

Para acceder a la grabación del seminario:

Si ya han usado *SpotMe* antes click here para ver el contenido Nuevos usuarios de *SpotMe* click here para registrarse

**inspirationALL**  
ALL management inspired by experts

# Tratamiento de los pacientes AYA/Adultos con LLA El rol central de la asparaginasa

## Highlights de la Webinar InspirationALL



### Disertante: Dra Nicola Gökbuget

La Dra Nicola Gökbuget es Jefe del Centro de Estudio del Departamento de Oncohematología y del *University Cancer Center* (UCT) en Frankfurt, Alemania, y uno de los directores del Grupo de trabajo científico del UCT.

También es investigadora principal del *German Consortium for Translational Cancer Research* y del *Frankfurt Cancer Institute*, miembro de la junta *German and European LeukemiaNet*, así como miembro fundador del *European Working Group for Adult ALL*.

La Dra. Gökbuget ha sido coordinadora del Grupo de estudio multicéntrico alemán para la LLA en adultos (GMALL) durante más de 25 años, actuando como investigador principal de varios ensayos clínicos en LLA de adultos y enfermedades hematológicas relacionadas. También ha establecido un registro nacional de LLA en Alemania.

En su investigación, la Dra. Gökbuget se centra en varios aspectos clínicos de la LLA en adultos. Estos incluyen diagnóstico, tratamiento (basado en EMR), resultados de calidad de vida, efectos tardíos y la evaluación de posibles nuevas terapias y medicamentos, tanto en entornos de diagnóstico reciente como R/R.

El contenido del seminario virtual refleja las experiencias personales y la opinión del presentador. Todas las declaraciones relacionadas con el tratamiento no están necesariamente en línea con las indicaciones aprobadas de los productos en cada país. Consulte la información del producto local para obtener todos los detalles.

LLA, Leucemia linfoblástica aguda; ALL, acute lymphoblastic leukemia (leucemia linfoblástica aguda); AYA, adolescent and young adult (adolescentes y adultos jóvenes); EMR, enfermedad mínima residual; R/R recaídos/refractarios.

**SERVIER**  
moved by you

## Eficacia y tolerabilidad de la asparaginasa en pacientes AYA/adultos con LLA: La experiencia GMALL



Más de 5000 pacientes en >150 hospitales han sido tratados con PEG-asparaginasa como parte de los protocolos GMALL<sup>1</sup>



- En el ensayo GMALL 08/2013, la SG a 3 años fue del 76% en pacientes de 18 a 55 años<sup>2</sup>
- La intensificación de PEG-ASP en consolidación más blinatumomab basado en EMR se vinculó con una SG significativamente mejorada en pacientes  $\geq 55$  años tratados con protocolos GMALL adaptados a la edad inspirados en pediatría ( $P < 0,0001$ )<sup>3</sup>



- La toxicidad hepática fue la toxicidad de grado 3/4 asociada a la asparaginasa más frecuente en pacientes entre los 18 y 55 años tratados ya sea con 500 o 2000 UI/m<sup>2</sup>\* de PEG-ASP durante la inducción en GMALL 08/2013<sup>4</sup>
- Basado en datos de GMALL no publicados y datos de otros grupos, los pacientes con un IMC >30 y/o esteatosis hepática tienen un riesgo incrementado de toxicidad hepática



En el protocolo GMALL 07/2003, se observó una pronunciada mejora en la SG en pacientes de 15 a 55 años con LLA de Riesgo Estándar que recibieron PEG-ASP intensificada vs dosis estándar (SG a 3 años 80% vs 68%,  $P < 0,02$ )<sup>5</sup>

## Toxicidades asociadas a la asparaginasa en pacientes adultos con LLA



El riesgo de desarrollar ciertas toxicidades asociadas a la asparaginasa aumenta con la edad (adultos vs niños)<sup>6</sup>



La toxicidad hepática es el EA más frecuente en pacientes adultos tratados con ASP, pero puede además agravarse por otras complicaciones como infecciones y medicación múltiple<sup>1</sup>



La incidencia de la hipertrigliceridemia puede subestimarse en adultos ya que los triglicéridos frecuentemente no se miden<sup>1</sup>



Se ha informado una correlación entre la osteonecrosis y la hiperlipidemia; las microtrombosis en el hueso son un posible mecanismo patogénico<sup>1,8</sup>



- La pancreatitis puede manifestarse como un amplio espectro de síntomas, que van desde leves hasta graves, y es importante una confirmación diagnóstica y una clasificación completa.<sup>1,9</sup>
- La re-exposición a asparaginasa después de pancreatitis asociada a asparaginasa (PAA) se ha relacionado con una segunda PAA grave en casi la mitad de los pacientes y, por lo tanto, es controvertida, especialmente en casos de pancreatitis grave.<sup>10,11</sup>



La profilaxis del tromboembolismo venoso incluye sustitución de HBPM y ATIII.<sup>12</sup>

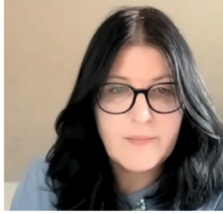
## Mensajes claves

- El tratamiento de pacientes adultos con PEG-ASP puede asociarse con mejores resultados de supervivencia
- Se debe establecer un manejo racional de las toxicidades asociadas a ASP que debe estar sujeto a mejora continua para administrar dosis individualizadas óptimas a los pacientes.

