

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO
CLASIFICACIÓN
BASES DEL TRATAMIENTO

DR: GUSTAVO CEA SANHUEZA.
HCRV-UACH.

BASES DEL TRATAMIENTO

PRINCIPIOS BÁSICOS

- Regímenes de **quimioterapia** intensiva multidroga.
- Adición de **Radioterapia** a un subgrupo específico de pacientes.
- Adición de **HSCT** a otro subgrupo específico de pacientes.
- Adaptación de la intensidad del tratamiento al **riesgo individual** del niño.

FACTORES PRONOSTICO

Table 2. Important Prognostic Factors and Their Approximate Incidences in Childhood ALL

Factor	Favorable Prognostic Factors and Their Approximate Incidence (%)	Unfavorable or Less Favorable Prognostic Factors and Their Approximate Incidence (%)
Age at diagnosis	≥ 1 and < 10 years (77%)	< 1 year (3%) or ≥ 10 years (20%)
Gender	Female (45%)	Male (55%)
White blood cell count at diagnosis	$< 50,000/\mu\text{L}$ (80%)	$\geq 50,000/\mu\text{L}$ (20%)
Immunophenotype	CD10 ⁺ precursor B-cell ALL (83%)	CD10 ⁻ precursor B-cell ALL (4%), T-ALL (13%)
CNS disease*	CNS 1 (80%)	CNS 3 (3%), TLP+ (7%)
Genetic features†	Hyperdiploidy (20%), TEL/AML1 positivity (20%)	Hypodiploidy (1%), t(9;22) or BCR/ABL positivity (2%), t(4;11) or MLL/AF4 positivity (2%)
Prednisone response‡	$< 1,000/\mu\text{L}$ blood blasts (90%)	$\geq 1,000/\mu\text{L}$ blood blasts (10%)
Early bone marrow response	$< 5\%$ blasts (M1) on day 15 of induction treatment (60%)	$\geq 25\%$ blasts (M3) on day 15 of induction treatment (15%)
Remission status after induction therapy in the bone marrow (morphologically assessed)	$< 5\%$ blasts (M1) after 4 to 5 weeks of induction treatment (98%)	$\geq 5\%$ blasts (M2 or M3) after 4 to 5 weeks of induction therapy (2%)
Minimal residual disease§ in the bone marrow (molecularly assessed)	$< 10^{-4}$ blasts after 5 weeks of induction treatment (40%)	$\geq 10^{-3}$ blasts after 12 weeks of treatment (induction and consolidation) (10%)

M. Schrappe, Seminars in Hematology, vol 46, January 2006.

ESTRATIFICACIÓN POR RIESGO

1.12 ASIGNACION POR GRUPOS DE RIESGO

1.12.1 GRUPO RIESGO STANDARD (RS)

Blastos en Periferia día 8: < 1000 blastos/ μ L

- y Edad $\geq$ 1 año – < 6 años
- y LEU Iniciales < 20000/ μ L
- y M1 o M2 en médula ósea del día 15
- y M1 en médula ósea del día 33

Se deben cumplir todos los criterios

1.12.2 GRUPO RIESGO INTERMEDIO (RI)

1. Blastos en Periferia día 8: < 1000 blastos/ μ L

- y Edad < 1 año o $\geq$ 6 años y/ó LEU $\geq$ 20000/ μ L
- y M1 o M2 en médula ósea del día 15
- y M1 en médula ósea del día 33

ó:

2. Criterio de Riesgo Standard

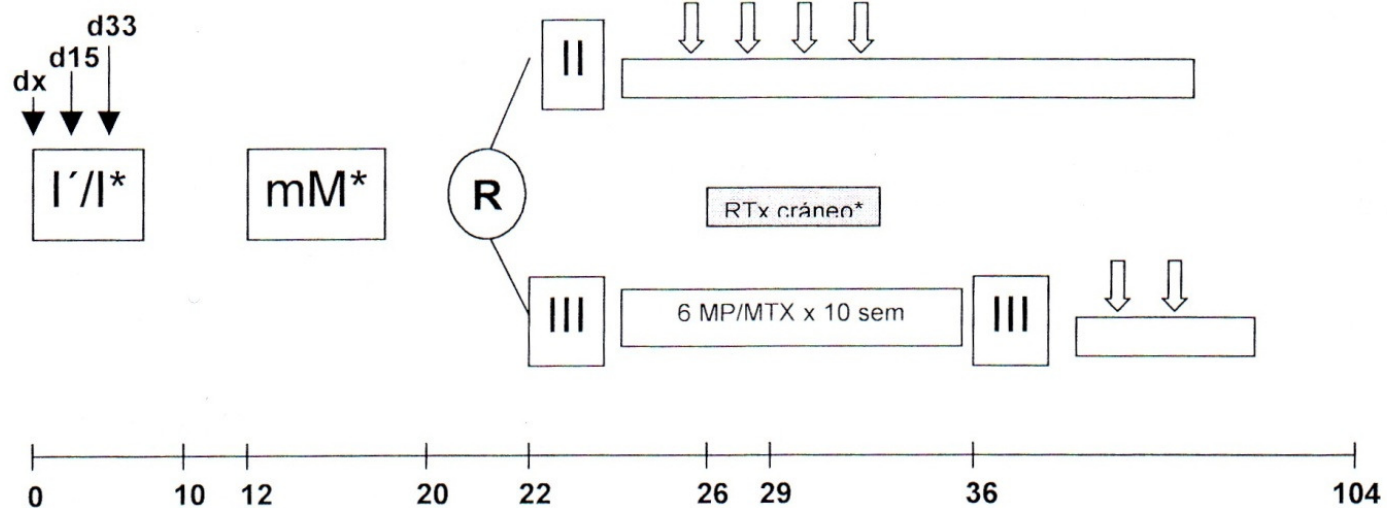
- con M3 en médula ósea del día 15
- y M1 en médula ósea del día 33

1.12.3 GRUPO RIESGO ALTO (RA)

1. Riesgo Medio con M3 en médula ósea del día 15
2. Blastos en Periferia día 8: $\geq$ 1000 blastos/ μ L
3. M2 o M3 en médula ósea del día 33
4. Translocación t(9;22) [BCR/ABL] ó t(4;11) [MLL/AF4]

Al menos debe cumplirse un criterio.

