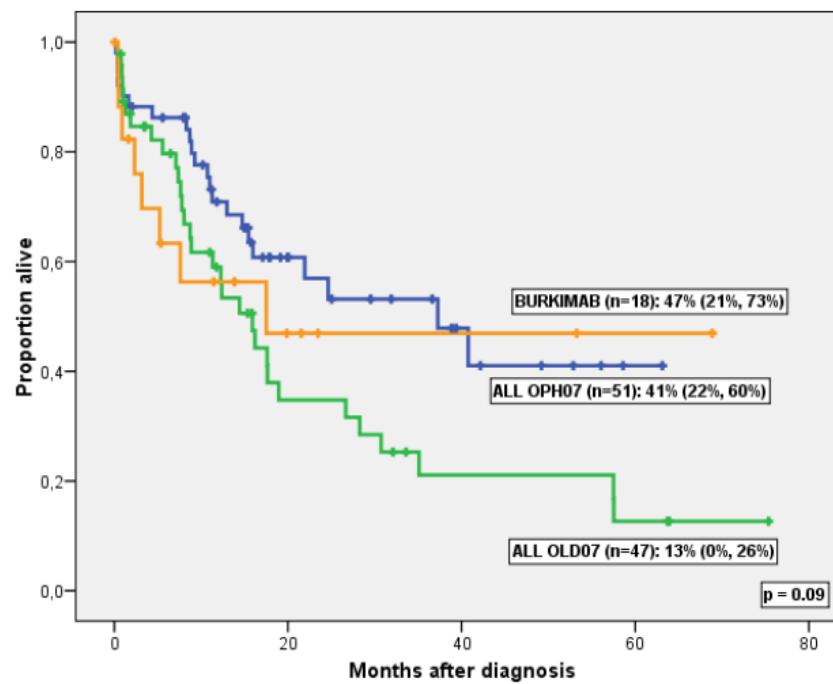
PETHEMA BURKIMAB

Ph- ALL

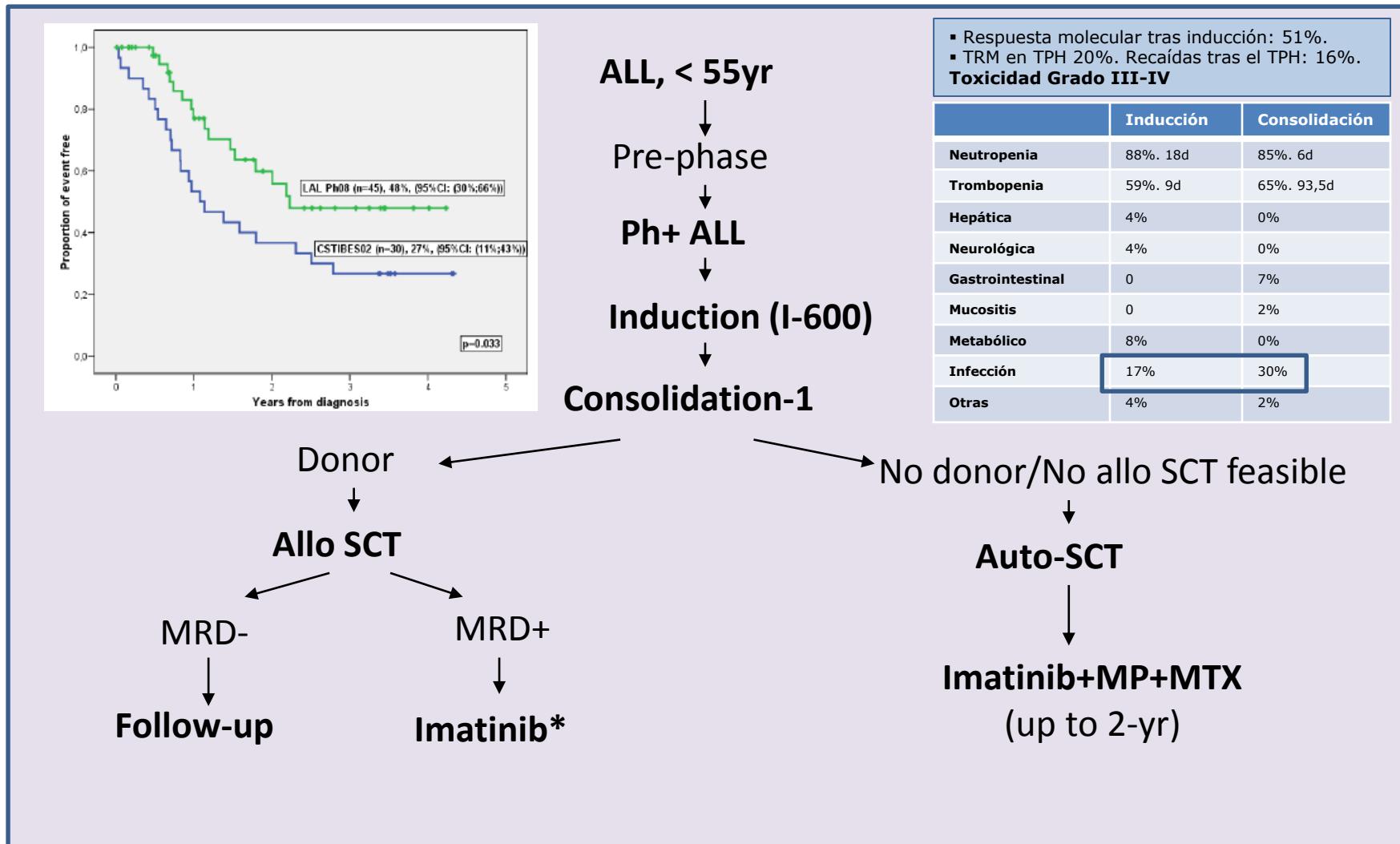
Ph+ ALL

ALL3

Overall survival



LAL Ph-08 Protocol (ALL Ph+ adult patients younger than 55 yr)



*Except T315I mutation

Dasatinib hasta el TPH si no hay respuesta molecular completa después de la consolidación

Dr. Dapena

High methotrexate exposure and toxicity in children with t(9;22) positive acute lymphoblastic leukaemia treated with imatinib.

Loue C et al. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2015, 40, 599-600



Extremely slow methotrexate elimination in a patient with t(9;22) positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib.

Vand Hest RM et al. Am J Hematol, 2008;83:757-758

- 3 pacientes: (9, 13 y 17 años). Protocolo ESPHALL (EudraCT 2004-001647-30, NCT00287105).
- 2 con sintomatología: náuseas, epigastralgia, mucositis, insuficiencia renal aguda y, citólisis hepática.
- Dosis adicionales de ácido fólico y, en un caso Carboxypeptidasa G2.

Block	Patient 1		Patient 2		Patient 3	
	HR1	HR2	HR1	HR2	HR1	HR2
Demographics						
Age (year)	17	17	13	13	9	9
Gender	Female		Male		Female	
BSA (m ²)	1.53	1.48	1.45	1.44	1.17	1.11
Weight (kg)	54.0	49.8	47.9	47.1	34.0	31.0
Drug administration						
HD-MTX	20/07/2011	17/08/2011	08/06/2012	30/06/2012	27/06/2014	18/07/2014
Imatinib	Co-administration	Stopped	Co-administration	Co-administration	Co-administration	Stopped
Carboxypeptidase					Yes	
Drug dosage (mg)						
MTX	7675	7340	7320	7320	5780	5780
Imatinib	450	450	450	450	400/300 ^a	400/300 ^a
Number of doses of folic acid	3	3	3	15	3	3
Biology						
Creatinine (μM)						
Before MTX			48	56	36	27
After MTX (day 2)			40	64	98	29
MTX concentrations (μM)						
Day 1 (H24)				29.85		
Day 2 (H48)	2.96	1.46	0.76	3.08	13.35	0.40
Day 3 (H72)			0.38	0.66	3.57	0.08
Day 4 (H96)			0.06	0.26	2.89	
Day 5 (H120)	0.21	NA		0.19	3.28	
Toxicity symptom(s)	NA	NA	Nausea, epigastric pain	Mucosa toxicity	Acute renal failure, hepatic cytolytic	NA

SUMMARY

What is known and objective: Although there is one report on the possible reduced clearance of methotrexate in an adult patient when given concomitantly with imatinib, there is little information on the possible pharmacokinetic interaction. We report on three cases of delayed elimination of methotrexate in children with chromosome Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia treated concomitantly with imatinib.

Case summary: Three patients, aged 9–17 years, presented with high methotrexate blood levels following co-administration of imatinib and high-dose methotrexate. Two patients presented with clinical symptoms (nausea, epigastric pain and mucositis, acute renal failure, liver cytolytic). One patient required extra supplementary folic acid doses than used in the standard protocol and one child required the use of carboxypeptidase G2.

What is new and conclusion: There is an apparent pharmacokinetic interaction between imatinib and methotrexate in children. Several mechanisms could explain this interaction, including competition for BCRP or ABCB transporters. Temporary withdrawal of imatinib may be necessary for preventing severe methotrexate-related adverse events.

PETHEMA LAL-3/97 -> Burkimab 2008 -> Burkimab 2014

Resultados terapéuticos en LLA-B (B-NHL90):

1999-2000	15-55 a	56-65 a	Total
Evaluables	68	21	89
RC	52 (76%)	15 (71%)	67 (75%)
RP	3 (4%)	0	3 (3%)
Fracaso terapéutico	6 (9%)	3 (14%)	9 (10%)
Muerte prematura	7 (10%)	3 (14%)	10 (11%)
RCC	30 (58%)	5 (33%)	35 (52%)
Recidiva	20 (38%)	7 (47%)	27 (40%)
Muerte en RC	1 (2%)	3 (20%)	4 (6%)
Tumor maligno 2º	1 (2%)		1 (1%)

Figura 1: Estudio B-NHL90
Supervivencia global en LLA-B

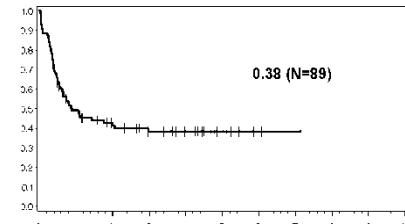
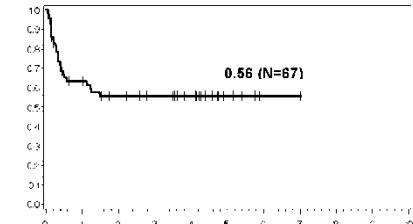


Figura 2: Estudio B-NHL90
Duración de la remisión en LLA-B



- La supervivencia global fue del 38 % y la duración de la remisión del 56 %.
- La edad fue factor pronóstico más importante para la supervivencia total y la duración de la remisión: 15-25a (77%), 26-55a (54%) y 56-65a (35%).
- Los pacientes >55a mostraron en comparación con pacientes más jóvenes resultados desfavorables en la supervivencia global (45 % vs 14 %) y la duración de la remisión (59 % vs 35 %).