\*Tenga en cuenta que la dosis aprobada de pegaspargasa es de 2500 UI/m<sup>2</sup> cada 14 días en pacientes con una superficie corporal  $\geq 0,6$  m<sup>2</sup> y que son  $\leq 21$  años de edad y 2000 UI/m<sup>2</sup> cada 14 días en pacientes mayores de 21 años.

ATIII, antitrombina III; AYA, adolescentes/adultos jóvenes; EA, efecto adverso; EMR, enfermedad mínima residual; GMALL, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; HBPM, heparina de bajo peso molecular; IMC, índice de masa corporal; LLA, leucemia linfoblástica aguda; (PEG)ASP, asparaginasa pegilada; PPA, pancreatitis asociada a asparaginasa; SG, sobrevida global.

1. Dr Gökbuget, personal experience; 2. Gökbuget N et al. *Blood*. 2021;138(suppl 1):362; 3. Gökbuget N et al. *Blood*. 2022;140(suppl 1):121-123; 4. GMALL, unpublished data; 5. Gökbuget N et al. *Blood*. 2010;116(21):494; 6. Toft N et al. *Leukemia*. 2018;32(3):606-615; 7. Mogensen SS et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:e27300; 8. Schmiegelow K, et al. *F1000Res*. 2017;6:444; 9. Wolthers BO et al. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1238-1248; 10. Rank CU et al. *J Clin Oncol*. 2020;38:145-154; 11. Zwicker JI et al. *J Thromb Haemost*. 2020;18:278-284.



## Perspectivas de la práctica clínica del experto<sup>1</sup>

**En el protocolo GMALL 08/2013, ¿el uso de PEG-asparaginasa durante el mantenimiento se ha asociado con beneficios añadidos y/o toxicidad?**

// En el estudio GMALL 08/2013 se programaron 9 dosis de PEG-asparaginasa como tratamiento de primera línea e intentamos añadir otras 6 dosis durante el mantenimiento. Esta parte se suspendió prematuramente porque menos del 50% de los pacientes pudieron alcanzar las dosis completas de asparaginasa en mantenimiento. Este fue un criterio de detención para este abordaje según el protocolo. Creo que en un protocolo como el nuestro, que ya incluye dosis altas y frecuentes de PEG-asparaginasa, el uso adicional de asparaginasa en mantenimiento no es necesario //

**¿Existe alguna diferencia en la tasa de trombosis entre los diferentes tipos de asparaginasa?**

// Si la asparaginasa se dosifica adecuadamente\*, se puede esperar la misma incidencia de toxicidades con diferentes formulaciones de asparaginasa (asparaginasa nativa de E. coli, Erwinase y PEG-asparaginasa). No conozco ningún dato específico sobre la trombosis. Cualquier comparación sería difícil porque los preparados nativos a menudo se suspenden en caso de toxicidad. Además, las medidas para la profilaxis de la trombosis pueden variar. //

**Mencionó que la hipertrigliceridemia puede estar subdiagnosticada. ¿Recomendaría mediciones periódicas de hipertrigliceridemia?**

// Recomendaría medir los triglicéridos durante el tratamiento con asparaginasa y la duración de actividad esperada. La hipertrigliceridemia puede contribuir al desarrollo de osteonecrosis. El mecanismo de acción no está del todo claro; La osteonecrosis está relacionada con el uso de esteroides, pero puede haber un mayor riesgo con el uso simultáneo de asparaginasa y mientras persista la actividad de la asparaginasa. El grupo GMALL generalmente cuestiona todo uso de esteroides en LLA y recomienda suspender los esteroides, siempre que sea posible, y no el tratamiento primario. //

**En su práctica clínica, ¿prescribe habitualmente premedicación antialérgica antes del tratamiento con asparaginasa?**

// No siempre es fácil diferenciar entre reacciones alérgicas reales y reacciones a la infusión. Si se trata de una reacción muy grave con síntomas sistémicos, normalmente suspendemos el uso de PEG-asparaginasa y cambiamos a un preparado de segunda línea como Erwinase. En reacciones menos graves, como una reacción a la infusión, puede ser una opción ampliar el tiempo de infusión o probar la premedicación antialérgica. El problema de la premedicación es que puede enmascarar una reacción alérgica, lo que provoca una inactivación de la asparaginasa. Por lo tanto, es muy importante si utilizamos premedicación que se realice una medición de la actividad. //

\*Tenga en cuenta que la dosis aprobada de pegaspargasa es de 2500 UI/m<sup>2</sup> cada 14 días en pacientes con una superficie corporal ≥0,6 m<sup>2</sup> y que son ≤21 años de edad y 2000 UI/m<sup>2</sup> cada 14 días en pacientes mayores de 21 años.

LLA, leucemia linfoblástica aguda; SC superficie corporal; GMALL, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; HBPM, heparina de bajo peso molecular; PEG, pegilada.

1. Gökbuğut N. *Treatment of AYA/adult patients with ALL – The central role of asparaginase*. Webinar and Q&A sessions, April 25 and 27, 2023.



**Para acceder a la grabación del seminario web y las sesiones de preguntas y respuestas:**

Si ya han usado *SpotMe* antes [click here](#) para ver el contenido  
Nuevos usuarios de *SpotMe* [click here](#) para registrarse