

# LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO  
CLASIFICACIÓN  
BASES DEL TRATAMIENTO

DR: GUSTAVO CEA SANHUEZA.  
HCRV-UACH.

# INCIDENCIA DE CÁNCER

- 120 a 150 casos por millón de niños < 15 años por año.
- Cada año se producirá 1 caso nuevo de cáncer infantil por cada 7000 niños < de 15 años.
- La posibilidad de curar → SLE a 5 años → 70 a 75%.

# TIPOS DE CANCER INFANTIL

- Leucemias. 30%
- Tumores del SNC. 20%
- Linfomas. 13%
- Neuroblastoma. 8%
- Tumor de Wilms. 6%

# TIPOS DE LEUCEMIA INFANTIL

- LLA 80% - 85%
- LMA 15% - 20%
- LMC 3% - 4%
- LMMJ < 1%

# DIAGNÓSTICO LLA

- “*Presencia simultanea*” de síntomas y signos de:
  - Síndrome anémico.
  - Síndrome febril.
  - Síndrome purpúrico.
  - Síndrome infiltrativo
- Hemograma con compromiso de las 3 series.
- Mielograma con infiltración > 25% por linfoblastos.

Examen	Resultado	Unidades	Valor de Referencia
<b><u>HEMATOLOGIA GENERAL</u></b>			
<b>HEMOGRAMA</b>			
Recuento de Eritrocitos	*	$\times 10^6/\text{ul}$	[ 3.90 - 5.70 ]
Hemoglobina	*	g/dl.	[ 11.5 - 17.2 ]
Hematocrito	*	%	[ 35.0 - 52.0 ]
MCV	85.9	fL.	[ 82.2 - 98.0 ]
MCH	28.0	Pg.	[ 27.0 - 32.0 ]
MCHC	32.6	g/dl.	[ 32.0 - 36.0 ]
Anisocitosis	++		
Hipocromia	++		
<hr/>			
Recuento de Leucocitos	8.97	$\times 10^3/\text{ul}$	[ 4.0 - 10.0 ]
Basofilos	0.0	%	[ 0 - 2.0 ]
Eosinofilos	1.0	%	[ 0.5 - 6.0 ]
Blastos	32		
Baciliformes	0.0	%	
Neutrofilos (Segmentados)	*	0.0	[ 40.0 - 69.0 ]
Linfocitos	*	65.0	[ 20.0 - 50.0 ]
Monocitos	*	2.0	[ 2.5 - 10.0 ]
Recuento Abs. de Basofilos	0.0	$\times 10^3/\text{ul}$	[ .0 - 0.2 ]
Recuento Abs. de Eosinofil	0.1	$\times 10^3/\text{ul}$	[ .0 - 0.7 ]
Recuento Abs. de Neutrofilos	*	0.0	$\times 10^3/\text{ul}$ [ 1.4 - 7.5 ]
Recuento Abs. de Linfocitos	*	5.8	$\times 10^3/\text{ul}$ [ 1.2 - 3.4 ]
Recuento Abs. de Monocitos	0.2	$\times 10^3/\text{ul}$	[ .0 - 0.7 ]
<hr/>			
Recuento de Plaquetas	*	$\times 10^3/\text{ul}$	[ 150 - 400 ]
MPV	9.0	fL.	[ 7.0 - 11.0 ]
Características Plaquetas :	Disminuidas +++		
VHS	*	60	mm./Hora [ 0 - 10 ]
Reticulocitos	0.9	%	[ 0.5 - 1.5 ]
Reticulocitos Corregido	0.6	%	[ 0.5 - 1.5 ]

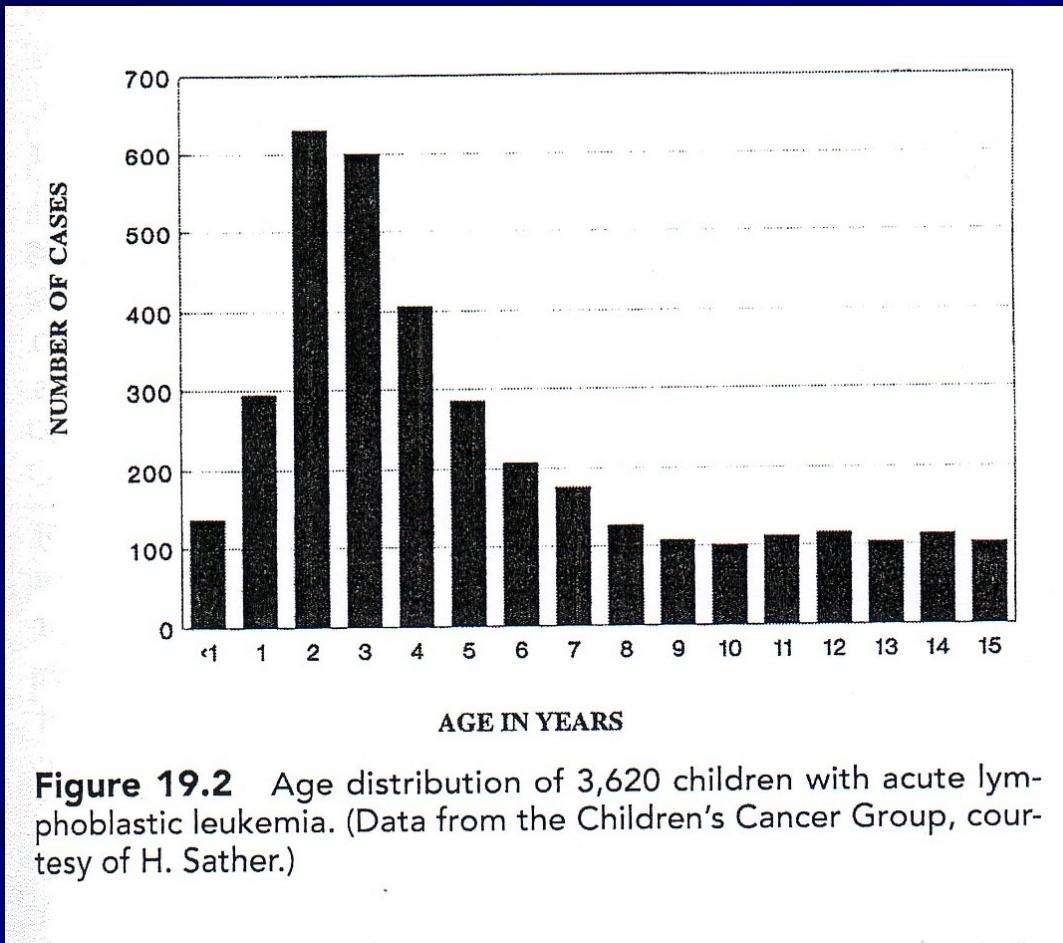
NOTA :

Frotis revisado al microscopio por T.M. Soledad Rybertt

**TABLE 19.6****CLINICAL AND LABORATORY FEATURES  
AT DIAGNOSIS IN CHILDREN WITH ACUTE  
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Clinical and Laboratory Features	Percentage of Patients
<b>Symptoms and Physical Findings</b>	
Fever	61
Bleeding (e.g., petechiae or purpura)	48
Bone pain	23
Lymphadenopathy	50
Splenomegaly	63
Hepatosplenomegaly	68
<b>Laboratory Features</b>	
Leukocyte count (mm <sup>3</sup> )	
<10,000	53
10,000–49,000	30
>50,000	17
Hemoglobin (g/dL)	
<7.0	43
7.0–11.0	45
>11.0	12
Platelet count (mm <sup>3</sup> )	
<20,000	28
20,000–99,000	47
>100,000	25
Lymphoblast morphology	
L1	84
L2	15
L3	1