Figura 3: Estudio B-NHL90
Supervivencia global en el LNH-Burkitt

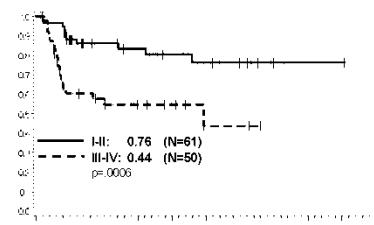
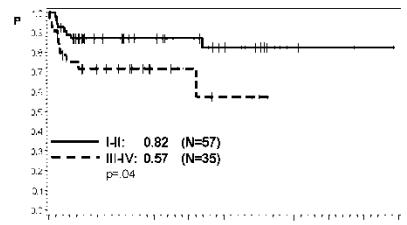


Figura 4: Estudio B-NHL90
Duración de la remisión en el LNH-Burkitt



Toxicidades grado III/IV (bloque A1):

Evaluable	LLA-B 82p	LNH-B 138p
Anemia (Hb < 8 gr/dL)	45 (55%)	13 (9%)
Trombopenia < 50x10E9/L	73 (89%)	74 (54%)
Leucopenia < 2x10E9/L	77 (94%)	101 (73%)
Mucositis	52 (63%)	57 (41%)

B-NHL86: MTX 1,5 g/m². B-NHL90: MTX 3 g/m²

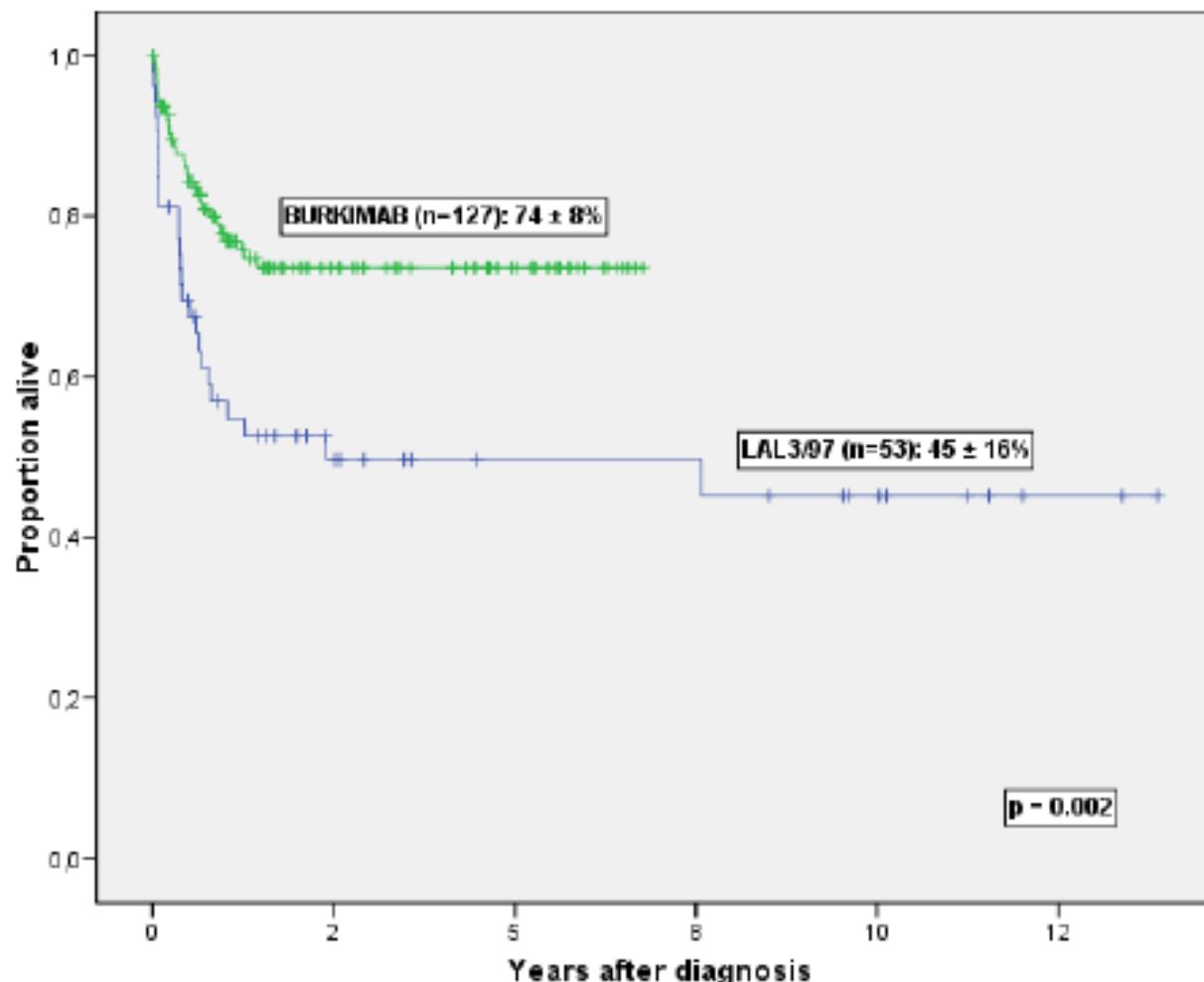
Dr. Dapena

PETHEMA LAL-3/97 -> Burkimab 2008 -> Burkimab 2014

Burkima

- Red met
- Adr
- Adr
- Red entr
- Adic
- Pro
- Usa ciclo

>



asociada al
pervivencia
spués de 6
/m²

Dr. Dapena

Se observó una elevada toxicidad durante los ciclos que impactó en la calidad de vida de los pacientes, comportó reducciones de dosis y demora en la administración de los ciclos de tratamiento en una proporción significativa de los casos.

Burkimab 2008 -> Burkimab 2014

Día	Fármaco	Dosis	Modo de administración
Prefase 1-5 1-5	Ciclofosfamida Prednisona	200 mg/m ² 60 mg/m ²	iv en 1 hora iv en bolus
Ciclo A 7 8 8-12 8-12 11-12 11-2	Rituximab Vincristina Metotrexate Ifosfamida Dexametasona Tenipósido Citarabina	375 mg/m ² 2 mg (dosis máxima) 1500 mg/m ² 1000 mg/m² 800 mg/m ² 500 mg/m² 10 mg/m ² 100 mg/m ² 150 mg/m ²	iv en infusión progresiva (4 h) iv en bolus iv en infusión 24 horas iv en 1 hora iv en bolus iv en 1 hora iv 1 hora/12 horas
Ciclo B 28 29 29 29-33 29-33 32-33	Rituximab Vincristina Metotrexate Ciclofosfamida Dexametasona Doxorrubicina	375 mg/m ² 2 mg (dosis máxima) 1500 mg/m ² 1000 mg/m² 200 mg/m ² 10 mg/m ² 25 mg/m ²	iv en infusión progresiva (4 h) iv en bolus iv en infusión 24 horas iv en 1 hora iv en bolus iv en 15 minutos
Ciclo C 49 50 50 50-54 53-54 54	Rituximab Vindesina Metotrexate Dexametasona Etopósido Citarabina	375 mg/m ² 3 mg/m ² (dosis máxima 5 mg) 1500 mg/m ² 1000 mg/m² 10 mg/m ² 250 mg/m ² 2000 mg/m ² 1500 mg/m²	iv en infusión progresiva (4 h) iv en bolus iv en infusión 24 horas iv en bolus iv en 1 hora iv en 3 horas/12 horas
Profilaxis SNC	TIT	1-8-12-29-33	

Dr. Dapena

- Disponer de un protocolo asistencial único, de ámbito nacional, para el tratamiento de una entidad relativamente infrecuente (LLA-B/LB) en los hospitales colaboradores de los grupos PETHEMA y GEL/TAMO.
- Confirmar los resultados de eficacia del estudio BURKIMAB-08 tras efectuar una modificación de dosis en las pautas de tratamiento.
- Reducir la toxicidad, en especial la mortalidad en RC de los pacientes de edad < 55 años, mediante reducción de dosis en ciclos siguientes a la evaluación intermedia.
- Incorporar la PET/TC como herramienta para el estudio de extensión y la evaluación de la respuesta en los pacientes con LB.

Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically guided dosage adjustments. Pauley J et al. Cancer Chemother Pharmacol (2013) 72:369-378

- Accumulation of Methotrexate Polyglutamates in Lymphoblasts is a determinant of antileukemic effects in vivo. A rationale for High-dose Methotrexate. Masson E et al. J Clin Invest. 1996. 97:73-80.

Abstract

Methotrexate (MTX) is one of the most widely used drugs for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) and is commonly given in high doses. However, the rationale for high-dose MTX (HDMTX) has been challenged recently. To determine whether higher MTX polyglutamate (MTXPG) concentrations in ALL blasts translate into greater antileukemic effects, 150 children with newly diagnosed ALL were randomized to initial treatment with either HDMTX (1,000 mg/m² intravenously over 24 h) or lower-dose MTX (30 mg/m² by mouth every 6 h × 6). ALL blasts accumulated higher concentrations of MTXPG and long-chain MTXPG (MTXPG_{LC}) after HDMTX ($P < 0.00001$). Of 101 patients evaluable for peripheral blast cytoreduction, MTXPG concentrations were higher in patients whose blast count decreased within 24 h ($P = 0.005$) and in those who had no detectable circulating blasts within 4 days ($P = 0.004$). The extent of inhibition of de novo purine synthesis in ALL blasts was significantly related to the blast concentration of MTXPG_{LC} ($IC_{95\%} = 483$ pmol/10⁹ blasts). The percentage of patients with 44-h MTXPG_{LC} exceeding the $IC_{95\%}$ was greater after HDMTX (81%) than LDMTX (46%, $P < 0.0001$). These data indicate that higher blast concentrations of MTXPG are associated with greater antileukemic effects, establishing a strong rationale for HD-MTX in the treatment of childhood ALL. (*J. Clin. Invest.* 1996. 97:73-80.) Key words: leukemia • methotrexate • pharmacodynamics • purine synthesis

Dr. Dapena

- Conventional Compared With individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Evans W et al. N Engl J Med 338:499-505.

ABSTRACT

Background The rate of clearance of antileukemic agents differs by a factor of 3 to 10 among children with acute lymphoblastic leukemia. We hypothesized that the outcome of treatment would be improved if doses were individualized to prevent low systemic exposure to the drugs in patients with fast drug clearance.

Methods We stratified and randomly assigned 182 children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia to postremission regimens that included high-dose methotrexate and teniposide plus cytarabine. The doses of these drugs were based on body-surface area (in the conventional-therapy group) or the rates of clearance of the three medications in each patient (in the individualized-treatment group). In the individualized-treatment group, doses were increased in patients with rapid clearance and decreased in patients with very slow clearance.

Results Patients who received individualized doses had significantly fewer courses of treatment with systemic exposures below the target range than did patients who received conventional doses ($P < 0.001$ for each medication). Among the patients with B-lineage leukemia, those who received individualized therapy had a significantly better outcome than those given conventional therapy ($P = 0.02$); the mean (\pm SE) rates of continuous complete remission at five years were 76 \pm 6 percent and 66 \pm 7 percent, respectively. There was no significant difference between treatments for patients with T-lineage leukemia ($P = 0.54$). In a proportional-hazards model, the time-dependent systemic exposure to methotrexate, but not to teniposide or cytarabine, was significantly related to the risk of early relapse in children with B-lineage leukemia.

Conclusions Adjusting the dose of methotrexate to account for the patient's ability to clear the drug can improve the outcome in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia. (N Engl J Med 1998; 338:499-505.)

Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically guided dosage adjustments. Pauley J et al. Cancer Chemother Pharmacol (2013) 72:369-378

- **Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia.** Wall AM et al. Leukemia 2000 Feb;14(2):221-5

Abstract

Although high-dose methotrexate has been extensively studied in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (ALL), there are fewer data in children with relapsed ALL, many of whom have been heavily pretreated and have subclinical kidney dysfunction. We characterized the pharmacokinetics of adaptively controlled methotrexate given as a 24-h infusion during consolidation therapy in 24 children with relapsed ALL. To achieve the target steady-state concentration of 65 microM, dosage adjustments were required in 14 patients, with doses ranging from 2854 to 6700 mg/m² per course. The mean steady-state plasma concentration (C_{pss}) of 68.0 microM was different ($P = 0.025$) than the predicted C_{pss} (mean = 87.4 microM; range 35.7-184 microM) had no adjustment in dose been made. The coefficient of variation in C_{pss} was reduced from 41% to 18% by individualizing doses. Predisposing factors that correlated with decreased methotrexate clearance were female sex ($P = 0.03$), age greater than 6 years ($P = 0.01$), and prior history of heavy amphotericin B treatment (>30 mg/kg) ($P = 0.03$), but no factor predicted low clearance as well as the measured initial methotrexate clearance during the infusion ($P < 0.0001$). There was no life-threatening toxicity with the regimen. We conclude that dosage individualization decreases interpatient variability and avoids potentially toxic methotrexate exposures in heavily pretreated ALL patients.