LLA PINDA 2002 Riesgo Standard



* LLA-T :protocolo I y protocolo M

* Radioterapia de cráneo en LLA T = 12 Gy
SNC (+) = 18 Gy

Protocolo I'

Terapia Inducción: RIESGO STANDARD -LLA estirpe B

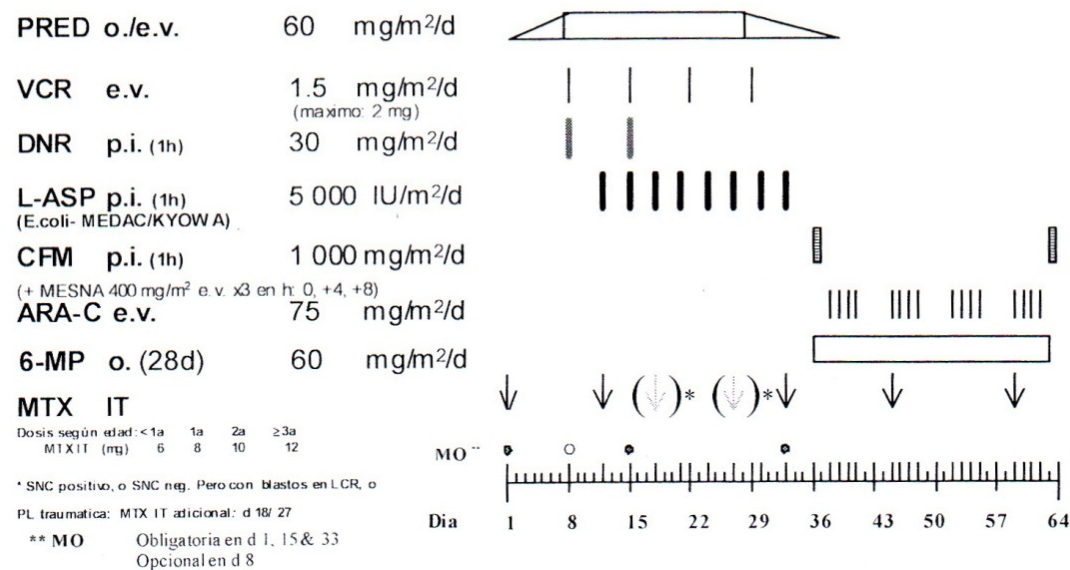


Figura 6: Protocolo I' para Terapia de Inducción en LLA estirpe B- sólo Riesgo Standard

Protocolo I

Terapia Induccion: LLA RStandard -T & RIntermedio & RAlto

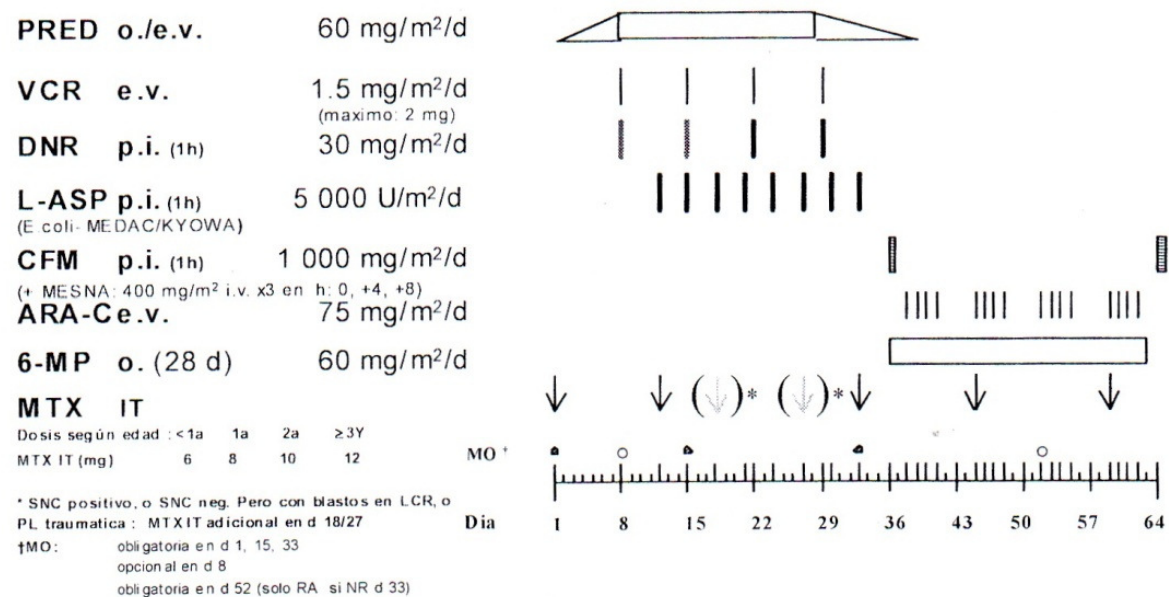


Figura 7: Protocolo I para Terapia de Inducción en RS LLA -T & RI & RA

Protocolo mM Consolidacion LLA estirpe B en RS y RI

6-MP o. (56 d) 25 mg/m²/d
(en la noche, con estomago vacío, sin leche)

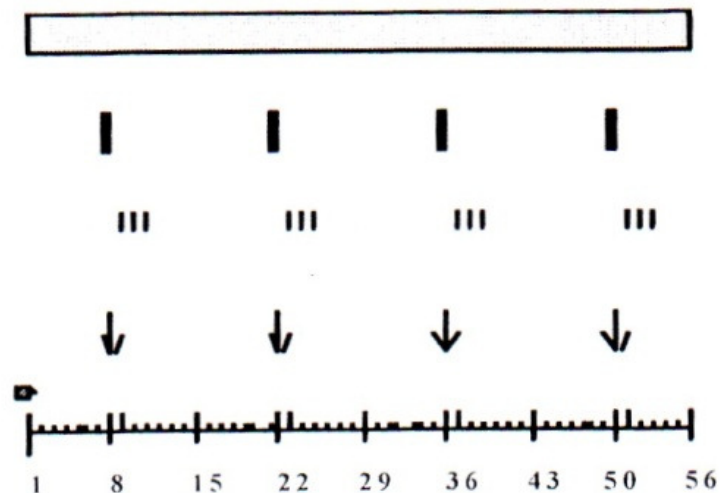
MTX p.i. (24h) 10% en 0.5h
2 000 mg/m² 90% en 23.5h