# DISTRIBUCIÓN ETARIA



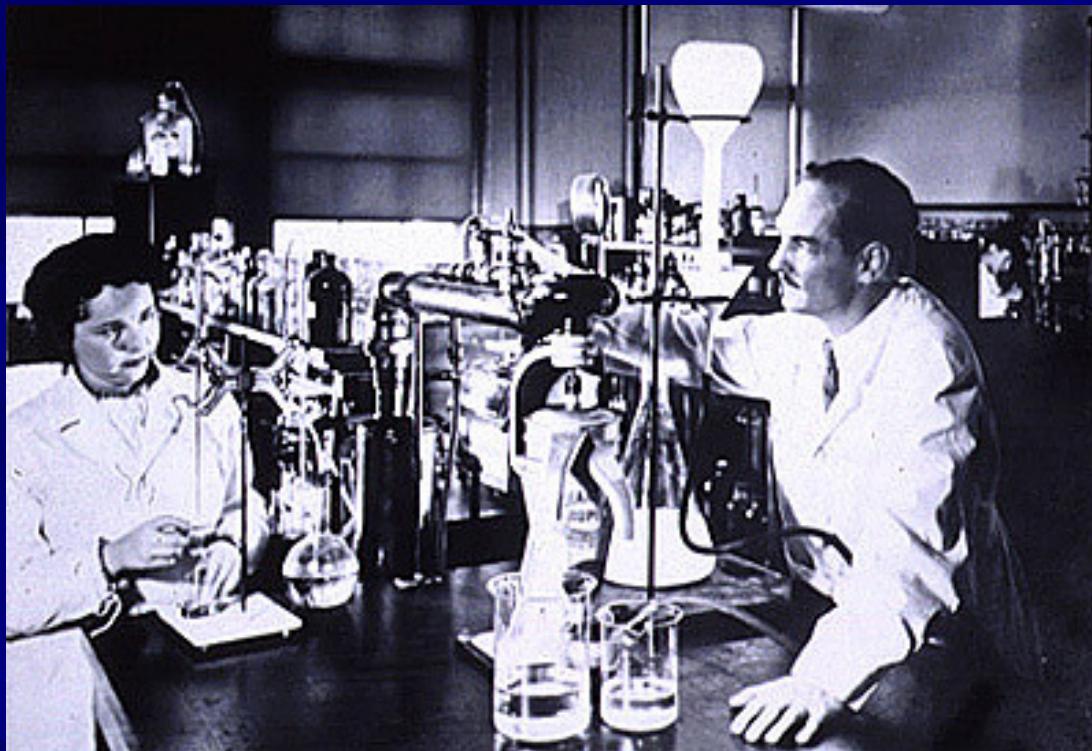
**Figure 19.2** Age distribution of 3,620 children with acute lymphoblastic leukemia. (Data from the Children's Cancer Group, courtesy of H. Sather.)

# EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO EN EL TIEMPO

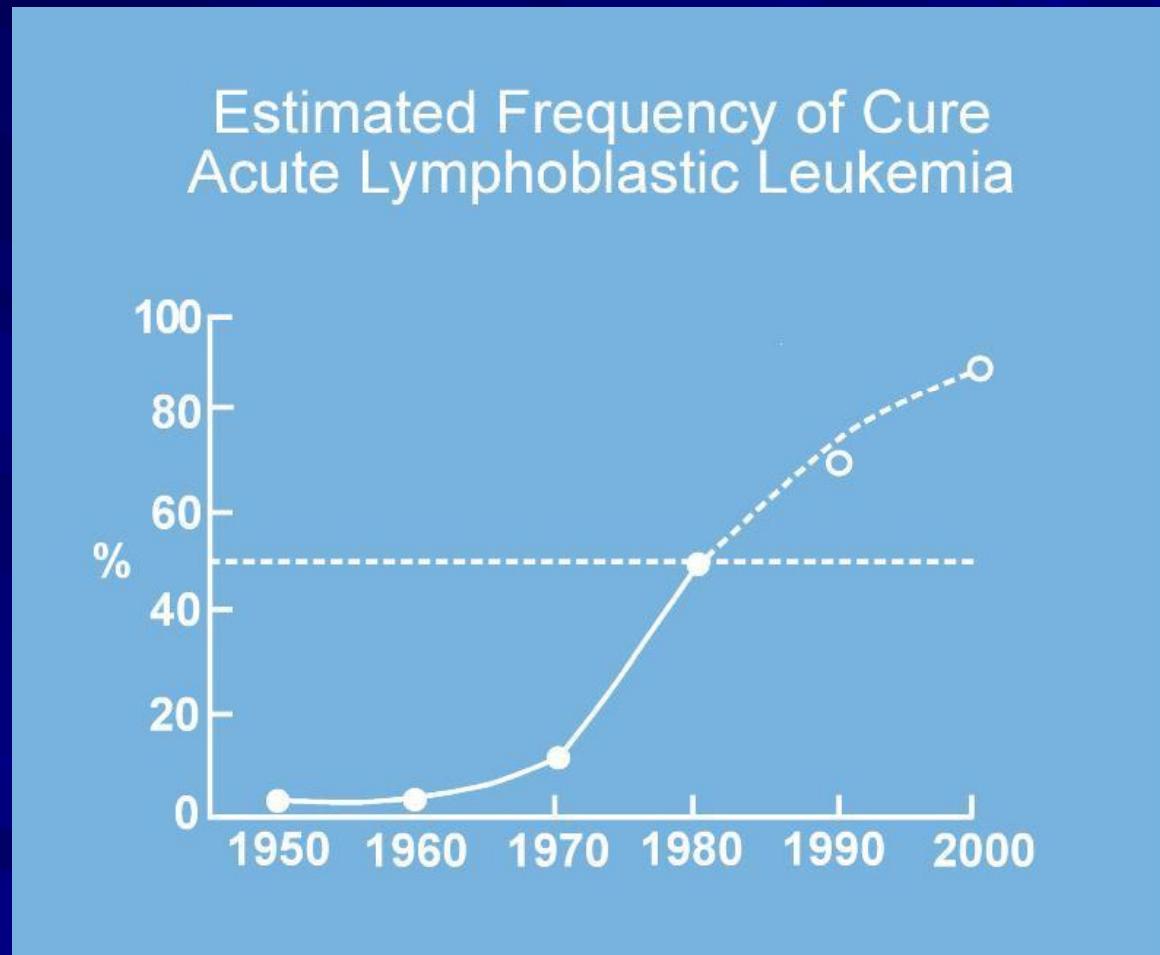
# DR. Sidney Farber 1948



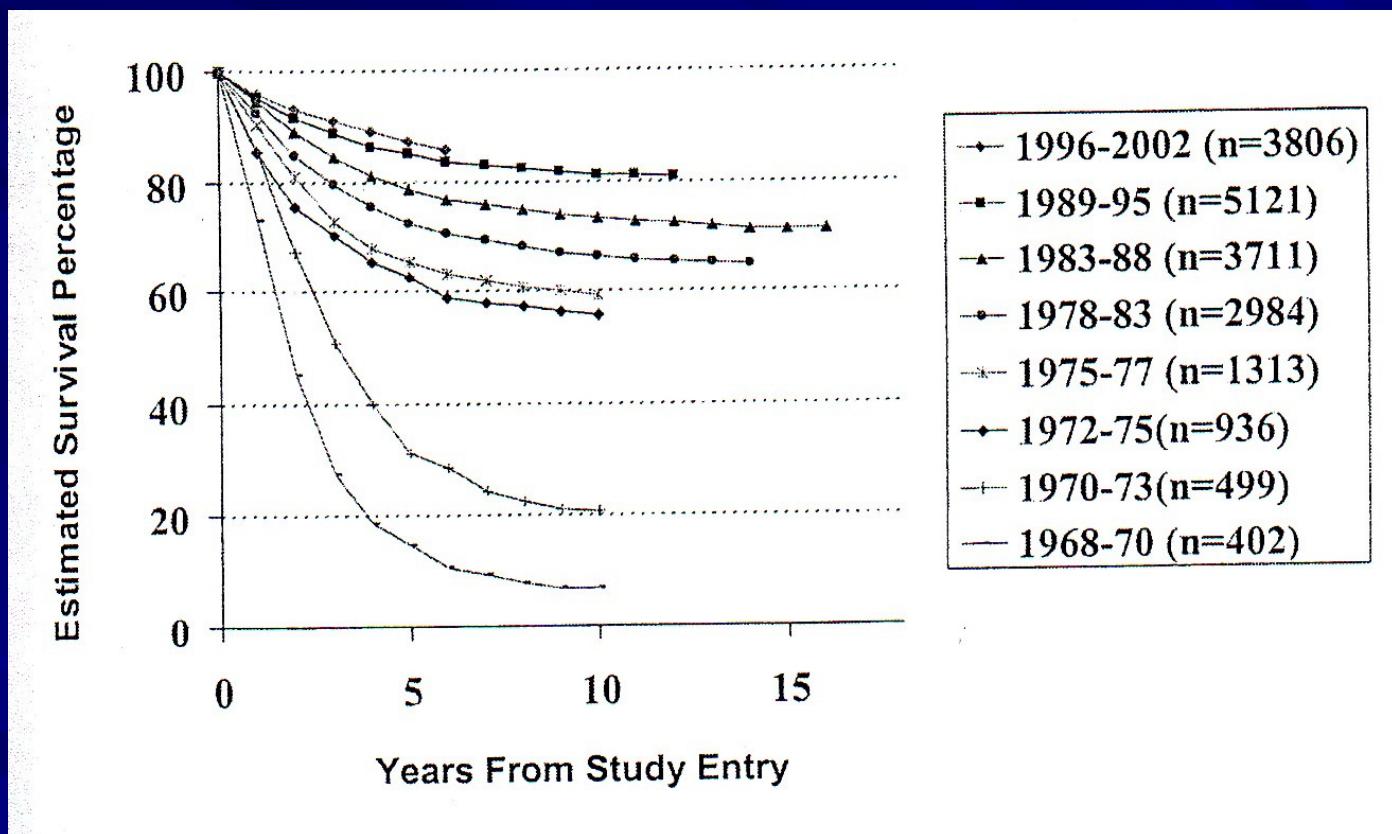
# Gertrude Elion y George Hitchings 1950



# EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO



# PROTOCOLOS CCG 1968 al 2002



Pediatric Oncology, Pizzo – Poplack, 2006

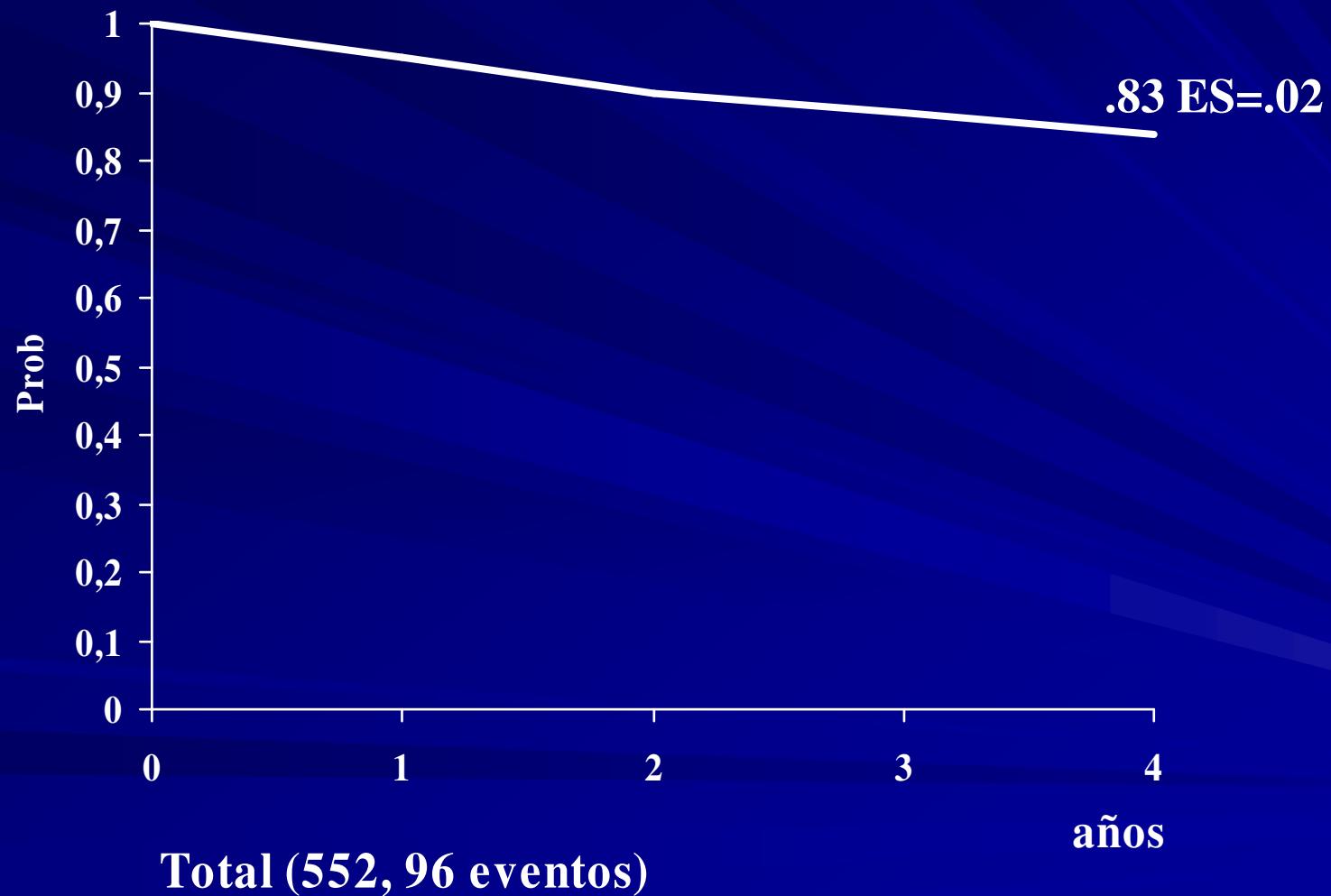
# GRUPOS COLABORATIVOS

**Table 1. Overall Treatment Results for Childhood ALL on Selected Clinical Trials Reported in the Literature**

Trial (country)	Years	No. of Patients	Event-Free Survival at 5 Years	Reference
AIEOP-ALL 95 (Italy)	1995-2000	1,744	76 ± 1%	7
ALL-BFM 95 (Germany, Austria, Switzerland)	1995-2000	2,169	80 ± 1%	8
CCG series (USA)	1989-1995	5,121	75 ± 1%	9
COALL-92 (Germany)	1992-1997	538	77 ± 2%	10
DCLSG ALL VIII (The Netherlands)	1991-1996	467	73 ± 2%	11
DFCI 95-01 (USA)	1996-2000	491	82 ± 2%	12
EORTC CLG 58881 (France, Belgium, Portugal)	1989-1998	2,065	71 ± 1%	13
NOPHO ALL92 (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden)	1992-1998	1,143	78 ± 1%	14
SJCRH XIIIB (USA)	1994-1998	247	81 ± 3%	15
TCCSG L99-15 (Japan)	1999-2003	754	80 ± 2% (at 4 years)	16
UK MRC ALL97 and ALL97/99 (United Kingdom)	1997-1999	997	74 ± 1%	17
	1999-2002	938	81 ± 2%	