Total XV: (LR: 33 µM; SR/HR: 65 µM)

Infección: 5,2%. Mucositis: 3%

Reducción modesta en el retraso en la eliminación del BR: 8,9 vs 7,4%.

5 gr/m²: Cpss: 1,3 vs 7,3% y el retraso en la excreción 14,7 vs 19,8%.

POG9404: (5 gr/m² 24 h)

Infección: 66,2%. Mucositis: 17,8%

LAL-SHOP 99 y 2005: (3 y 5 gr/m² 24 h)

Mucositis: 11%

AIEOP -ALL studies 91,95 y 00: (2 o 5 gr/m² 24 h)

Toxicidad combinada hematológica y no hematológica: 62%.

BFM study NHL-BFM95: (5 gr/m² 24 h)

Mucositis grado 3 36% y grado 4 43%. LV x 3 d?

Total XVI: LR: no y SR/HR: si

Shortening Infusion Time for High-Dose Methotrexate Alters Antileukemic Effects: A Randomized Prospective Clinical Trial. Mikkelsen et al. J Clin Oncol 29:1771-1778.

Abstract

PURPOSE:

To determine whether shortening the infusion duration of high-dose methotrexate (HDMTX; 1 g/m²) affects the *in vivo* accumulation of active methotrexate polyglutamates (MTXPG(1-7)) in leukemia cells and whether this differs among major acute lymphoblastic leukemia (ALL) subtypes.

METHODS:

From June 2000 through October 2007, 356 children with ALL were randomly assigned to receive initial single-agent treatment with HDMTX (1 g/m²) as either a 24-hour infusion or a 4-hour infusion at two pediatric hospitals in the United States. The primary outcome measures were the accumulation of MTXPG(1-7) in leukemia cells and the antileukemic effects (eg, inhibition of *de novo* purine synthesis in bone marrow ALL cells, and decrease in circulating ALL cells).

RESULTS:

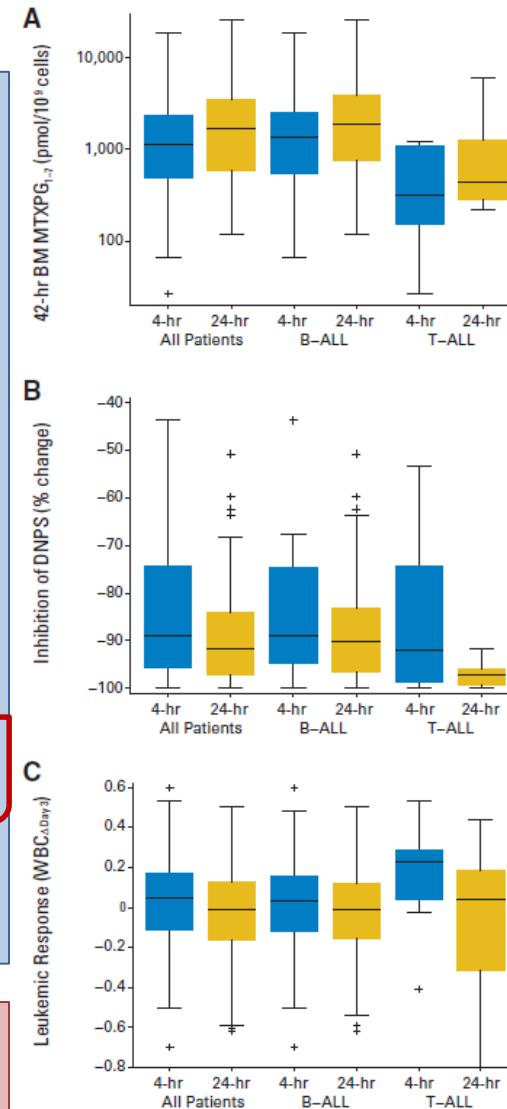
The 24-hour infusion resulted in significantly higher amounts of MTXPG(1-7) in bone marrow leukemia cells (median: 1,695 v 1,150 pmol/10⁹ cells, $P = .0059$), and better antileukemic effects. The 24-hour infusion had the greatest effect on MTXPG(1-7) accumulation in hyperdiploid ALL (median: 3,919 v 2,417 pmol/10⁹ cells, $P = .0038$); T-cell ALL exhibited smaller differences in MTXPG(1-7) but greater antileukemic effects with the longer infusion (median decrease in leukemia cells: 88.4% v 51.8%, $P = .0075$). In contrast, infusion duration had no significant impact on MTXPG(1-7) accumulation or antileukemic effects in ALL with the t(12;21)/(ETV6-RUNX1) chromosomal translocation.

CONCLUSION:

Shortening the infusion time of HDMTX reduces accumulation of active methotrexate in leukemia cells and decreases antileukemic effects, with differing consequences among major ALL subtypes.

HDMTX 1 g/m² 24 horas vs 2 g/m² 4 horas:

Winick N, Martin PL, Devidas M, et al: Delayed intensification (DI) enhances event-free survival (EFS) of children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) who received intensification therapy with six courses of intravenous methotrexate (MTX): POG9904/9905: A Childrens Oncology Group Study (COG). Blood 110, 2007 (abstr 583)

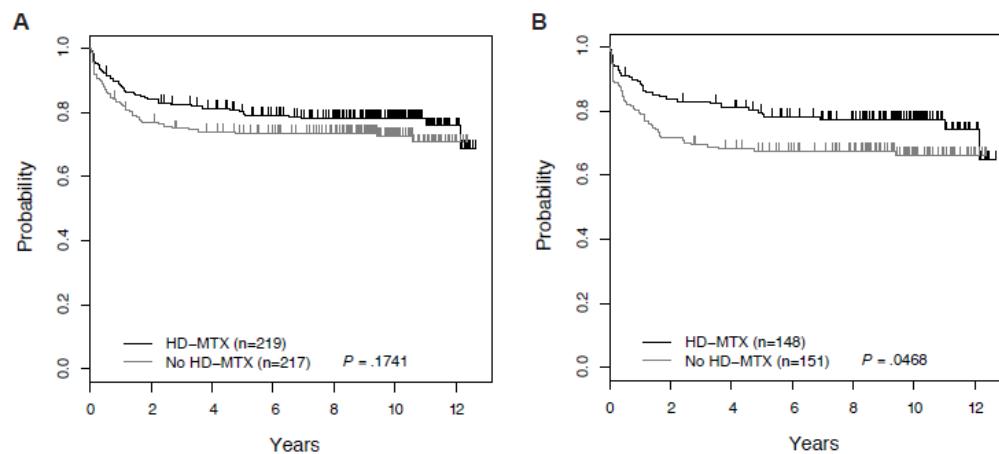


Dr. Dapena

Effectiveness of high-dose methotrexate in T-cell lymphoblastic leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma: a randomized study by the Children's Oncology Group (POG9404). Blood 2011 Jul 28;118(4):874-83

Abstract

The Pediatric Oncology Group (POG) phase 3 trial 9404 was designed to determine the effectiveness of high-dose methotrexate (HDM) when added to multi-agent chemotherapy based on the Dana-Farber backbone. Children with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) or advanced lymphoblastic lymphoma (T-NHL) were randomized at diagnosis to receive/not receive HDM (5 g/m² as a 24-hour infusion) at weeks 4, 7, 10, and 13. Between 1996 and 2000, 436 patients were enrolled in the methotrexate randomization. Five-year and 10-year event-free survival (EFS) was 80.2% ± 2.8% and 78.1% ± 4.3% for HDM (n = 219) versus 73.6% ± 3.1% and 72.6% ± 5.0% for no HDM (n = 217; P = .17). For T-ALL, 5-year and 10-year EFS was significantly better with HDM (n = 148, 5 years: 79.5% ± 3.4%, 10 years: 77.3% ± 5.3%) versus no HDM (n = 151, 5 years: 67.5% ± 3.9%, 10 years: 66.0% ± 6.6%; P = .047). The difference in EFS between HDM and no HDM was not significant for T-NHL patients (n = 71, 5 years: 81.7% ± 4.9%, 10 years: 79.9% ± 7.5% vs n = 66, 5 years: 87.8% ± 4.2%, 10 years: 87.8% ± 6.4%; P = .38). The frequency of mucositis was significantly higher in patients treated with HDM (P = .003). The results support adding HDM to the treatment of children with T-ALL, but not with NHL, despite the increased risk of mucositis.



Dr. Dapena

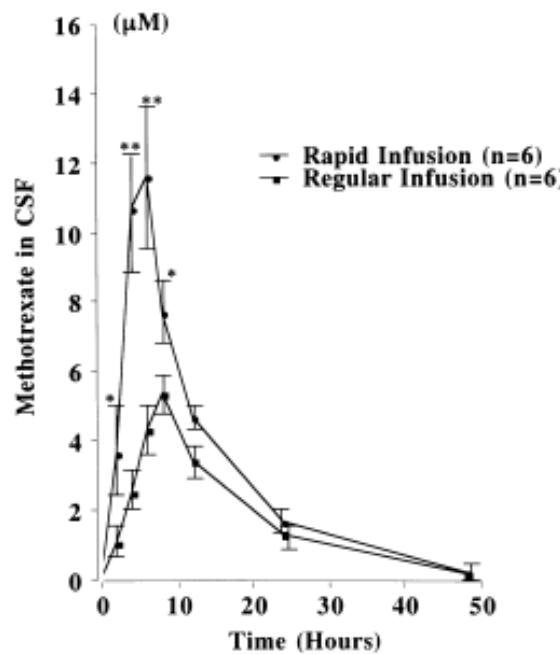
Larsen EC, Salzer WL, Devidas M, et al. Comparison of high dose methotrexate (HD-MTX) with Capizzi methotrexate plus aspiraginase (CMTX/ASNase) in children and young adults with high risk acute lymphoblastic leukemia (HRALL): a report of the Childrens Oncology Study AALL0232. J Clin Oncol 2011;29:2011 (suppl:abst3).



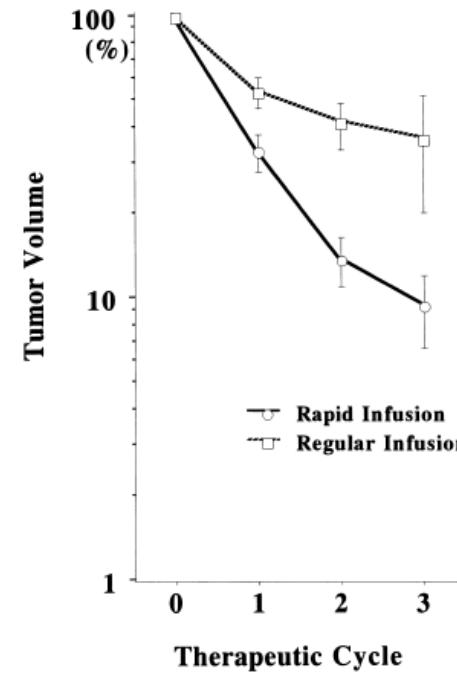
Rational administration schedule for high-dose methotrexate in patients with primary central nervous system lymphoma. Joerger M et al. Leukemia&Lymphoma, October 2012;53(10):1867-1875.



Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. J Neurosurg 91:221-230, 1999.



Dr. Dapena



Effects of infusion duration of high-dose methotrexate on cerebrospinal fluid drug levels in lymphoma patients. Lin X et al. C J of Cancer 27:10,363-367.