Leucovonna 15 mg/m² c.v. x3 en h: +42, +48, +54

MTX i.t.
Dosis según edad:
< 1 a 6 mg
≥ 1 < 2 a 8 mg
≥ 2 < 3 a 10 mg
≥ 3 a 12 mg

MO

Día



Protocolo M

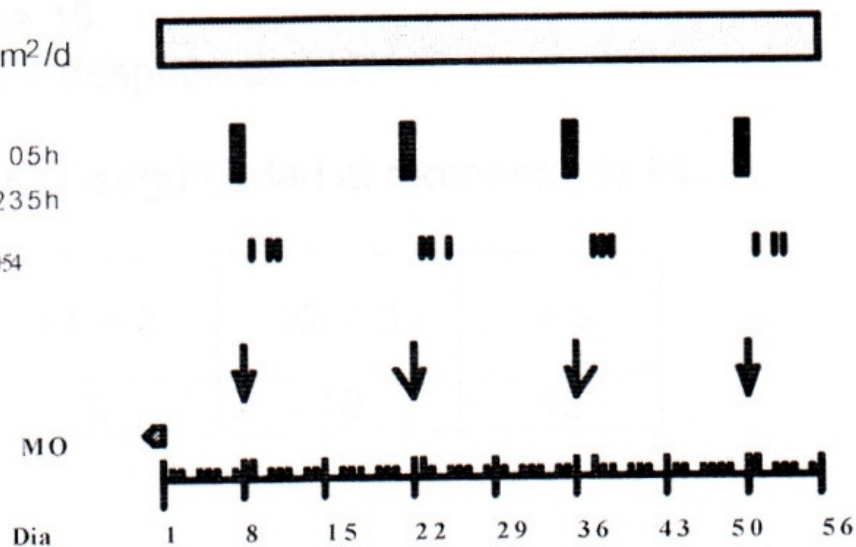
Consolidación LLA-T Riesgo Standard y R Intermedio

6-MP o. (56 d) 25 mg/m²/d
(en la noche, sin bñe)

MTX p.i. (24h) 10% in 05h
5 000 mg/m² 90% in 235h

Leucovorin al 5 mg/m² ex. x 3 en h: +42, +48, +54

MTX i.t.
Dosis según edad
 < 1a 6mg
 ≥ 1 < 2a 8mg
 ≥ 2 < 3a 10mg
 ≥ 3a 12mg



Protocolo II

Terapia Reinduccion: RS-1 / RI-1/ RA-2A / RA-2B

DEXA O/EV 10 mg/m²/d

VCR EV 1.5 mg/m²/d
(maximo: 2 mg)

DOX PI (1h) 30 mg/m²/d

L-ASP PI (1h) 10 000 IU/m²/d
(native E. coli ASP)

CFM PI (1h) 1 000 mg/m²/d
(+MESNA 400 mg/m² e.v. x3 en hora: 0, +4, +8)