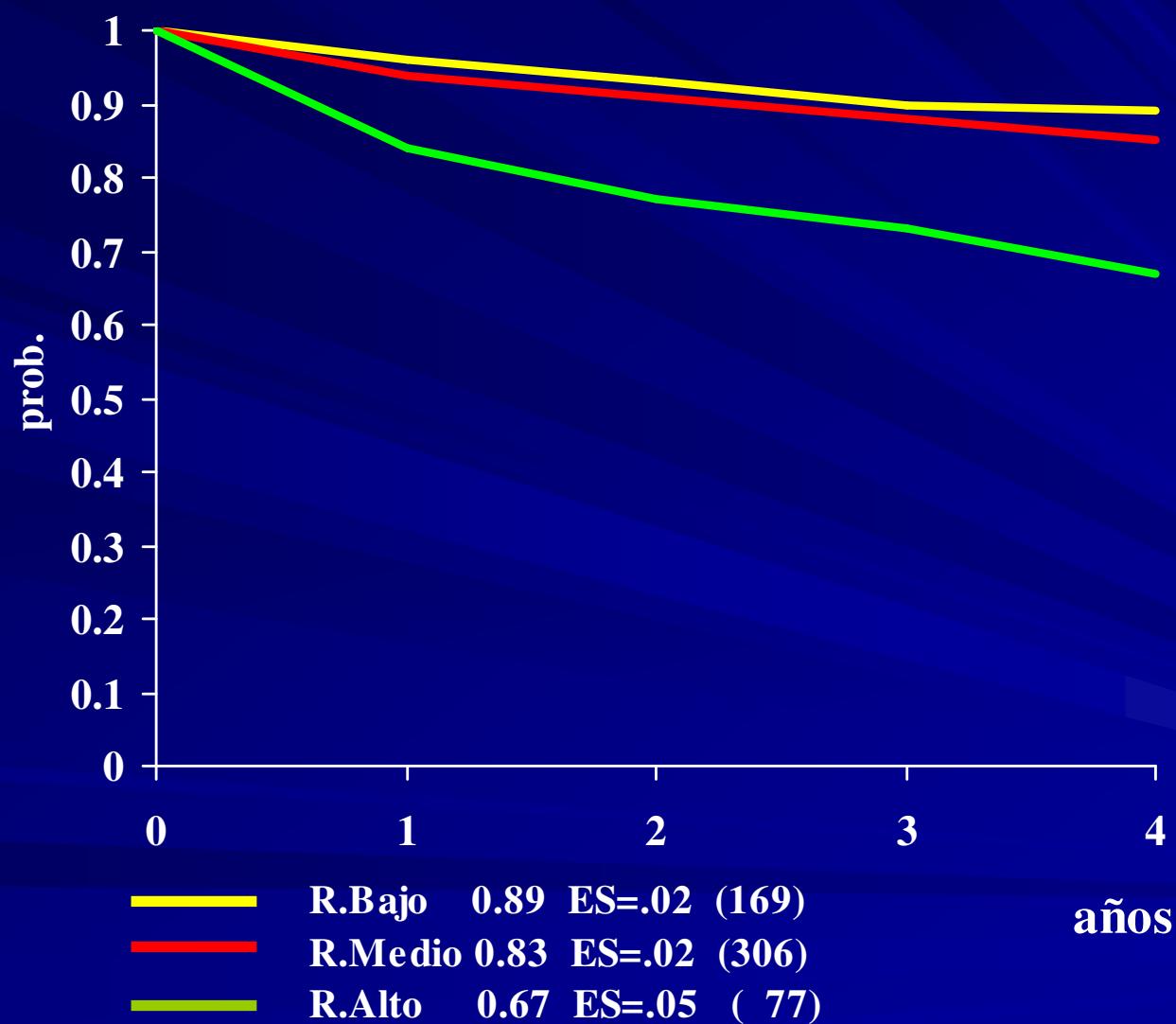
M. Schrappe, Seminars in Hematology, vol 46, January 2009.

## LLA PINDA 2002. SLE (4años) mediana obs 31m



## LLA PINDA 2002. SLE por grupos de riesgo

n= 552



# CLASIFICACIÓN

# CLASIFICACIÓN FAB

- **L1** Población homogénea . Células pequeñas, escaso citoplasma, núcleo de cromatina fina, escasos nucléolos.
- **L2** Población heterogénea tanto en tamaño como forma del núcleo. Células con más citoplasma. Nucléolos 1 o más, prominentes.
- **L3** Población homogénea. Células grandes. Nucléolos prominentes. Citoplasma basófilo con vacuolas.

# CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

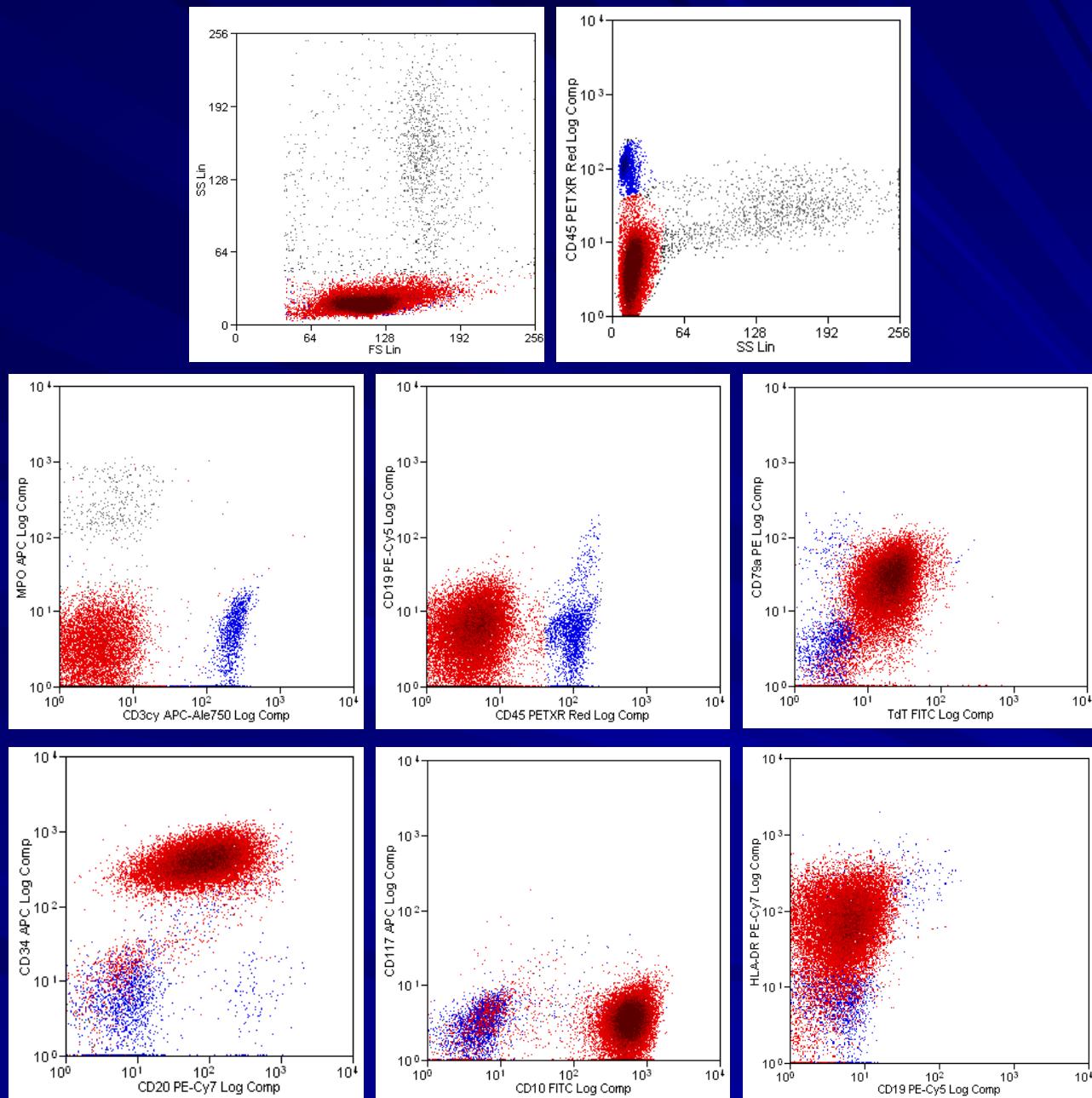
LLA de estirpe B : CD19+ y/o CD79+ y/o CD20+ (al menos 2 +)  
La mayoría Tdt+ (excepto LLA B) y HLA-DR+

LLA ProB : sin expresión de otros antígenos de diferenciación.

LLA Común : CD10+

LLA PreB : IgM citoplasmática +

LLA B madura : Ig superficie +



Dr C. Carrasco Laboratorio Citometría Hospital Valdivia.

# CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

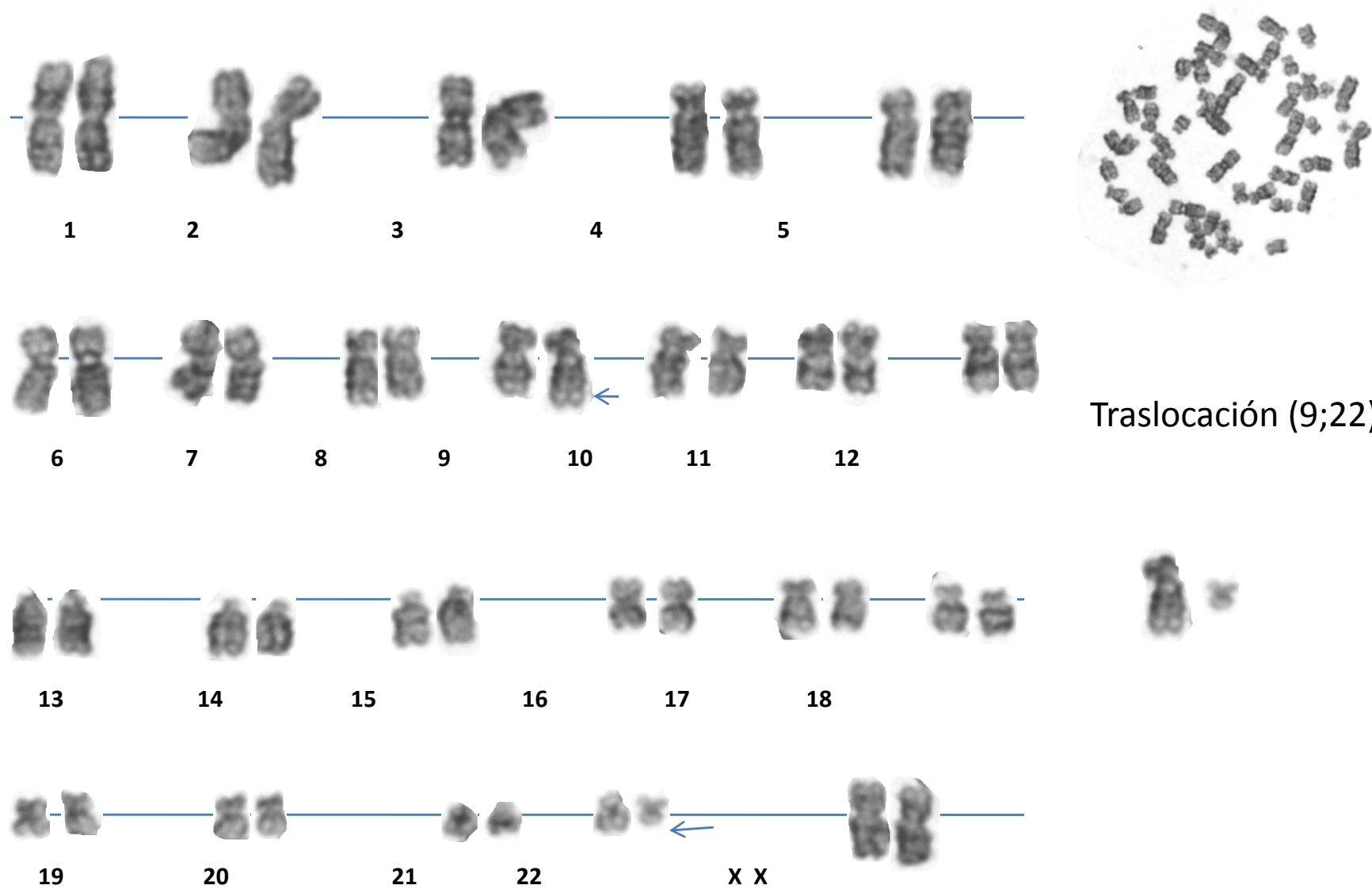
- LLA estirpe T : CD3 citoplasmático +  
La mayoría Tdt +, HLA-DR - y CD34 -
- LLA ProT : CD7 +
- LLA PreT : CD2 + y/o CD5 + y/o CD8 +
- LLA T intermedia : CD1a +
- LLA T madura : CD3 + en membrana.

# CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA

Grupos por Ploidía	%	Pronostico
Casi haploide	< 1.0	Muy malo
Hipodiploide, 30-40	< 1.0	Malo
Hipodiploide, 41-45	6.0	Regular
Pseudodiploide	41.5	“Bueno”
Hiperdiploide, 47-50	15.5	Bueno +
Hiperdiploide, > 50	27.0	Bueno ++
Casi triploide,	< 1.0	Bueno ++
Casi tetraploide	1.0	Regular
Normal	8.0	

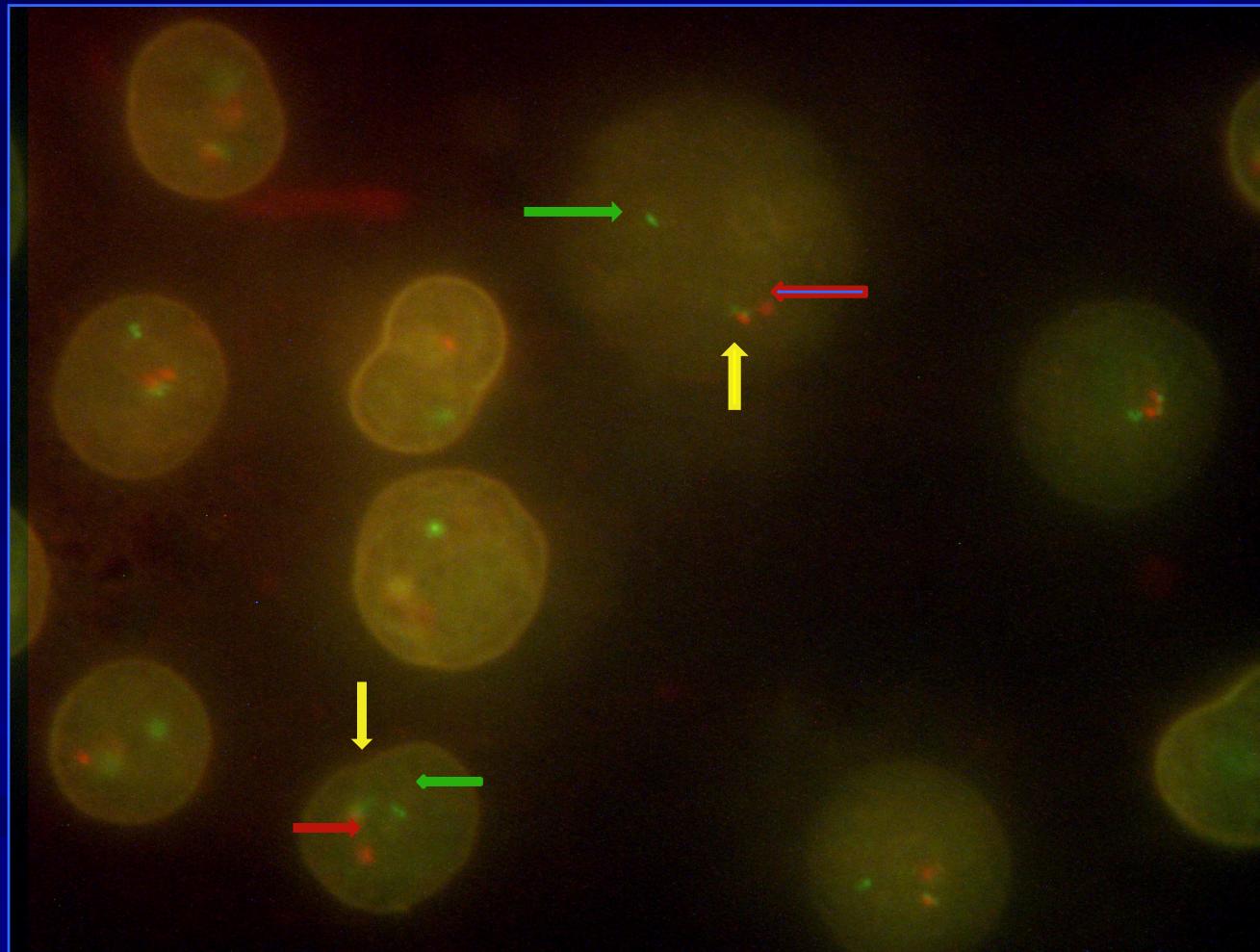
**Table 1. Summary of Genetic Lesions and Outcome in Pediatric Precursor B-ALL (older than 1 year)**