Background and Objective:

Methotrexate (MTX) levels of higher than minimal therapeutic level in cerebrospinal fluid (CSF) is essential for the therapeutic effects on central nervous system (CNS) lymphoma. The effect of infusion schedules on MTX penetrating into CSF has not been clearly understood. This study was to evaluate the effect of duration of venous infusion of high-dose MTX (HD-MTX) on drug levels in CSF, and to define the optimal schedule of HD-MTX infusion with high efficiency and low toxicity in CNS lymphomas. **Methods:**

Thirty-four non-Hodgkin's lymphoma (NHL) patients received 6-hour or 24-hour continuous venous infusion of MTX (1–3 g/m²). CSF samples were obtained at 0 h after the end of HD-MTX infusion, and serum samples were obtained at 0 h, 24 h, and 48 h after the end of HD-MTX infusion. MTX concentrations were measured by high-pressure liquid chromatography and compared.

Results:

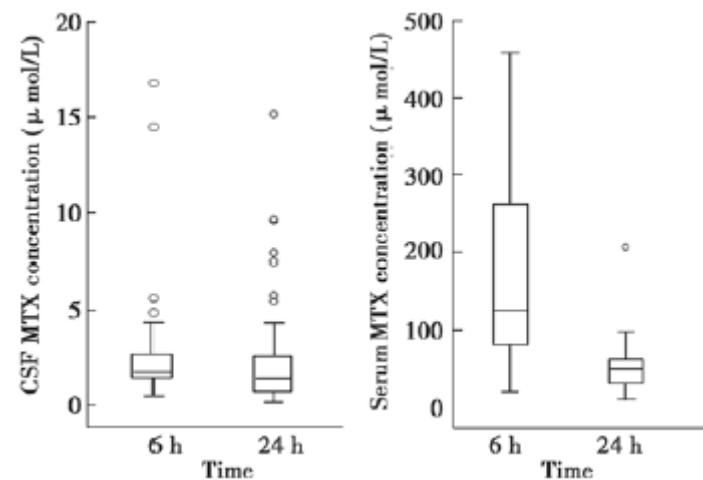
The serum concentration of MTX at the end of infusion was higher in 6-hour group than in 24-hour group. The CSF concentration of MTX was significantly higher in 6-hour group than in 24-hour group (0.70 μmol/L vs. 0.49 μmol/L, p = 0.044). A weak positive correlation between CSF and serum levels of MTX was observed ($r = 0.295$, $p = 0.002$). CSF levels of MTX were much higher in the patients with CNS involvement than in those without CNS involvement. The occurrence rates of grade II–IV mucositis were 15.4% in 6-hour group and 37.8% in 24-hour group; those of grade III–IV myelosuppression were 46.2% in 6-hour group and 67.6% in 24-hour group.

Conclusion:

The shorter duration (6 h) of MTX administration is thought to be more beneficial on the aspects of reducing toxicity and enhancing CNS pharmacokinetics.

Serum and CSF concentration of MTX after the 6-hour and 24-hour infusion of HD-MTX

Group	Item	Serum concentration (μmol/L)			CSF concentration (μmol/L)
		0 h	24 h	48 h	
6-hour	Detection value				
	Mean ±SD	176.94±123.33	0.83±1.44	0.02±0.02	3.04±3.71
	Median(range)	125.50(19.80–459.00)	0.55(0.01–8.05)	0.01(0.01–0.09)	1.76(0.53–16.80)
	Correction value (g ⁻¹ ·m ²)				
	Mean ±SD	63.13±41.31	0.30±0.50	0.01±0.01	1.09±1.32
	Median(range)	58.33(6.55–153.31)	0.18(0.00–2.80)	0.00(0.00–0.03)	0.73 (0.18–6.01)
24-hour	Detection value				
	Mean ±SD	51.47±29.11	0.20±0.31	0.05±0.07	2.31±2.66
	Median(range)	48.15(8.22–206.00)	0.09(0.01–1.64)	0.01(0.01–0.29)	1.43(0.22–15.20)
	Correction value(g ⁻¹ ·m ²)				
	Mean ±SD	18.07±10.30	0.07±0.11	0.02±0.03	0.82±0.90
	Median(range)	15.92(6.28–61.48)	0.03(0.00–0.53)	0.01(0.00–0.09)	0.52 (0.13–5.03)
P		<0.001	<0.001	0.331	0.068



Cerebrospinal fluid concentration of MTX exceeded 0.5 μmol/L in all patients and exceeded 1 μmol/L in 24 (83%) patients in 6-hour group, while exceeded 1 μmol/L in only 41 (65%) patients in 24 h group.

Metotrexato: toxicidad

- Mielosupresión*
- Toxicidad gastrointestinal*
- Hepatotoxicidad
- Nefrotoxicidad: HDMTX: Incidencia: 1.8% (rango, 0-12%). Mortalidad en los pacientes con disfunción renal: 4.4%.
- Neurotoxicidad*

* El ácido folínico es particularmente eficaz en la prevención de la mielosupresión, la toxicidad GI y la neurotoxicidad.

Perazella MA, Moeckel GW (2010). Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 30:570-581

Widemann B et al. (2004). High-Dose Methotrexate-Induced Nephrotoxicity in patients with osteosarcoma. Incidence, treatment, and outcome. *Cancer* 100 (10): 2222-2232

Ackland SP, Schilsky RL (1987). High-dose methotrexate: a critical reappraisal. *J Clin Oncol* 5:2017-2031

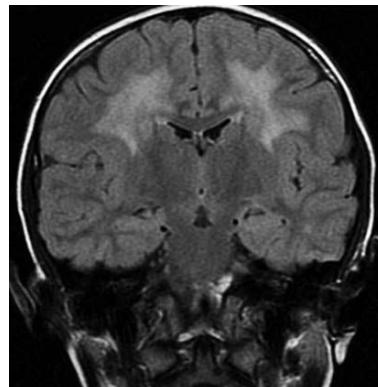
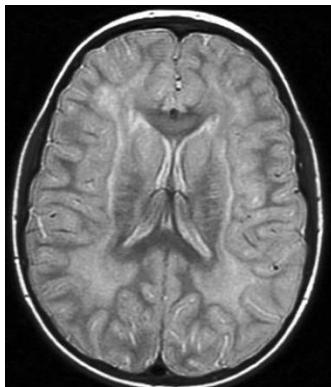
Dr. Dapena

Neurotoxicidad por metotrexato en pacientes pediátricos. Descripción de los síntomas clínicos y hallazgos neurorradiológicos.

Montserrat García-Puig et al. Rev Neurol 2012;54 (12):712-718.

Fisiopatología: el efecto antimetabolito del MTX:

- **inhibe la DHFR** y la **síntesis del tetrahidrofolato**; se altera la síntesis de macromoléculas esenciales, incluyendo proteínas y lípidos de la mielina, e inhibición en el recambio de la mielina y la leucoencefalopatía.
- la inhibición de la DHFR lleva a la **deficiencia de S-adenosilmetionina**, importante para mantener la mielina, lo que causa desmielinización.
- la inhibición de la DHFR conlleva un **déficit de folato y carbamida**, que causa un aumento en los niveles de homocisteína, con efecto tóxico en el endotelio vascular.
- promueve la liberación de **adenosina** en los fibroblastos y células endoteliales vasculares; dilatan los vasos sanguíneos cerebrales, modifican la liberación pre y postsináptica de neurotransmisores y pueden disminuir la conexión neuronal.



Formas:

- **aguda** (<48h): somnolencia, confusión, convulsiones, aracnoiditis aguda (MTX IT)
- **subaguda** (2-14d): ACVA náuseas, visión borrosa, parálisis pseudobulbar, letargia, somnolencia y convulsiones. Mielopatía subaguda (MTX IT)
- **crónica**: variable en intensidad y puede ser progresiva: cambios en la personalidad, deterioro cognitivo, cuadriparexia espástica y convulsiones

N.º de paciente	Sexo	Edad al diagnóstico	Diagnóstico	Protocolo de QT	MTX EV ^a	MTX IT/IV ^b	Clinica	Hallazgos de la RM cerebral	Evolución
1	M	6 años	LLA-B común RE	SHOP-LLA 94	3 × 3	12 × 14 IT	Hemiparesia I, estado mioclónico	Afectación del parénquima supratentorial, capsula interna, SB periventricular D > I	Secuelas clínicas graves; persistencia de lesiones en la RM
2	F	2 años	Meduloblastoma cerebeloso AR	SEOP < 3 años, post HIT-SKK 2000	5 × 3	2 × 6 IV	Aumento de la ataxia, mareo, hiperreflexia	Hiperintensidad en la SB periventricular	Recuperación favorable; persistencia de lesiones en la RM
3	M	3 años y 8 meses	Meduloblastoma AR	CCG99073	5 × 2	2 × 6 IV 12 × 1IT	Inestabilidad, cefalea, dismetría ESD	Desmielinización difusa frontal, parietal	Mejoría clínica; persistencia de lesiones en la RM
4	F	14 años y 6 meses	LLA-B común AR	SHOP-LLA 99	3 × 2	12 × 4 IT	Somnolencia, hemiparesia D, afasia	Lesiones de la SB periventriculares en el centro oval D	Recuperación completa clínica y en la RM
5	M	3 años y 10 meses	LLA-B común RE	SHOP-LLA 99	3 × 3	12 × 5 IT	Somnolencia, visión doble, paresia VI par craneal I	Afectación de la SB supratentorial y hemisferios cerebelosos	Recuperación completa clínica y en la RM
6	F	5 años y 11 meses	LLA-B común RE	SHOP-LLA 2005	5 × 1	12 × 3 IT	Hemiparesia D	Normal	Recuperación completa
7	M	11 años	LLA-B común AR	SHOP-LLA 2005	3 × 4	12 × 14 IT	Hemiparesia D, afasia	Afectación de áreas de la SB frontoparietal I	Recuperación completa clínica y en la RM
8	M	6 años y 6 meses	LNH-T estadio IV	EURO-LBO2	5 × 4	12 × 10 IT	Irritabilidad, hiperreflexia	Leucomalacia supratentorial (Figs. 1 y 2)	Recuperación clínica; persistencia de lesiones en la RM
9	M	3 años y 3 meses	LLA-B común AR	SHOP-LLA 2005	5 × 3	12 × 9 IT	Hemiparesia D, afasia, somnolencia	Lesiones difusas en la SB frontal y parietal	Recuperación clínica; persistencia de lesiones en la RM

^a mg/m² × número de infusions endovenosas previo al inicio de la sintomatología; ^b mg × número de inyecciones intratecales/intravenosas. AR: alto riesgo; D: derecha; F: femenino; ESD: extremitad superior derecha; EV: endovenosa; I: izquierda; IT: intratecal; IV: intraventricular; LLA: leucemia linfoblástica aguda; M: masculino; LNH: linfoma no Hodgkin; MTX: metotrexato; QT: quimioterapia; RE: riesgo estándar; RM: resonancia magnética; SB: sustancia blanca.

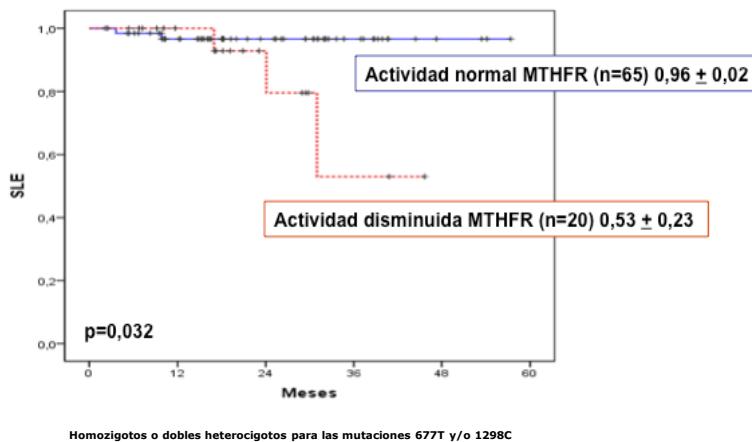
3 pacientes con polimorfismos de riesgo de la MTHFR

Dr. Dapena

Taller HDMTX (SEFH-PKGen-GEDEFO-GEFP-SEHOP) Octubre 2015

Methotrexate consolidation treatment according to pharmacogenetics of MTHFR ameliorates event-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. Salazar J et al. Pharmacogenomics J. 2012 Oct; 12(5):379-85

SLE de 85 pacientes del grupo de riesgo intermedio del protocolo LAL/SHOP-2005, según actividad de la metilentetrahidrofolatoreductasa (MTHFR)



En el protocolo LAL/SHOP-2005 se incrementó la dosis de Metotrexato de 3 g/m^2 en 24 horas a la dosis de 5 g/m^2 .