ARA-C EV 75 mg/m²/d

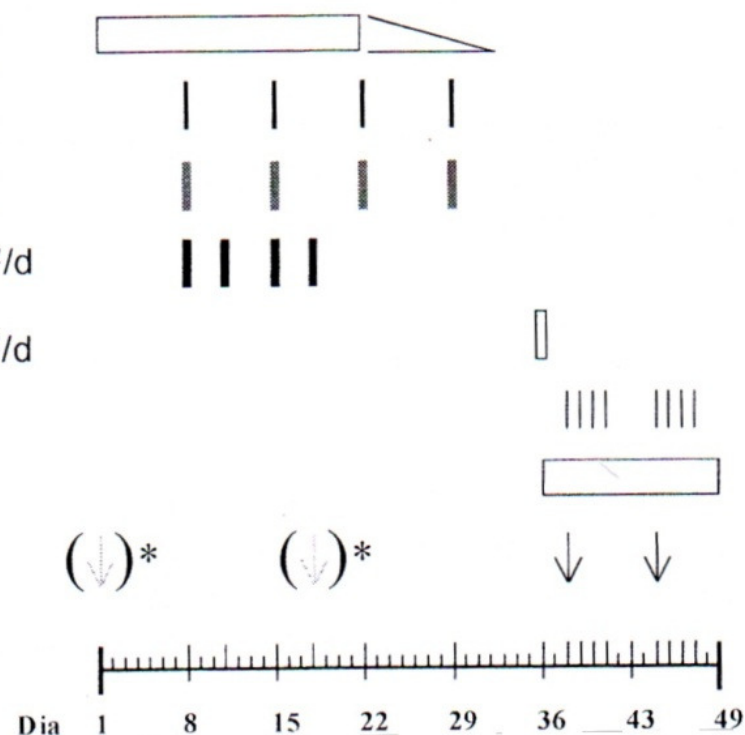
6-TG O. 60 mg/m²/d

MTX IT

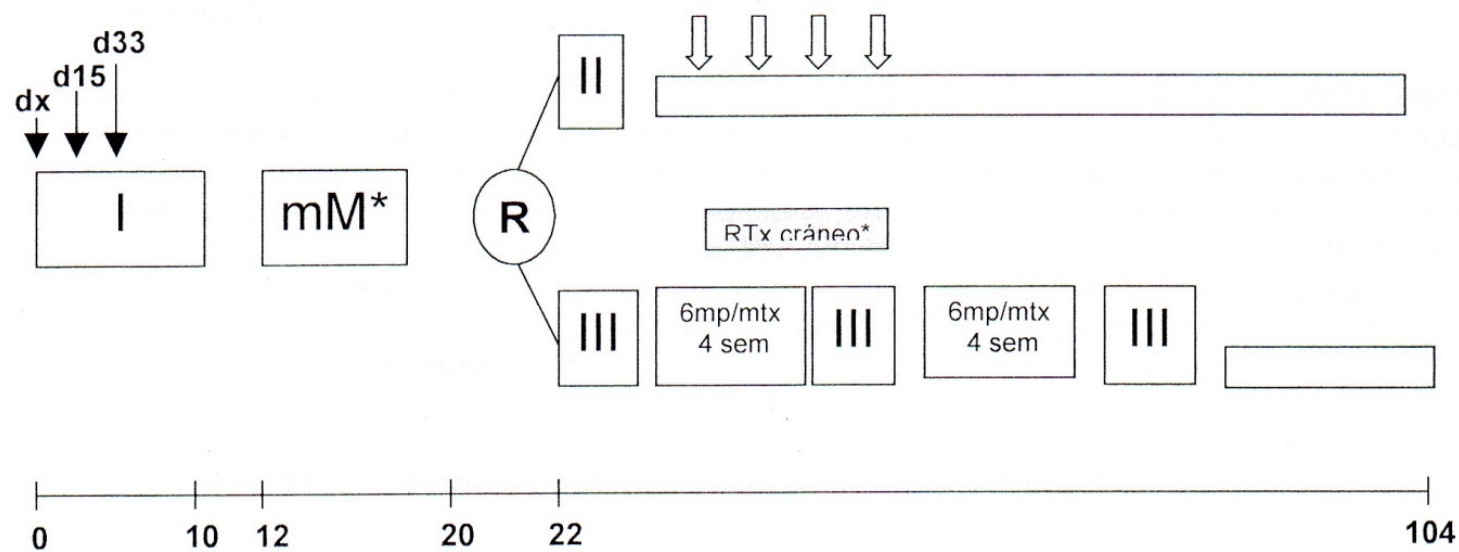
Dosis según edad

Edad (a):	<1	1	2	≥3
MTX IT (mg):	6	8	10	12

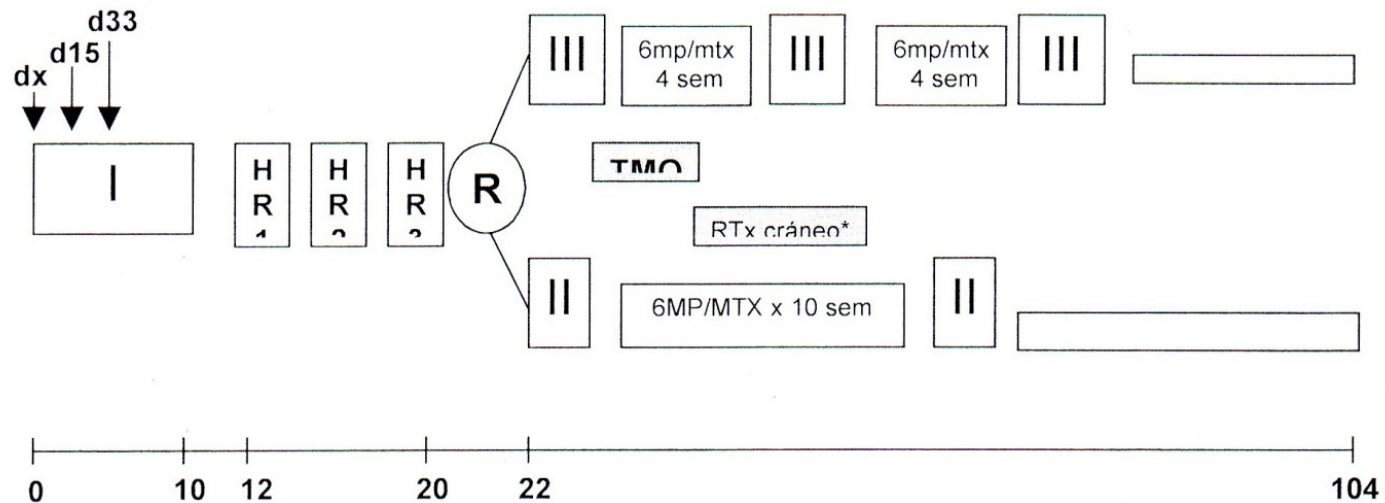
* SNC positivo: MTX IT adicional: d 1, d 18



LLA PINDA 2002 Riesgo Intermedio



LLA PINDA 2002 Riesgo Alto

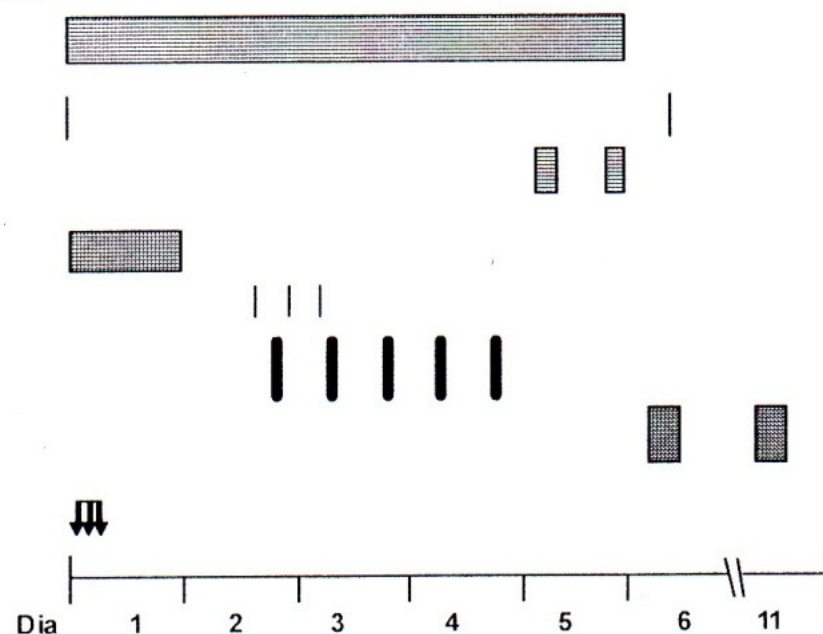


Radioterapia de cráneo en LLA de R Alto = 12 Gy
 SNC (+) = 18 Gy

Block HR-1'