Genetic Abnormality	Rearrangement	Gene(s)	5-Year DFS (%)	Frequency (%)	Therapeutic Inhibitor
Known genotype					
TEL-AML1	t(12;21)(p13;q22)	TEL; AML1	80-85	20-25	
Hyperdiploid	>50 chromosomes		95-90	25	
E2A-PBX1	t(1;19)(q23;p13)	E2A; PBX1	85	5	
BCR-ABL1	t(9;22)(q34;q11)	BCR; ABL1	25-40	3-5	Imatinib/dasatinib
MLL	11q23	MLL; various fusion partners	<30	2	
New recurrent abnormalities					
Del9p	del(9)(p21)	CDKN2A/B	75	30-35 (40-45) <sup>1</sup>	
Del9p	del(9)(p21)	PAX5		30-35 (40-45) <sup>1</sup>	
iAMP21	+21 or dup(21)(q22q22)	AML1	29	2	
Dic(9;20)	dic(9;20)(p11-13;q11)	ND	ND	2	
BCR-ABL1-like	ND	ND	60	15-20	
Mutations					
FLT3		FLT3	<20 <sup>2</sup>	8 (15-20) <sup>3</sup>	PKC412/CEP-701
SHP-2		PTPN11	ND	7	
RAS/MAPK		kRAS or nRAS	ND	16-58 <sup>4</sup>	Farnesyl transferase inhibitor



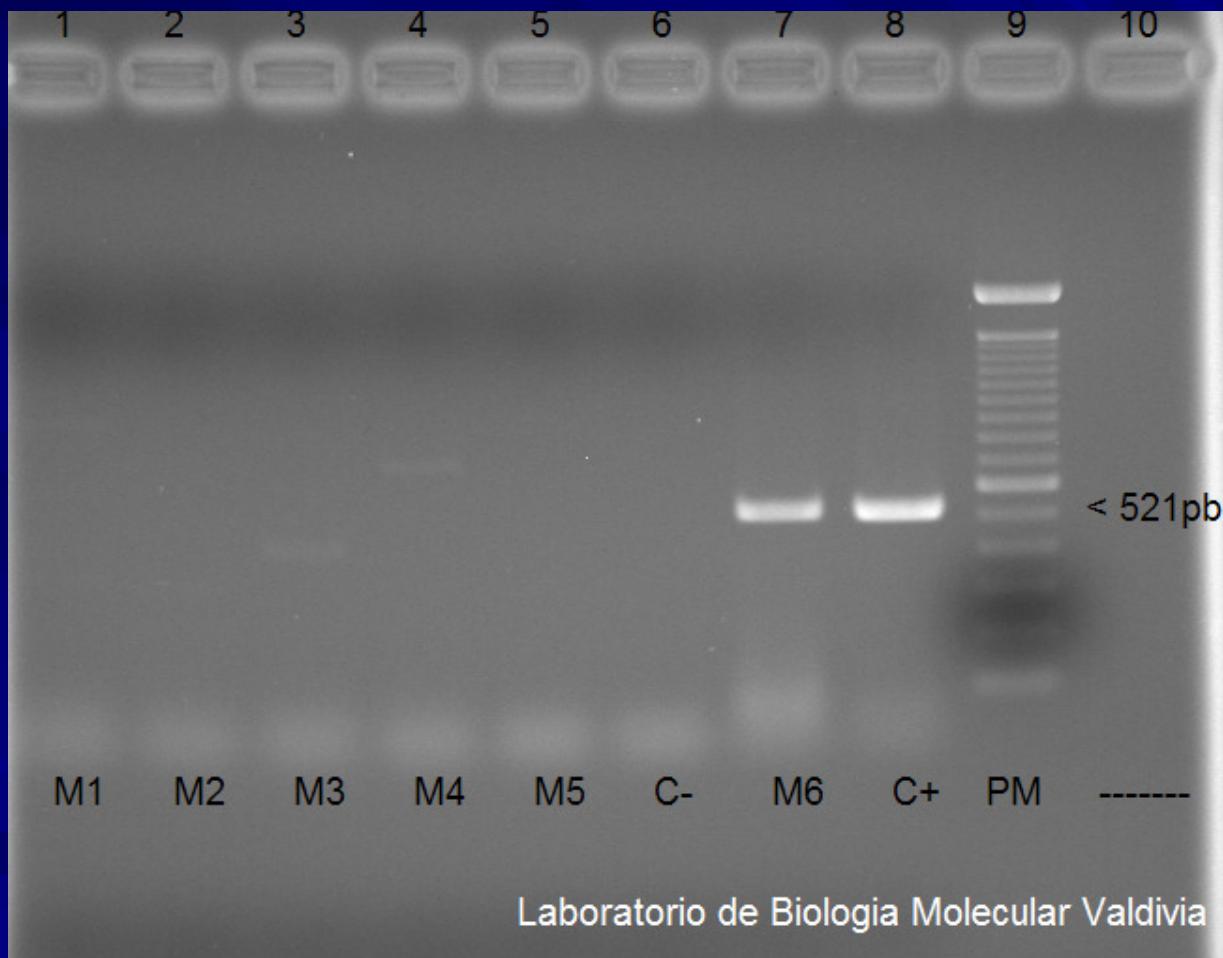
Dra. X. Barraza, Laboratorio Citogenética Hospital Valdivia.

# Traslocación (9;22)



Dra. X. Barraza, Laboratorio Citogenética Hospital Valdivia.

# t(9;22) p190 (+) en RT-PCR



**Table 2. Frequency of Molecular–Cytogenetic Aberrations in T-All, Relation to Outcome, and Potential Therapeutic Targets**

Type A Mutations/ T-ALL Subgroups	Rearrangement	Gene(s)	Outcome	Frequency (%)	Therapeutic Inhibitor
<i>TAL/LMO</i>	t(1;14)(p32;q11)/t(1;7)(p32;q34)	<i>TAL1</i>	Good?	15	HDAC inhibitor
	1p32 deletion	<i>SIL/TAL1</i>	Good?	4	
	t(7;9)(q34;q32)	<i>TAL2</i>	Unknown	<1	
	t(11;14)(p15;q11)/t(7;11)(q34;p15)	<i>LMO1</i>	Unknown	<1	
	t(11;14)(p13;q11)/t(7;11)(q34;p13)	<i>LMO2</i>	Unknown	7	
	11p13 deletions	<i>LMO2</i>	Unknown	3	
<i>HOX11</i>	t(10;14)(q24;q11)/t(7;10)(q34;q24)	<i>HOX11</i>	Good	8	
<i>HOX11L2</i>	t(5;14)(q35;q32)	<i>HOX11L2</i>	Poor	24	
	inv(7)p15q34)/t(7;7)(p15;q34)	<i>HOXA</i>	Undefined	5	
<i>HOXA</i>	t(10;11)(p13;q14)	<i>CALM-AF10</i>	Poor	4	Histone H3K79 methyltransferase inhibitor
	t(11;19)(q23;p13)	<i>MLL-ENL</i>	Unknown	<1	
	9q34 deletions	<i>SET-NUP214</i>	Unknown	3	
<i>Unknown</i>	t(7;19)(q34;p13)	<i>LYL1</i>	Unknown	<1	
	t(14;21)(q11.2;q22)	<i>BHLHB1</i>	Unknown	<1	
	t(6;7)(q23;q34)	<i>MYB</i>	Unknown	3	
Type B Mutations	Rearrangement	Gene(s)	Outcome	Frequency (%)	Therapeutic Inhibitor
Cell cycle	9p21 deletions hypermethylation	<i>CDKN2A/2B</i>	Unknown	70	DNA methyltransferase inhibitor
		<i>CDKN2A/2B</i>			
<i>NOTCH1</i>	t(7;12)(q34;p13)/t(12;14)(p13;q11)	<i>CCND2</i>	Unknown	<1	
	t(7;9)(q34;q34)	<i>NOTCH1</i>	Unknown	<1	$\gamma$ -secretase inhibitors
	Mutations	<i>NOTCH1</i>	Good	>50	
	Mutations	<i>FBXW7</i>	Good	9-30	
<i>(pre)TCR</i>	t(1;7)(p34;q34)	<i>LCK</i>	Unknown	<1	SRC kinase inhibitor
	Mutations	<i>RAS</i>	Unknown	10	Farnesyltransferase inhibitor
	17q11.2 deletion	<i>NF1</i>	Unknown	3	
	10q23.31 deletion	<i>PTEN</i>	Unknown	<1	PI3K/AKT inhibitors
	Mutations	<i>PTEN</i>	Unknown	17	
Differentiation	6q23 duplication	<i>MYB</i>	Unknown	8-15	
Tyrosine kinases	9q34 amplification	<i>NUP214-ABL1</i>	Poor	4	ABL kinase inhibitor
		<i>EML1-ABL1</i>	Unknown	<1	
	t(9;12)(q34;p13)	<i>ETV6-ABL1</i>	Unknown	<1	
	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL1</i>	Unknown	<1	
	t(9;12)(p24;p13)	<i>ETV6-JAK2</i>	Unknown	<1	
	Mutations	<i>FLT3</i>	No impact	3	