Se realizó estudio farmacogenético de la metilentetrahidrofolatoreductasa, disminuyendo la dosis de 5 a 3 g/m^2 en aquellos pacientes que eran homozigotos o dobles heterocigotos para las mutaciones 677T y/o 1298C, ya que se relaciona con una actividad disminuida de la enzima MTHFR. En la totalidad de 141 pacientes estudiados, se observó peor evolución en los pacientes con actividad disminuida y a los que según el estudio se les redujo la dosis. Este hecho fue más evidente en el grupo de riesgo intermedio en que se observó diferencia significativa. La toxicidad fue aceptable en todos los pacientes. En el protocolo en desarrollo, se ha considerado la administración a todos los pacientes de una dosis de 5 g/m^2 en infusión de 24 horas.

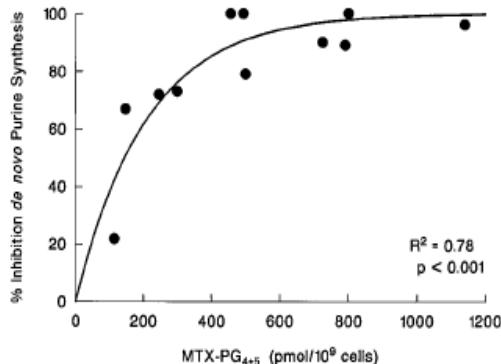
HDMTX en tumores sólidos y hematológicos: Eficacia.

Dra. María Dolores Aumente.

- ¿Cuál es el parámetro PK-PD mejor relacionado con la eficacia del tratamiento?
- ¿Es factible individualizar la dosis de MTX? ¿Cómo realizarla?

¿Cuál es el parámetro PK/PD mejor relacionado con la eficacia?

>MTX PGs → >Efecto



Subtipo de LAL	n	MTXPGs total (pmol/10 ⁹ celulas) mediana (rango)	MTXPGs de cadena larga (pmol/10 ⁹ celulas) mediana (rango)
LAL-B Hiperdiploide	19	4375 (377-9206)	3170 (326-6525)
LAL-B No hiperdiploide	39	2210 (186-9722)	1702 (48-7736)
LAL-B TEL-AML1	24	911 (338-5906)	602 (67-3456)
LAL-B E2A-PBX1	5	553 (364-800)	382 (271-628)
LAL-T	14	572 (284-1468)	355 (180-1096)

Kager L et al. The Journal of Clinical Investigation 2005; 115 (1): 110-117.

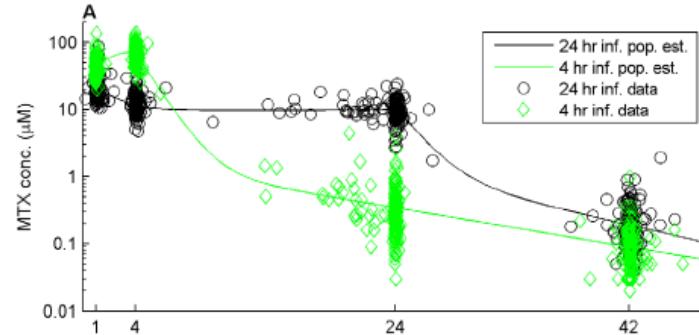
$C_{p_{ss}} = 33\mu M$ → LAL- B de bajo riesgo

$C_{p_{ss}} = 65\mu M$ → LAL-T y/o LAL-B de alto riesgo

Pui CH. et al. Ann Hematol. 2004; 83 Suppl 1:S124-6.

Dra. Aumente

N=194 niños con LLA

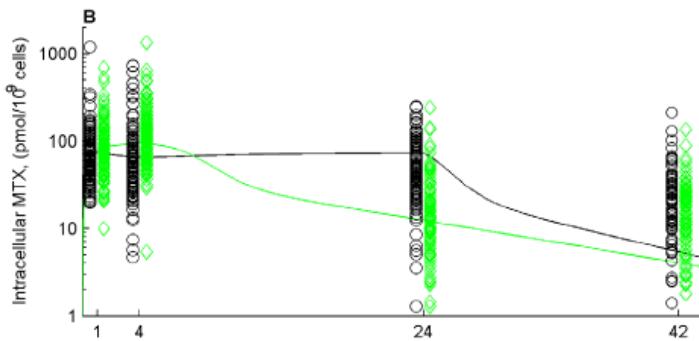


MTX: 1g/m²

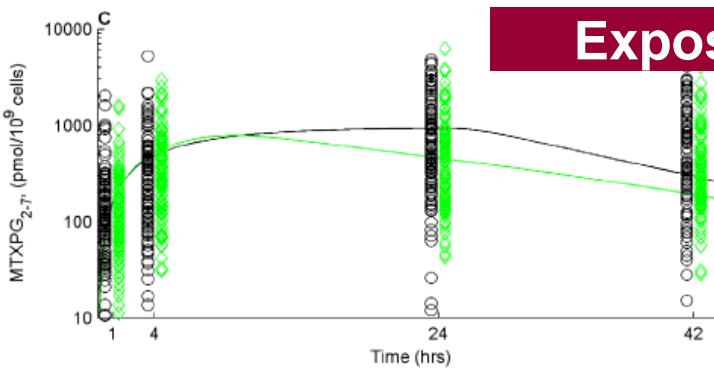
Infusión de 24h

Infusión de 4h

MTX en plasma



MTX intracelular



Exposición más larga → ↑ MTX PGs

MTX-PG intracelular

Panetta JC, et al. Plos Comput Biol 2010; 6(12):1-13

Dra. Aumente

Taller HDMTX (SEFH-PKGen-GEDEFO-GEFP-SEHOP) Octubre 2015

The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group
Study NHL-BFM95

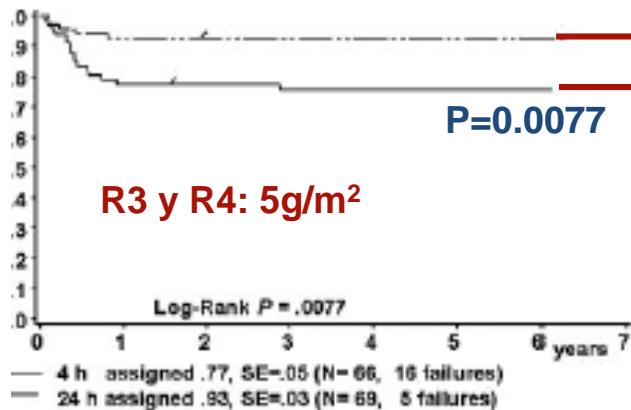
Wilhelm Woessmann, Kathrin Seidemann, Georg Mann, Martin Zimmermann, Birgit Burkhardt, Ilse Oschlies, Wolf-Dieter Ludwig, Thomas Klingebiel, Norbert Graf, Bernd Gruhn, Heribert Juergens, Felix Niggli, Reza Parwaresch, Helmut Gadner, Hansjörg Riehm, Martin Schrappe, and Alfred Reiter, for the BFM Group

BLOOD, 1 FEBRUARY 2005 • VOLUME 105, NUMBER 3

N=364; niños y adolescentes < 18 años
con LNH

MTX: 1g/m² ó 5g/m²

4h 24h

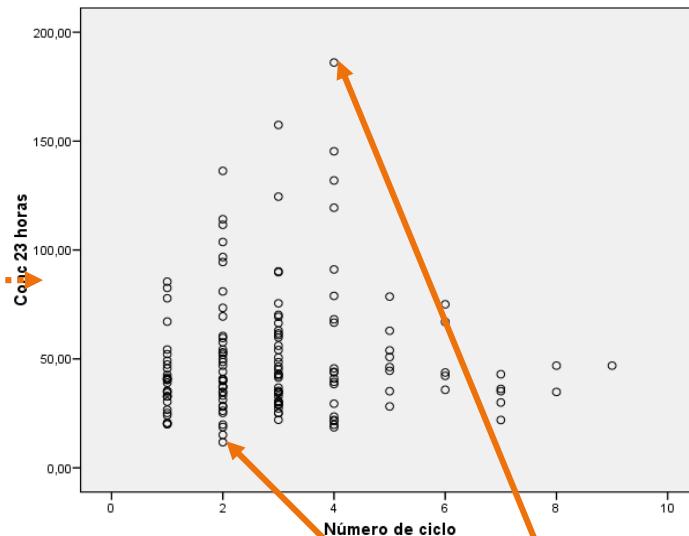
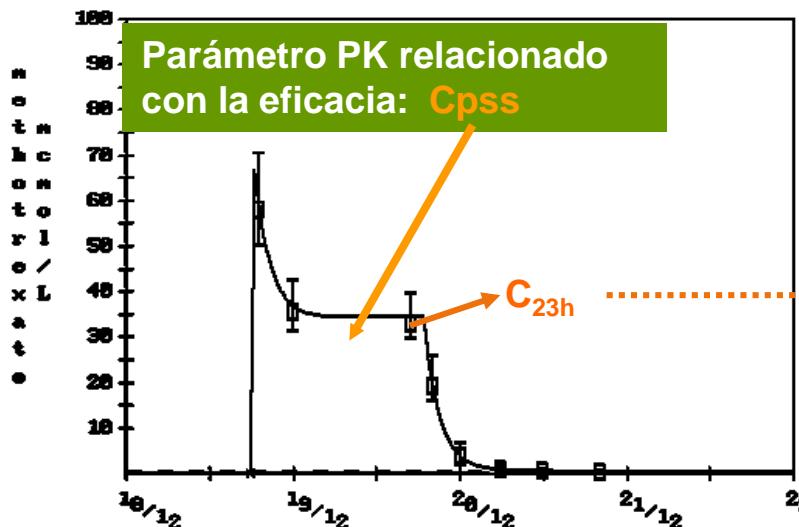


MTX en 24 horas: SLE = 93% ± 3% (n=69)
MTX en 4 horas: SLE = 77% ± 5% (n=62)

- ✓ La incidencia de fallo tumoral 5 veces más alta
- ✓ La incidencia de mucositis grado III/IV significativamente más baja

Prolongar el tiempo de exposición al MTX mejora la eficacia del tratamiento aunque aumenta su toxicidad

Dra. Aumente



Autor	N	Edad	Dosis MTX	C _{23h} Mediana	C _{23h} Rango
Aumente ¹ ,2006	37 (148c)	0.5-17	3 g/m ²	42.27	11.78-186.07
Niemann ² ,2010	70 (138c)	1.8-22	5 g/m ²	39.1	9.6-146
Martelli ³ , 2010	69 (270c)	4.4-10.6	4-8 g/m ²	56	10-380
Woessmann ⁴ ,2005	69 (235c)	1.4-19	5g/m ²	46.4	0.3-344.9

1. Aumente D, et al. Clin Pharmacokinet 2006; 45 (12):1227-1238
2. Niemann A, et al. Ther Drug Monit 2010; 32 (4):467-475
3. Martelli N, et al. J Clin Pharm Ther 2010; 1-9
4. Woessmann W, et al. Blood 2005; 105(3):948-958

Dra. Aumente

¿Es necesaria una individualización de la dosis de MTX?