Terapia Consolidacion: RA todos

MO



DEXA P.O./EV. 20 mg/m²/d

VCR EV. 1.5 mg/m²/d
(maximo: 2 mg)

HD ARA-C P.I. (3h) 2 g/m² x2

HD MTX P.I. (24h) 5 g/m²

LCV: 15 mg/m² iv. x3 at +42, +48, +54 h

CPM P.I. (1h) 200 mg/m² x5
(+ MESNA: 70 mg/m² iv. x3 en hora 0, +4, +8)

L-ASP P.I. (2h) 25 000 IU/m²
(d: 6 & 11) (native E.coli ASP)

MTX/ARA-C/PRED I.T: 1 h d / inicio HDMTX
dosis según edad

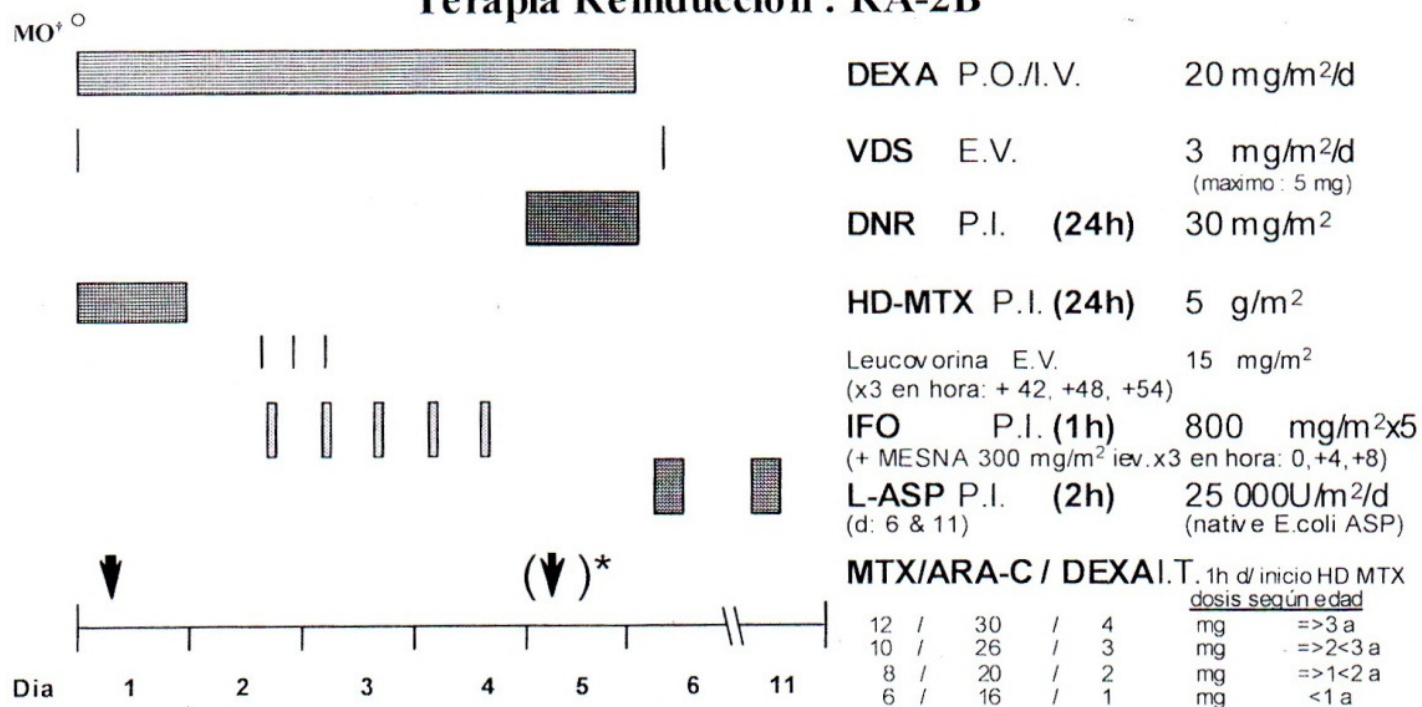
12	30	4 mg	=> 3 a
10	26	3 mg	=> 2 < 3 a
8	20	2 mg	=> 1 < 2 a
6	16	1 mg	< 1 a

†MO solo en consolidacion si NR d 52 induccion

Block HR-2'