# 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/µL (80%)	≥50,000/µL (20%)
Immunophenotype	CD10 <sup>+</sup> precursor B-cell ALL (83%)	CD10 <sup>-</sup> 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/µL blood blasts (90%)	≥1,000/µL blood blasts (10%)
Early bone marrow response	<5% blasts (M1) on day 15 of induction treatment (60%)	≥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%)	≥5% blasts (M2 or M3) after 4 to 5 weeks of induction therapy (2%)
Minimal residual disease§ in the bone marrow (molecularly assessed)	<10 <sup>-4</sup> blasts after 5 weeks of induction treatment (40%)	≥10 <sup>-3</sup> 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 dia 8: < 1000 blastos/ $\mu$ L

- Y Edad  $\geq$  1año – < 6años
- Y LEU Iniciales < 20000/ $\mu$ 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 dia 8: < 1000 blastos/ $\mu$ L

- Y Edad < 1año o  $\geq$  6 años y/o LEU  $\geq$  20000/ $\mu$ 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

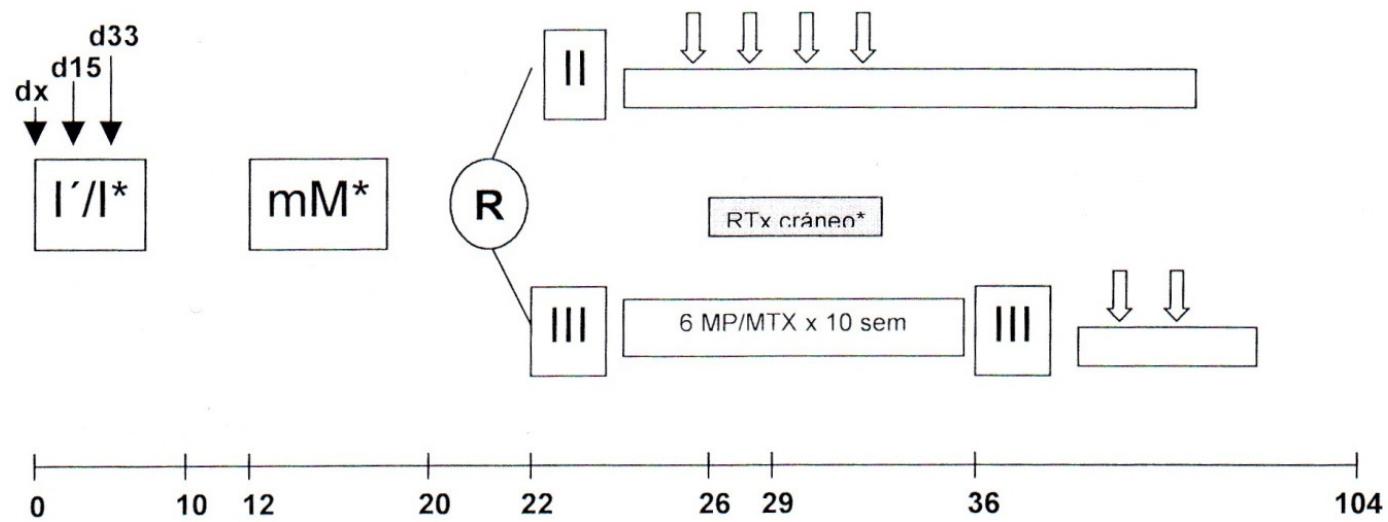
- con M3 en médula ósea del día 15
- Y M1 en médula ósea del día 33

### 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/ $\mu$ 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

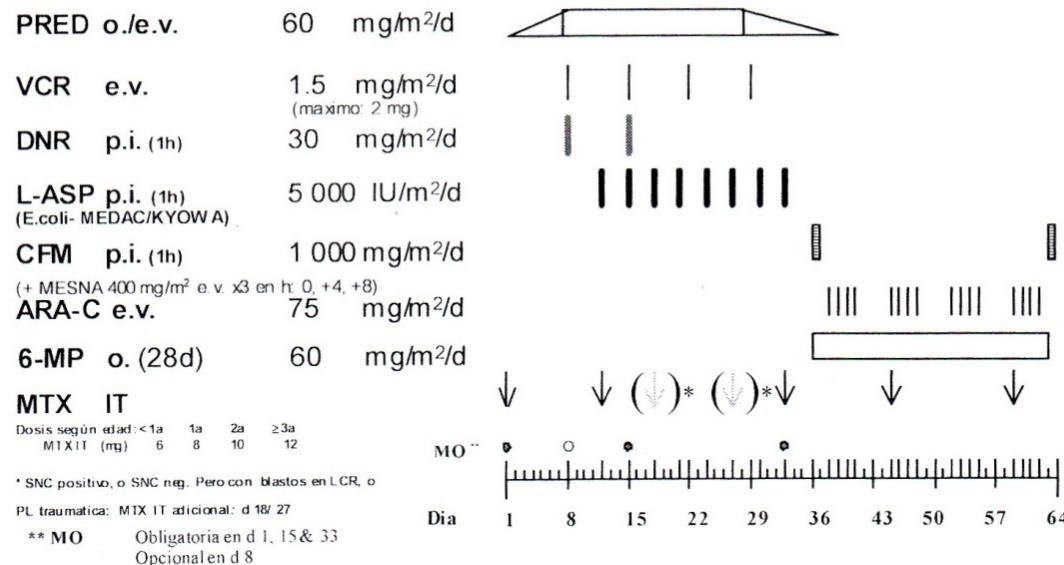


\* LLA-T : protocolo I y protocolo M

\* 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 Inducción: LLA RStandard –T & RIntermedio & RAalto

**PRED o/e.v.** 60 mg/m<sup>2</sup>/d

**VCR e.v.** 1.5 mg/m<sup>2</sup>/d  
(máximo: 2 mg)

**DNR p.i. (1h)** 30 mg/m<sup>2</sup>/d

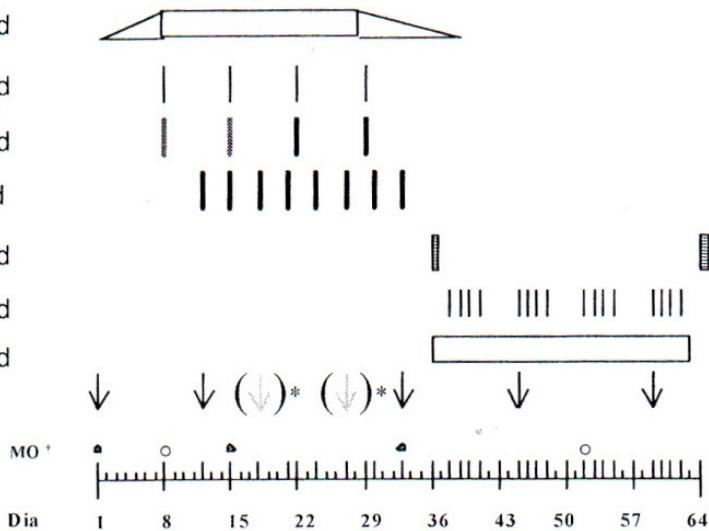
**L-ASP p.i. (1h)** 5 000 U/m<sup>2</sup>/d  
(E. coli- MEDAC/KYOWA)