Criterios que justifican la necesidad de TDM

Indice terapéutico estrecho

Existe una definida relación entre concentración y respuesta (**Margen terapéutico definido**)

Dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad

Acusada **variabilidad** en su comportamiento cinético

Dra. Aumente

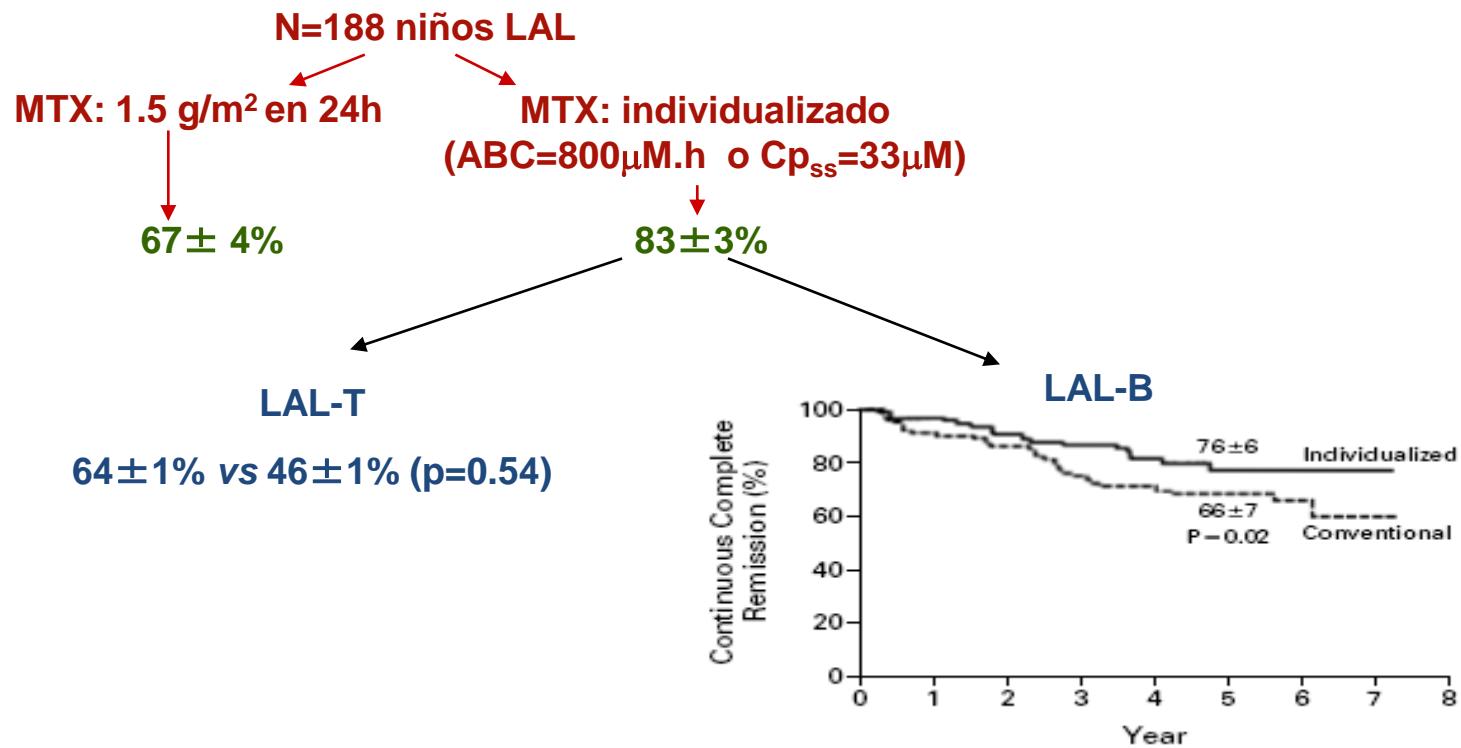
Taller HDMTX (SEFH-PKGen-GEDEFO-GEFP-SEHOP) Octubre 2015

Relacion entre concentración y respuesta en LAL

CONVENTIONAL COMPARED WITH INDIVIDUALIZED CHEMOTHERAPY FOR CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

WILLIAM E. EVANS, PHARM.D., MARY V. RELLING, PHARM.D., JOHN H. RODMAN, PHARM.D., WILLIAM R. CROM, PHARM.D.,
JAMES M. BOYETT, PH.D., AND CHING-HON PUI, M.D.

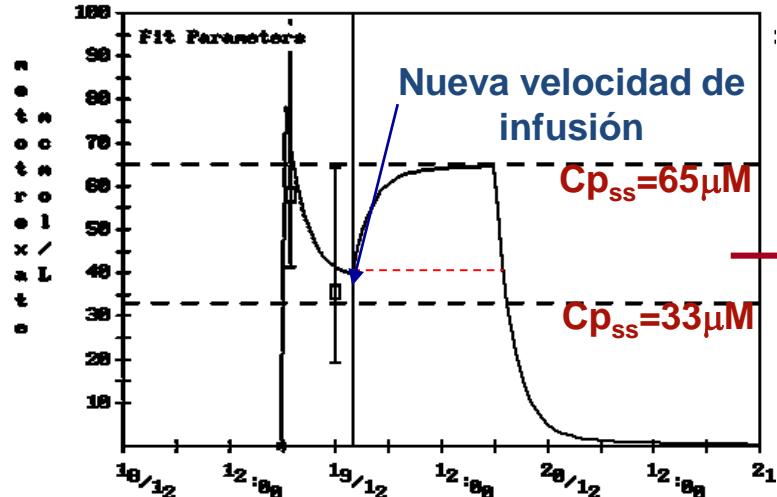
The New England Journal of Medicine February 19, 1998 Volume 338 Number 8



Dra. Aumente

¿Es factible individualizar la dosis de MTX? ¿Cómo realizarla?

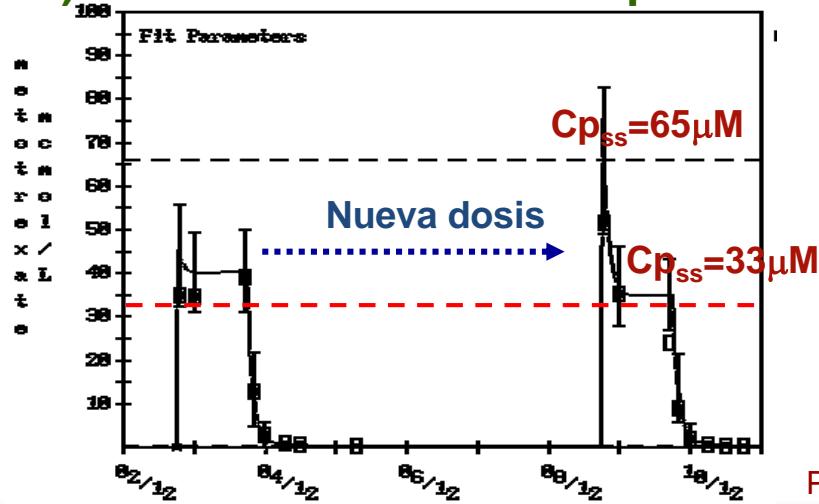
A) En el mismo ciclo



$$Cp_{ss} = \frac{K_0 \text{ (mg/h)}}{CL}$$

Wall AM, et al. Leukemia 2000; 14:221-225.

B) Con los datos del ciclo previo



Pauley JL Cancer Chemother Pharmacol 2013;72:369–378 Dra. Aumente

Estimate MTX CL from previous HDMTX course

Between-course targeting of methotrexate exposure using pharmacokinetically guided dosage adjustments

Jennifer L. Pauley · John C. Panetta · Kristine R. Crews · Deqing Pei · Cheng Cheng · John McCormick · Scott C. Howard · John T. Sandlund · Sima Jeha · Raul Ribeiro · Jeffrey Rubnitz · Ching-Hon Pui · William E. Evans · Mary V. Relling

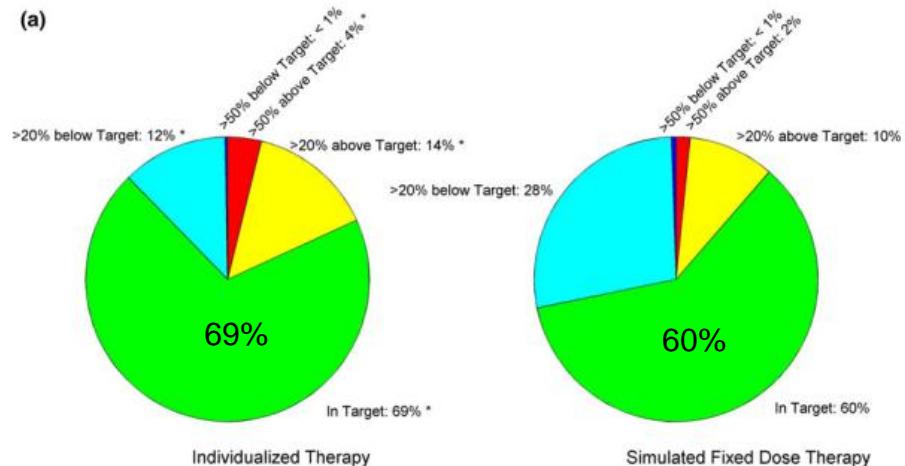
Cancer Chemother Pharmacol (2013) 72:369–378

Variabilidad interciclo=16.9%

¿Estamos los servicios de farmacia preparados para este reto?

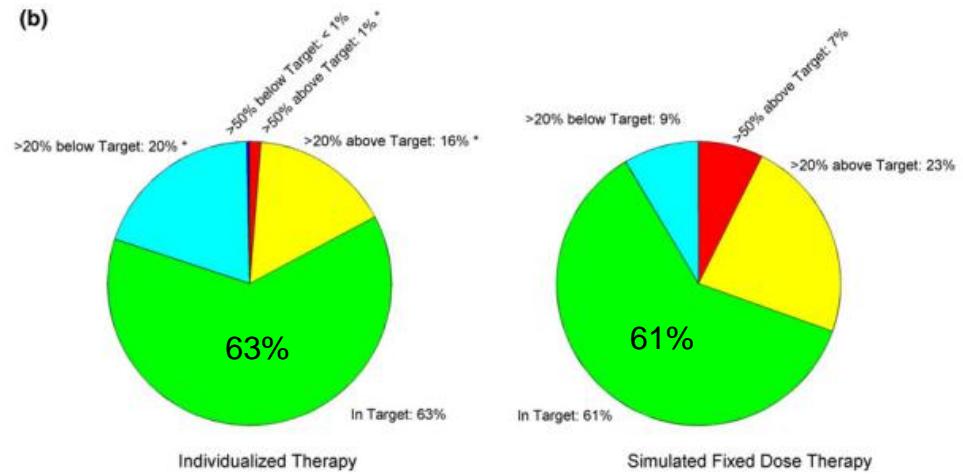
LAL bajo riesgo: Cpss=33 μ M.

(a)



LAL alto riesgo: 65 μ M

(b)



Dra. Aumente

Taller HDMTX (SEFH-PKGen-GEDEFO-GEFP-SEHOP) Octubre 2015

HDMTX en tumores sólidos y hematológicos: Eficacia.

Dr. Francisco José Bautista

En tumores sólidos:

- **Dinámica de OS/GEIS y SEHOP en la elaboración de protocolos.**
- **Diferencias en los esquemas de tratamiento de MTX en adultos y niños y entre distintos grupos.**

Dinámica de SEHOP/GEIS en la elaboración de protocolos

- **GRUPO SEHOP**
 - Institución sin ánimo de lucro: Desarrollar y potenciar la investigación clínica y básica en cáncer pediátrico
 - Representa las unidades de oncología pediátrica nacionales así como cirujanos, ortopedas,...
- **GRUPO GEIS**
 - Institución sin ánimo de lucro: Divulgación e investigación en sarcomas
 - 100 hospitales
 - 200 miembros (oncólogos, radioterapeutas, traumatólogos, investigadores básicos...)