Terapia Consolidacion : RA todos

Terapia Reinduccion : RA-2B



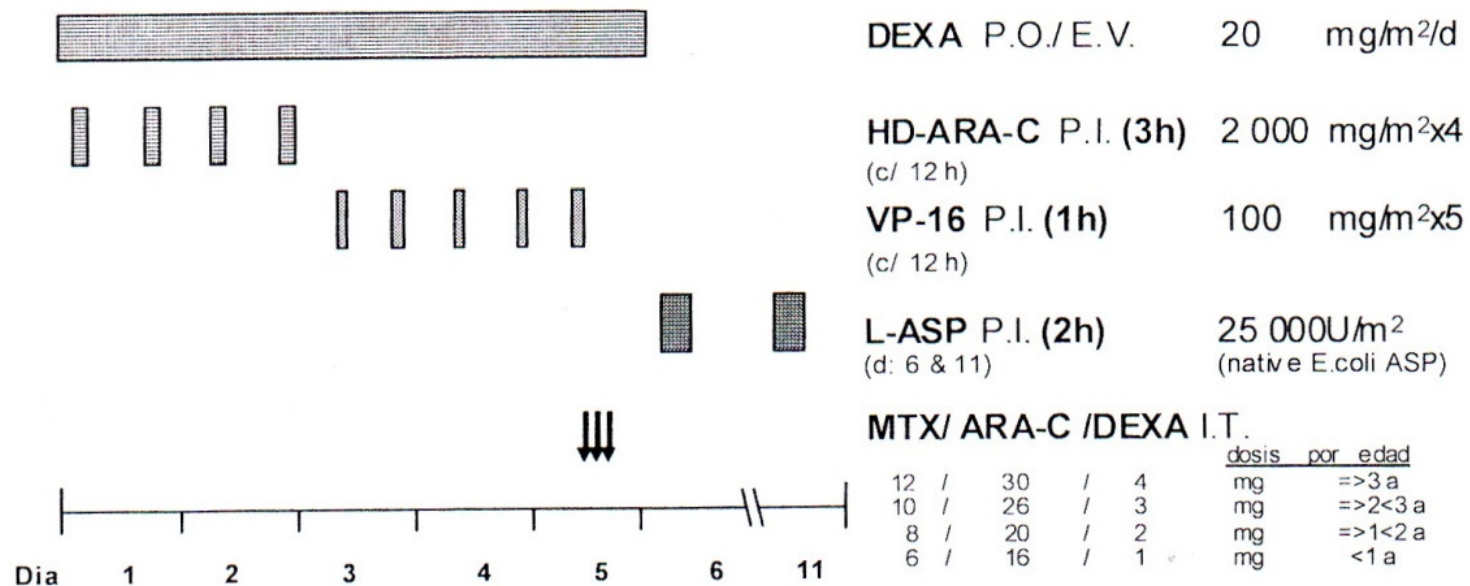
* solo en pts con SNC positivo

† MO: solo en primer HR-2' si no hay CR en primer HR-1'

Block HR-3'

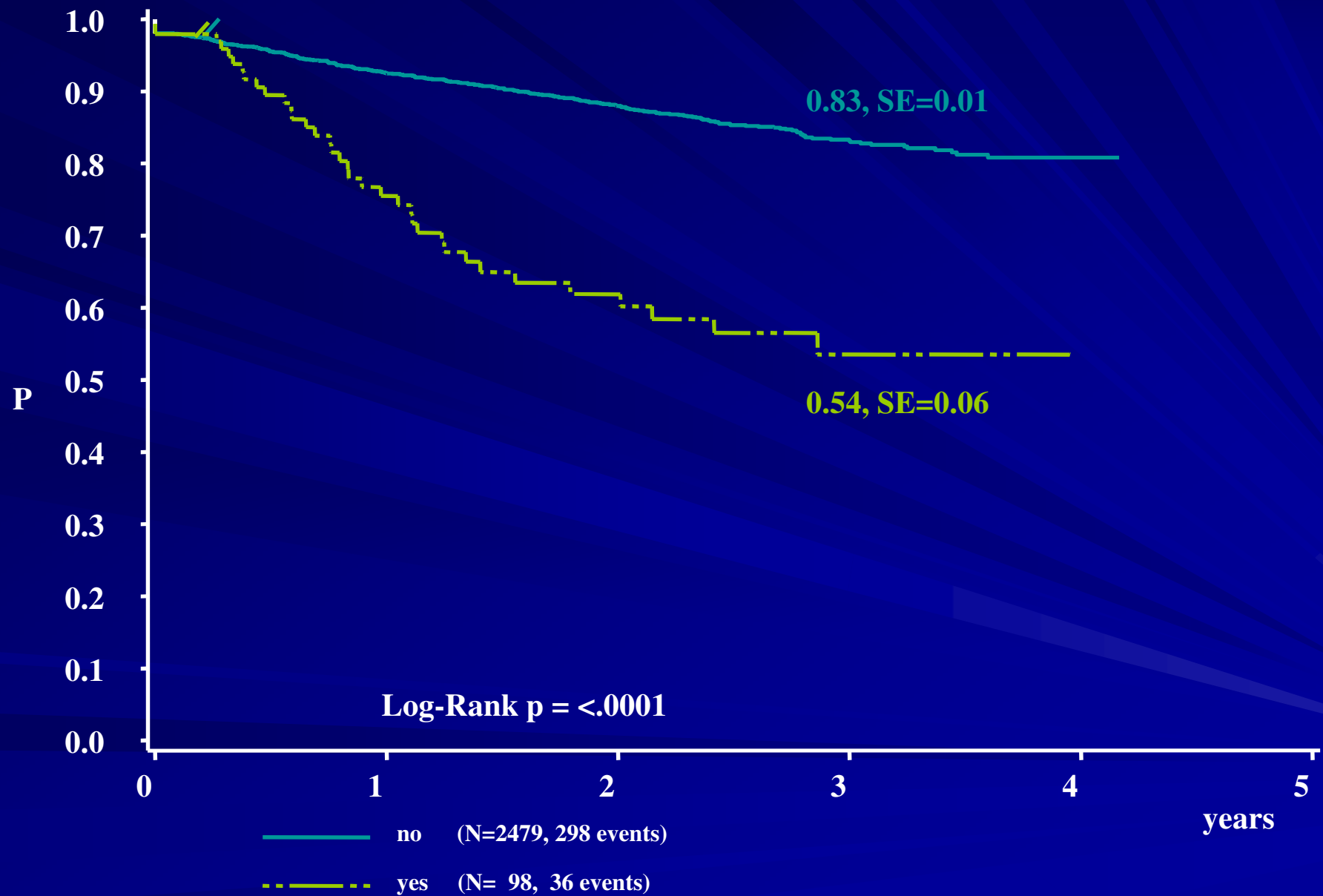
Terapia Consolidacion: RA todos

Terapia Reinduccion : RA-2B



LLA Ph (+) $\rightarrow$ EsPhALL

ALLIC estirpe B BCR/ABL SLE (4 years)



ESTRATIFICACIÓ LLA Phy+

■ **Phy RIESGO ALTO:**

- MRP
- ó MO M3 día 15
- ó MO M2/M3 día 21
- ó No Remite día 33

■ **Phy RIESGO BAJO:**

- Los demás pacientes

Fig. 4: European intergroup study on post-induction treatment of Poor-Risk Ph+ALL with IMATINIB

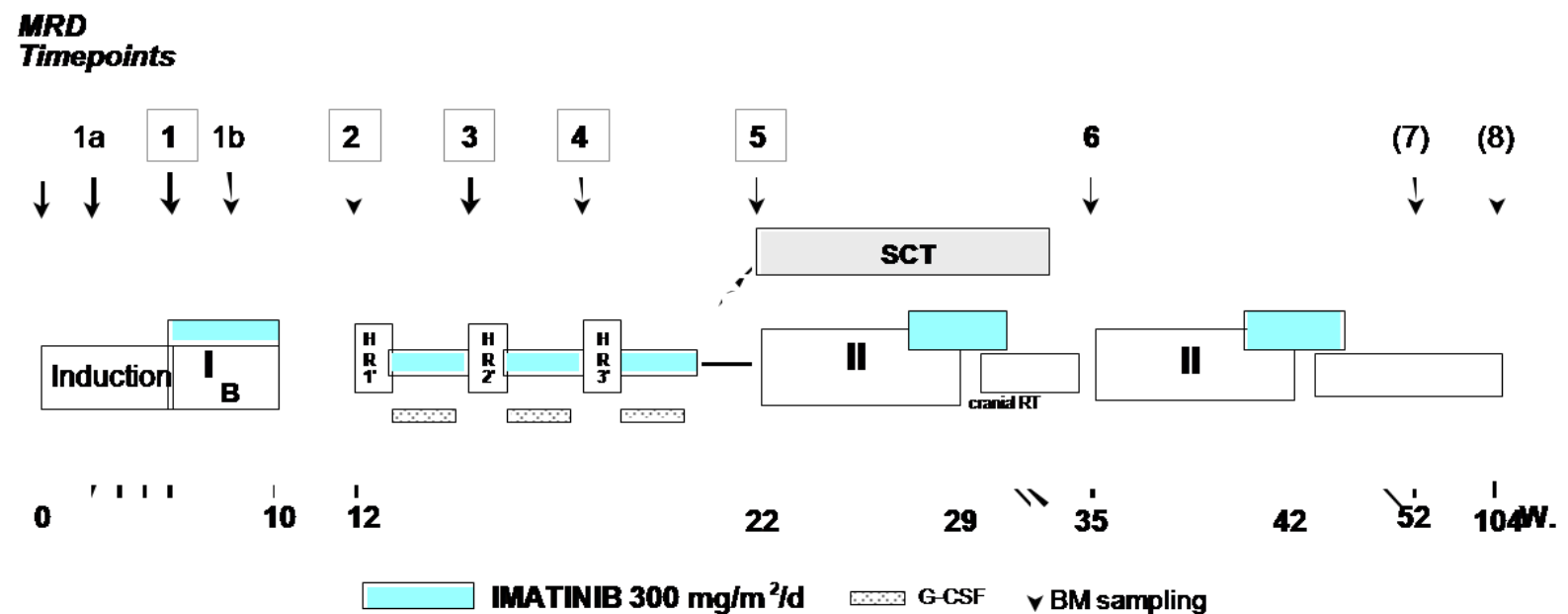
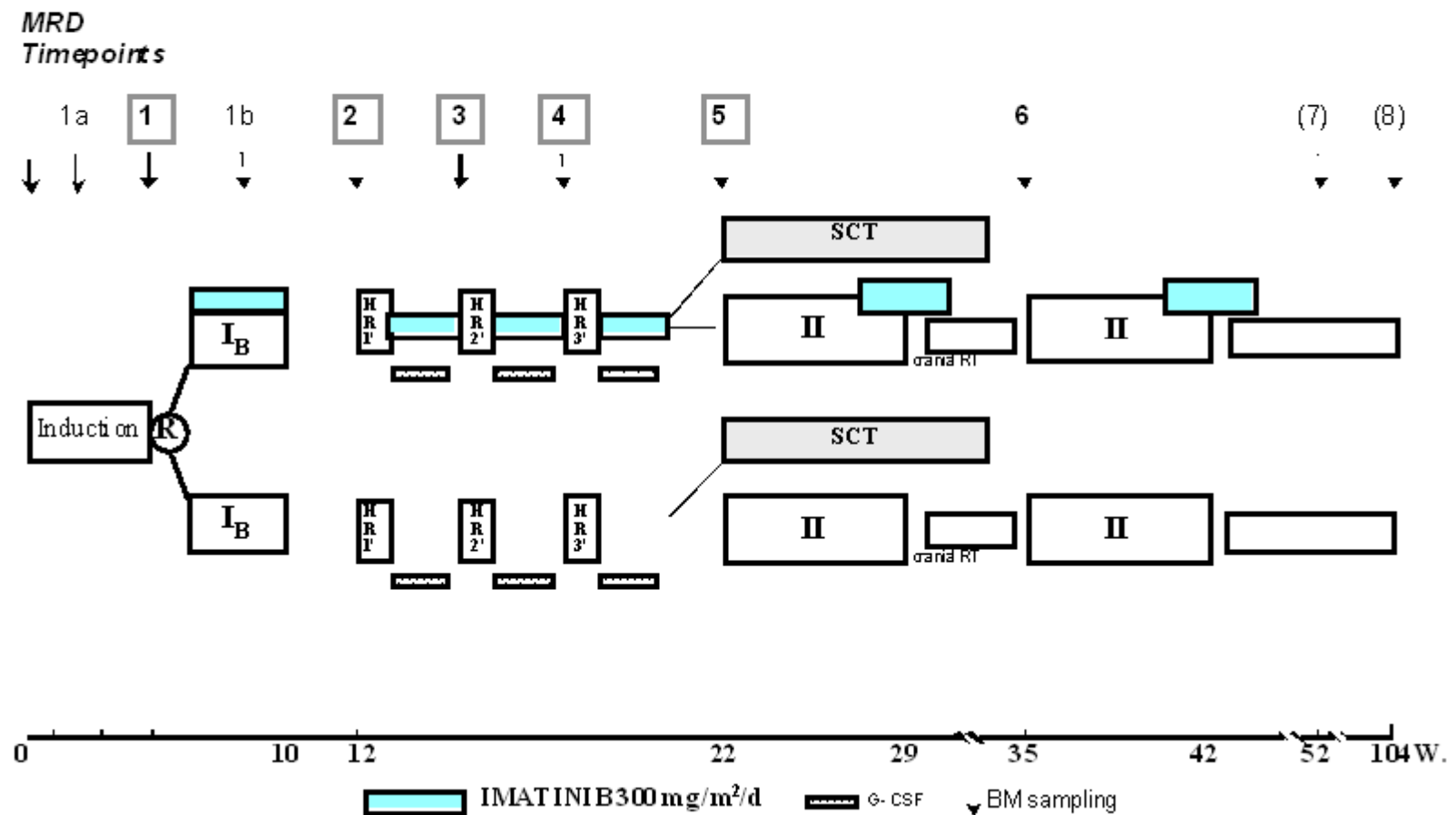