Dr. Bautista

El papel del METOTREXATE en tumores sólidos pediátricos

- Ampliamente utilizado en tumores sólidos:
 - **Sistema nervioso central:**
 - Meduloblastoma
 - PNETs
 - ATRTs
 - **Tumores óseos:**
 - Osteosarcoma
 - **Sarcomas:**
 - Fibromatosis agresiva / Tumores desmoides

Dr. Bautista

El papel del METOTREXATE en tumores sólidos pediátricos: Meduloblastomas y PNETS metastásicos del SNC

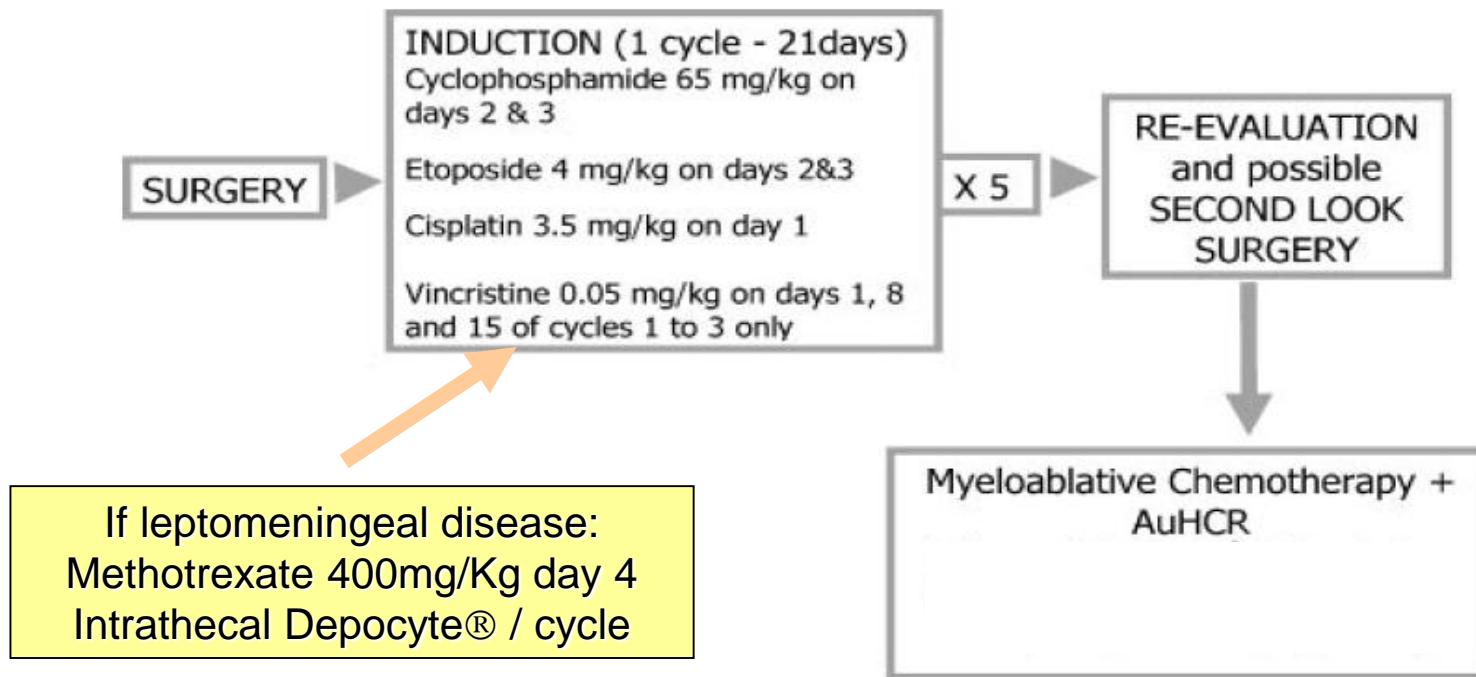


Fig. 1. Treatment regimen. AuHCR, autologous hematopoietic progenitor cell rescue.

Dr. Bautista

El MTX en OSTEOSARCOMA pediátrico y del adulto joven: Evolución

1980-1990

Dr. Bautista

Mayo Clin Proc. 1985 Feb;60(2):91-104.

Trends and variability in survival among patients with osteosarcoma: a 7-year update.

Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Dahlin DC, Gilchrist GS, Edmonson JH.

J Clin Oncol. 1984 Mar;2(3):152-6.

A controlled pilot study of high-dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma.

Edmonson JH, Green SJ, Ivins JC, Gilchrist GS, Creagan ET, Pritchard DJ, Smithson WA, Dahlin DC, Taylor WF.

1990-2000

Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study.

Link MP¹, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A, Ayala A, Shuster J.

2000

J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1574-80.

Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651.

El MTX en OSTEOSARCOMA pediátrico y del adulto joven

J Clin Oncol. 1992 Oct;10(10):1579-91.

A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup.

Onkologie. 2007 May;30(5):228-32. Epub 2007 Apr 24.

Chemotherapy for osteosarcoma without high-dose methotrexate: a 12-year follow-up on 53 patients.

Tunn PU¹, Reichardt P.

Methotrexate for high-grade osteosarcoma in children and young adults (Review)

van Dalen EC, van As JW, de Camargo B

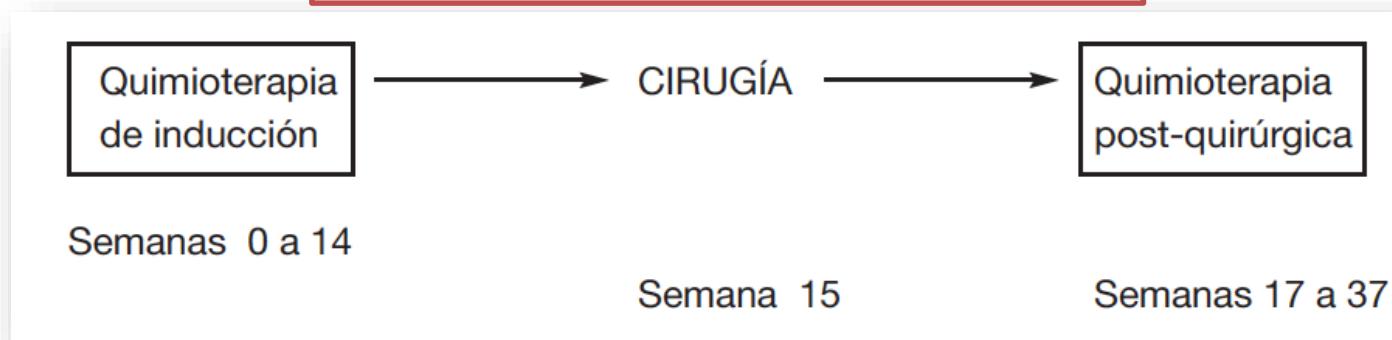
Dr. Bautista

Taller HDMTX (SEFH-PKGen-GEDEFO-GEFP-SEHOP) Octubre 2015

El MTX en OSTEOSARCOMA pediátrico y del adulto joven

Dr. Bautista

SEHOP 2010 – OS LOCALIZADO



GEIS 33– OS LOCALIZADO

PACIENTES ABCB1/P-GLICOPROTEÍNA NEGATIVO:

MTX	CDP/ADM	MTX	CDP/ADM	Cirugía	ADM*	MTX	MTX	CDP	ADM*	MTX	MTX	CDP	MTX	MTX
0	1	4	5	8	9	12	13	14	17	20	21	22	25	28

semana

PACIENTES ABCB1/P-GLICOPROTEÍNA POSITIVOS CON BUENA RESPUESTA HISTOLÓGICA (GR):

MTX	CDP/ADM	MTX	CDP/ADM	Cirugía	ADM*	MTX	MTX	CDP	ADM*	MTX	MTX	CDP	MTX	MTX
0	1	4	5	8	9	12	13	14	17	20	21	22	25	28

→
44

PACIENTES CON ABCB1/P-GLICOPROTEÍNA POSITIVO CON ESCASA RESPUESTA HISTOLÓGICA (PR):

MTX	CDP/ADM	MTX	CDP/ADM	Cirugía	ADM*	HDIIFO								
0	1	4	5	8	9	12	15	18	21					

COMPARATIVA QMT INDUCCIÓN OS NACIONALES

Dr. Bautista

	SEHOP OS 2010	GEIS 33	Dos Int OS 2010	Dos Int GEIS 33
DURACION	15 semanas (6 CICLOS MTX)	8 semanas (2 CICLOS MTX)	-	-
MTX (g/m²)	72	24	4.8 (5.1)	3 (4.8)

COMPARATIVA PROTOCOLOS OS NACIONALES

	SEHOP OS 2010	GEIS 33 PGP -	GEIS 33 PGP + Buena Resp	GEIS 33 PGP+ Mala Resp.
DURACION	52 semanas (11 CICLOS MTX)	34 semanas (10 CICLOS MTX)	44 semanas (10 CICLOS MTX)	44 semanas (2 CICLOS MTX)
MTX (g/m²)	132	120	120	24

COMPARATIVA PROTOCOLOS OS EUROPEOS

OS 2006 (Francia) Buena Respuesta	OS 2006 (Francia) Mala Respuesta	EURAMOS Buena Respuesta	EURAMOS Mala Respuesta
DURACION	37 semanas	34 semanas	29 semanas
MTX (g/m²)	228	144	144

El MTX en OSTEOSARCOMA pediátrico y del adulto joven Vs adulto

- **Dosis de MTX:**

- Niños y adultos jóvenes (35 años): 10-12 g/m²
- Adultos de mediana edad: 8 g/m²
- Adultos de edad avanzada: Individualizar

OSTEOSARCOMA DEL ADULTO
Guía de buena práctica clínica

Dr. Bautista

El MTX en OSTEOSARCOMA pediátrico y del adulto joven Vs adulto

Souhami, R.L., et al., **Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup**

Ensayo OSAD 93: Cisplatino/Adriamicina + MTX a dosis altas. El estudio debió ser interrumpido por exceso de toxicidad en el grupo tratado con MTX (Neuro-Renal) y remplazado por Doxorrubicina. Los resultados tras esta modificación fueron comparables a estudios similares (EOI) o API-AI.

Dr. Bautista

El MTX en OSTEOSARCOMA pediátrico y del adulto joven Vs adulto

Tiempo de infusión de MTX:

- Protocolos pediátricos EU: 4 horas

Pharmacokinetic and clinical studies of 24-h infusions of high-dose methotrexate.

Cohen HJ, Jaffe N.

Dr. Bautista

El MTX en OSTEOSARCOMA pediátrico y del adulto joven Vs adulto

Niveles de MTX al final de la infusión:

- Niveles pico al final el MTX se correlacionan con el pronóstico

COSS-80, COSS-82, COSS-86: A mean threshold peak level of > or = 1,000 μmol/L for the repeated MTX courses of individual patients was found to correlate significantly to prognosis. Graf N. J Clin Oncol. 1994 Jul;12(7):1443-51.

High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics and Outcome of Children and Young Adults with Osteosarcoma

Pediatr Blood Cancer. 2005 Jun 15;44(7):638-42.

Methotrexate levels and outcome in osteosarcoma.

Zelcer S¹, Kellick M, Wexler LH, Shi W, Sankaran M, Lo S, Healey J, Huvos AG, Meyers PA, Gorlick R.

Dr. Bautista

¿Individualizar la dosis del MTX en función de parámetros de farmacocinética y variables analíticas?

[Anticancer Drugs](#). 2008 Mar;19(3):267-73.

High-dose methotrexate in adults with osteosarcoma: a population pharmacokinetics study and validation of a new limited sampling strategy.

[J Chemother](#). 2010 Jun;22(3):186-90.