Fig. 3: European intergroup study on post-induction treatment of Good-Risk Ph+ALL with IMATINIB



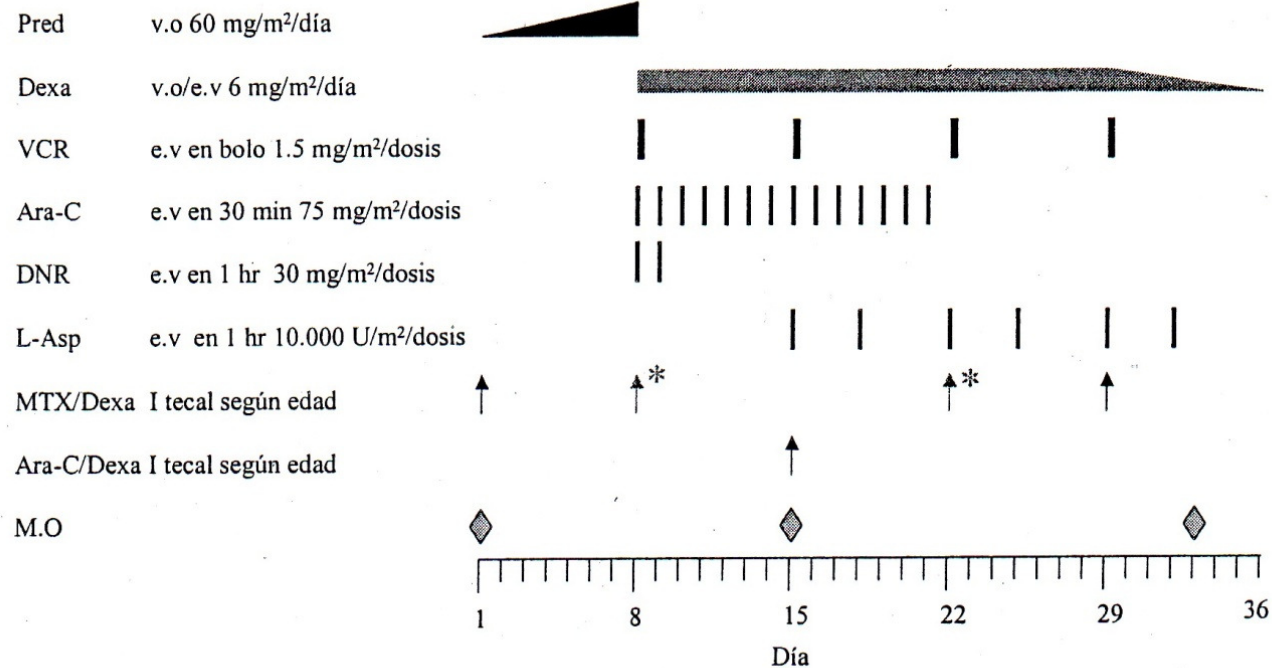
LLA DEL LACTANTE

Tabla 1. Resultados Tratamiento en LLA del Lactante

Grupo	SLE	N	Referencia
DFCI 85-01	54% (4 años)	23	Silverman 1997
<i>Interfant-99</i>	<i>53% (2 años)</i>	<i>331</i>	<i>Análisis Preliminar</i>
BFM	43% (4 años)	105	Dordelmann 1999
EORTC-CLCG	43% (4 años)	25	Ferster 1994
CCG-1883	39% (4 años)	135	Reaman 1999
CCG-107	33% (4 años)	99	Reaman 1999
UKALL-92	33% (5 años)	86	Chessels 2002
POG 8493	28% (4 años)	82	Frankel 1997
POG (alt. Drugs)	17% (5 años)	33	Lauer 1998

INTERFANT 2006

Inducción



CONSOLIDACIÓN

MARMA

6 - MP e.v 25 mg/m²/día

MTX- AD e.v en 24 hrs 5.000 mg/m²/dosis

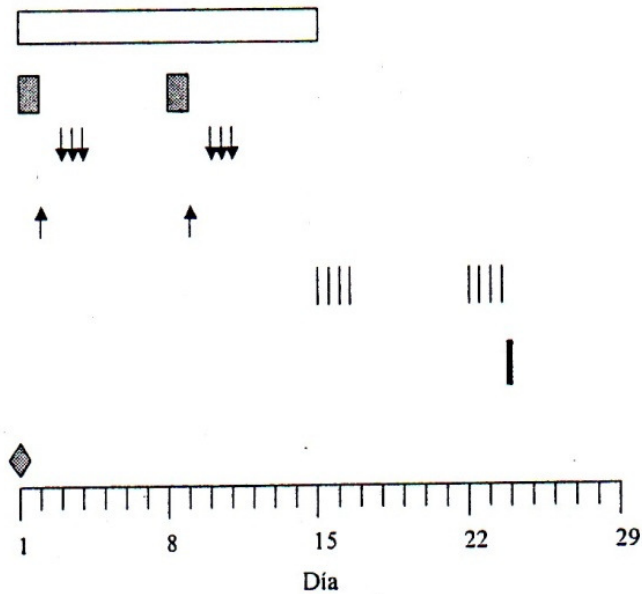
Leucovorina e.v 15 mg/m²/dosis (42,48 y 54 hrs)

MTX/Dexa 1 tecal según edad

Ara-C e.v c/12hrs en 3 hrs 3.000 mg/m²/dosis

Oncoaspar e.v en 1 hr. 2.500 U/m²/dosis

M.O



FIN