Pharmacokinetic individualization of high-dose methotrexate chemotherapy for the treatment of localized osteosarcoma.

Population Pharmacokinetics of High-Dose Methotrexate After Intravenous Administration in Pediatric Patients With Osteosarcoma

Helena Colom, PhD, Rosa Farré, PharmD, PhD,† Dolors Soy, PharmD, PhD,‡
Concepción Peraire, PhD,* Josep-Maria Cendros, PhD,* Nuria Pardo, MD,§
Montserrat Torrent, MD,§ Josep Domenech, PhD,* and Maria-Antonia Mangues, PharmD, PhD†*

Dr. Bautista

HDMTX en tumores sólidos y hematológicos: Eficacia.

Dra. Azucena Aldaz.

- ¿Cuál es el parámetro PK-PD mejor relacionado con la eficacia del tratamiento?
- ¿Es factible individualizar la dosis de MTX?

High-Dose Methotrexate Pharmacokinetics and Outcome of Children and Young Adults with Osteosarcoma

Kristine R. Crews, Pharm.D.^{1,2}
Tiebin Liu, M.S.P.H.³

¹ Department of Pharmaceutical Sciences, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee.

Cancer 2004;100:1724–33.

In our study, higher 24-hour MTX concentrations and longer times during which the MTX concentration exceeded 500 M were associated with a delay in the delivery of scheduled chemotherapy.

Another possible explanation is that increased leucovorin dosing in patients with very high MTX exposures may have compromised the antitumor effect of MTX.

In the current study, higher MTX C_{max} values and MTX exposures were associated with an increase in leucovorin dosing.

All patients received HDMTX (at a dose of 12 g/m²) intravenously over 4 hours with leucovorin rescue.

fusion; leucovorin doses were increased for 24-hour MTX concentrations in excess of 10 μM in all 3 studies.

Association between Methotrexate Pharmacokinetic Parameters and Event-Free Survival Probability

Parameter	No. of patients	P value ^a	Five-yr EFS probability (%)	RR (95% CI)
Mean MTX C _{max}				
≤ 1500 μM ^b	54	—	75.5 ± 6.6	2.2
> 1500 μM	53	0.020	58.5 ± 6.7	(1.1–4.2)
Mean log AUC				
≤ 9.07 ^b	54	—	80.9 ± 6.0	2.5
> 9.07	53	0.006	53.5 ± 6.8	(1.3–5.0)
Mean time above 700 μM				
≤ 5.25 hr ^b	59	—	77.4 ± 6.0	2.2
> 5.25 hr	48	0.013	54.2 ± 7.1	(1.2–4.2)
Mean time above 500 μM				
≤ 6.78 hr ^b	55	—	78.0 ± 6.2	2.0
> 6.78 hr	52	0.030	55.6 ± 6.9	(1.1–3.9)
Mean clearance				
≤ 51.5 mL/min/m ^{2b}	54	—	55.6 ± 6.7	0.5
> 51.5 mL/min/m ²	53	0.024	79.1 ± 6.3	(0.2–0.9)
Mean 24-hr MTX concentration				
≤ 7.02 μM ^b	53	—	69.6 ± 6.9	1.1
> 7.02 μM	54	0.71	64.4 ± 6.7	(0.6–2.1)

Dra Aldaz

Osteosarcoma

Grem et al. (1988)

ADMTX vs DIMTX (ns)

Krailo et al. (1988)

ADMTX vs DIMTX (ns)

Bramwell et al. (1994)

ADR, CDDP > ADR, CDDP, ADMTX

Delepine et al. (1988)

POST de 1000 µM ($t_{inf} = 4h$)

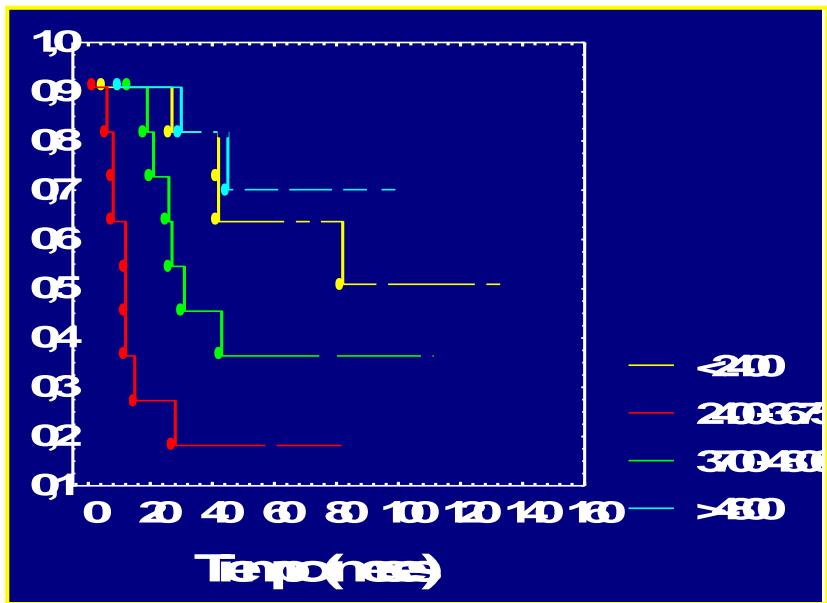
Graf et al. (1994)

POST de 1000 µM ($t_{inf} = 4h$)

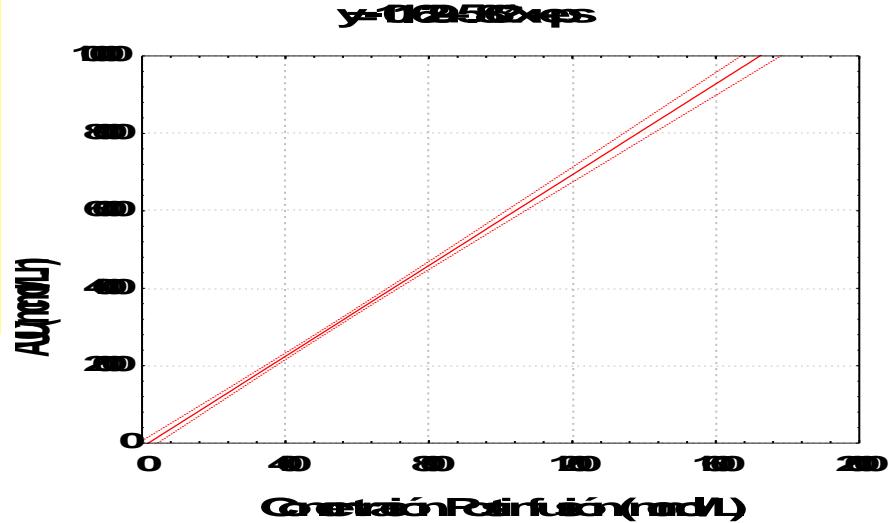
Bacci et al. (1997)

POST de 700 µM ($t_{inf} = 6h$)

	Pauta	V L/kg
Raude et al. ¹⁸	12 g/m ² /4 h	0.56 ± 0.18
Stoller et al. ¹⁹	50–250 mg/kg/6 h	N/A
Wang et al. ²⁰	50–250 mg/kg/6 h	0.147
Current study	77–100 mg/kg/4 h (8 and 10 g/m ²)	0.398 ± 0.006



4000 AUC asociado a Cmax de 700 mcmol/L
 5.045 AUC asociado a Cmax de 1000 mcg/L



High dose methotrexate in adult patients with osteosarcoma: Clinical and pharmacokinetic results

Alessandro Comandone, Roberto Passera, Antonella Boglione, Valentina Tagini, Stefano Ferrari & Luigi Cattel

Acta Oncologica, 2005; 44: 406–411

Twenty-five patients (of the initial 31) were enrolled in the pharmacokinetic study, whereby HDMTX was administered at 12 g/m² by 4 h iv infusion,

infusions, with 0.5 h pre-hydration. LV rescue started 24 hours after the beginning of HDMTX iv infusion (LV 8 mg/m² q 6 h for 3 days). Post-hydration was protracted for 48 hours or more, in case of delayed MTX elimination. No protocol contemplated dose reduction.

Table IIb. Population pk results.

Population pk two-compartment model equations

$$V = -5.258 + 0.052 \cdot ALT + 0.087 \cdot \text{height} + 0.196 \cdot \text{weight}$$
$$K_{el} = 0.286 - 0.001 \cdot AST - 0.162 \cdot \text{creatinine} + 0.009 \cdot \text{hemoglobin}$$
$$K_{12} = 0.011$$
$$K_{21} = 0.070$$

V: volume of distribution; K_{el} : elimination rate constant;
 K_{12} : transfer rate constant from central to tissue compartment;
 K_{21} : transfer rate constant from tissue to central compartment;
ALT/AST: serum transaminases.

Dra Aldaz

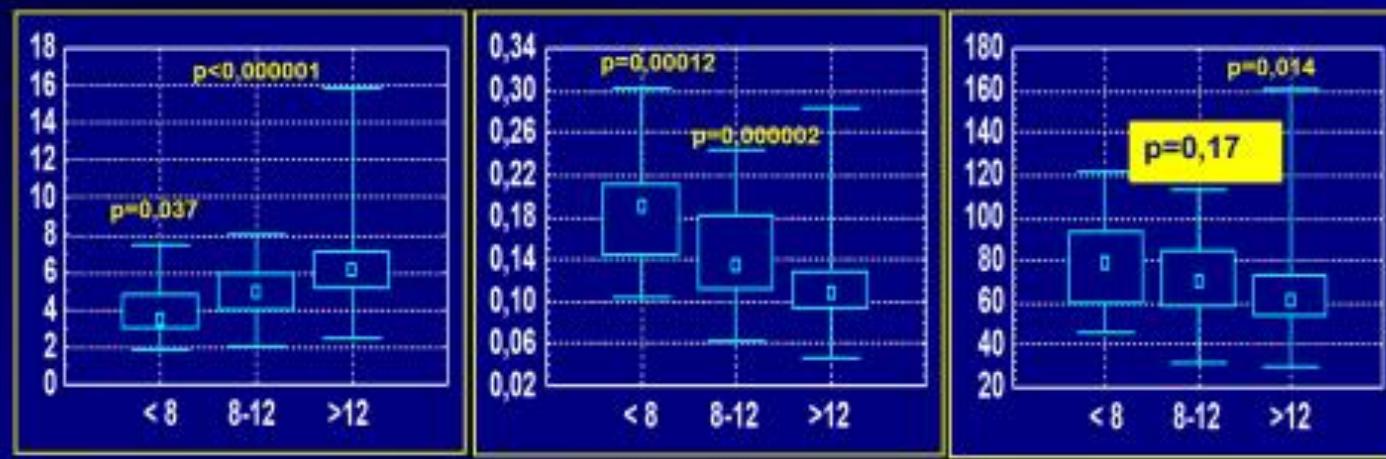
From a pharmacokinetic perspective, our results do not significantly differ from previous evidence from child studies. Interpatient variability with

generally well tolerated: only two cases of hematological and renal G4 toxicity were reported, both recovering in seven days. AUC_{tot} was found to be closely correlated to these adverse events: in both subjects, AUC_{tot} exceeded 12 000 $\mu\text{mol}^*\text{h/l}$, significantly higher than it was in the no-severe-toxicity group ($p < 0.001$). On the contrary, these adverse reactions were not related with MTX C_{max} , elimination rate constant or with total clearance.

vant setting. C_{max} was the only statistically significantly different pk parameter between good and poor responders; at the end of 4 h iv infusion, $C_{max} > 1\,000 \mu\text{M}$ predicted an optimal histological response without compromising the toxicity profile. These data are in good agreement with those reported for children [11].

Aclaramiento de MTX

Influencia de la edad



L/h
p<0,000001

L/h/kg
p<0,000001

mL/min/m²
p=0,0026