**CFM p.i. (1h)** 1 000 mg/m<sup>2</sup>/d  
(+ MESNA: 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. x3 en h: 0, +4, +8)  
**ARA-Ce.v.** 75 mg/m<sup>2</sup>/d

**6-MP o. (28 d)** 60 mg/m<sup>2</sup>/d

**MTX IT**

Dosis según edad: <1a 1a 2a ≥3Y  
MTX IT (mg) 6 8 10 12



\* SNC positivo, o SNC neg. Pero con blastos en LCR, o  
PL traumática: MTX IT adicional en d 18/27

†MO: obligatoria en d 1, 15, 33  
opcional en d 8  
obligatoria en d 52 (solo RA si NR d 33)

**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/m<sup>2</sup>/d  
(en la noc he, con estomago vacio, sin leche)

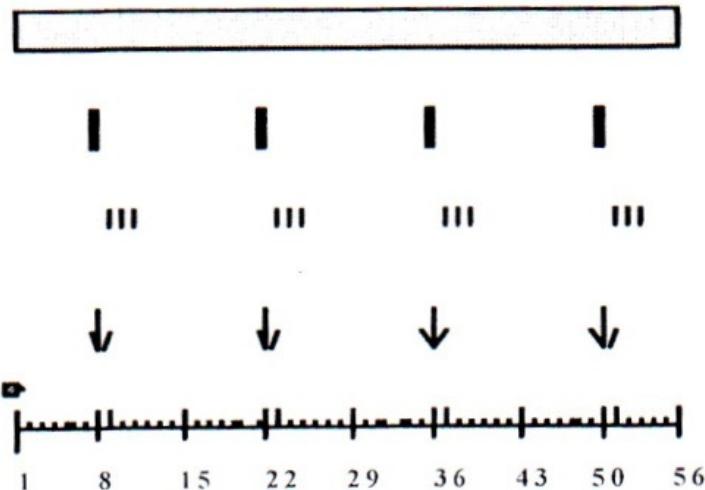
**MTX** p.i. (24h) 10% en 0.5h  
2 000 mg/m<sup>2</sup> 90% en 23.5h

Leucovonna 15 mg/m<sup>2</sup> c.v. x3 en h: +42, +48, +54

**MTX** i.t.  
Dosis segun ed ad:  
< 1 a 6 mg  
≥ 1 < 2 a 8 mg  
≥ 2 < 3 a 10 mg  
≥ 3 a 12 mg

MO

Di a



## Protocolo M

### Consolidación LLA-T Riesgo Standard y RIintermedio

**6-MP** o. (56 d)  
(enlanchado, sin bache)

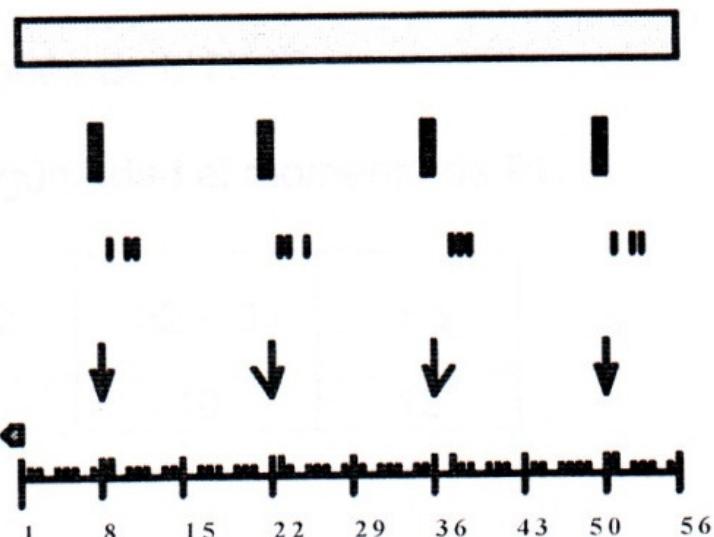
25 mg/ m<sup>2</sup>/d

**MTX** p.i. (24h)  
**5 000 mg/m<sup>2</sup>**  
10% in 05h  
90% in 235h

Leucovorinal 5 mg/m<sup>2</sup> ev. x 3 en h: +4.2, +4.8, +54

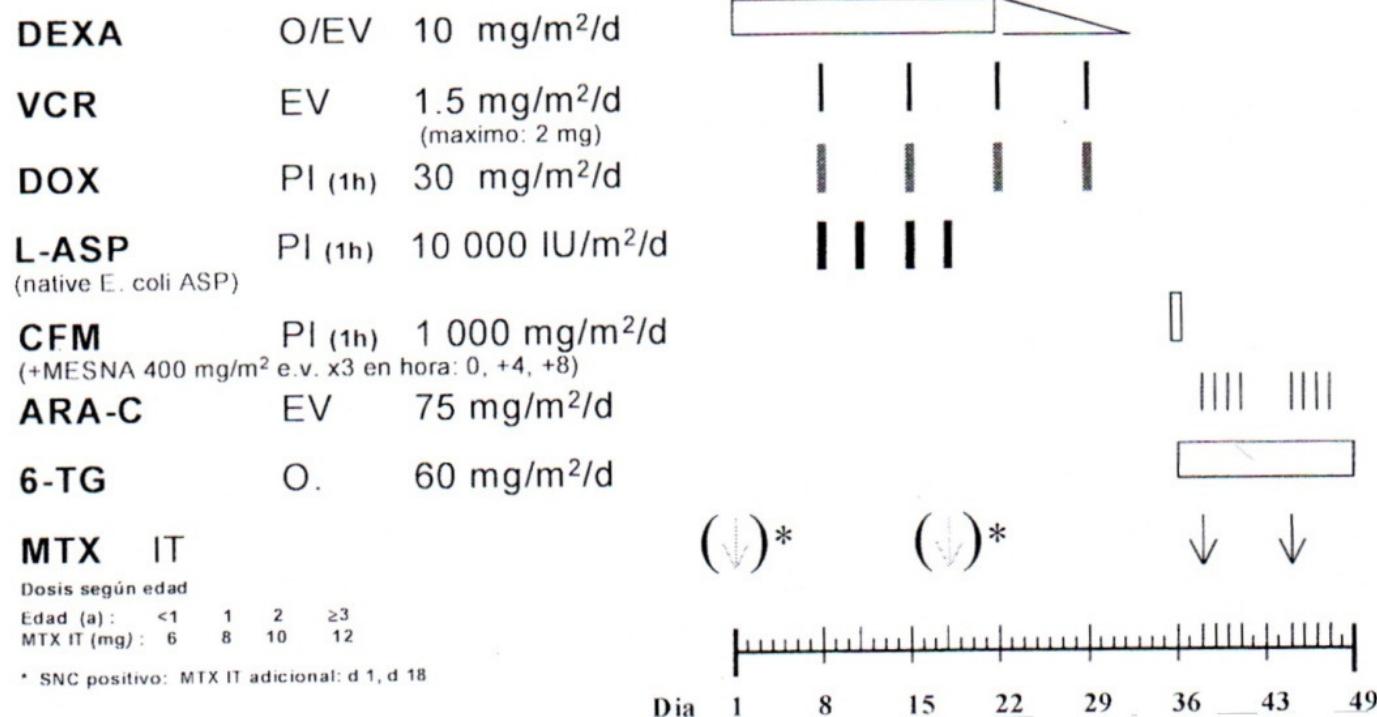
**MTX** i.t.  
Dosis según edad  
< 1a 6mg  
≥ 1 < 2a 8mg  
≥ 2 < 3a 10mg  
≥ 3a 12mg

MO  
Dia

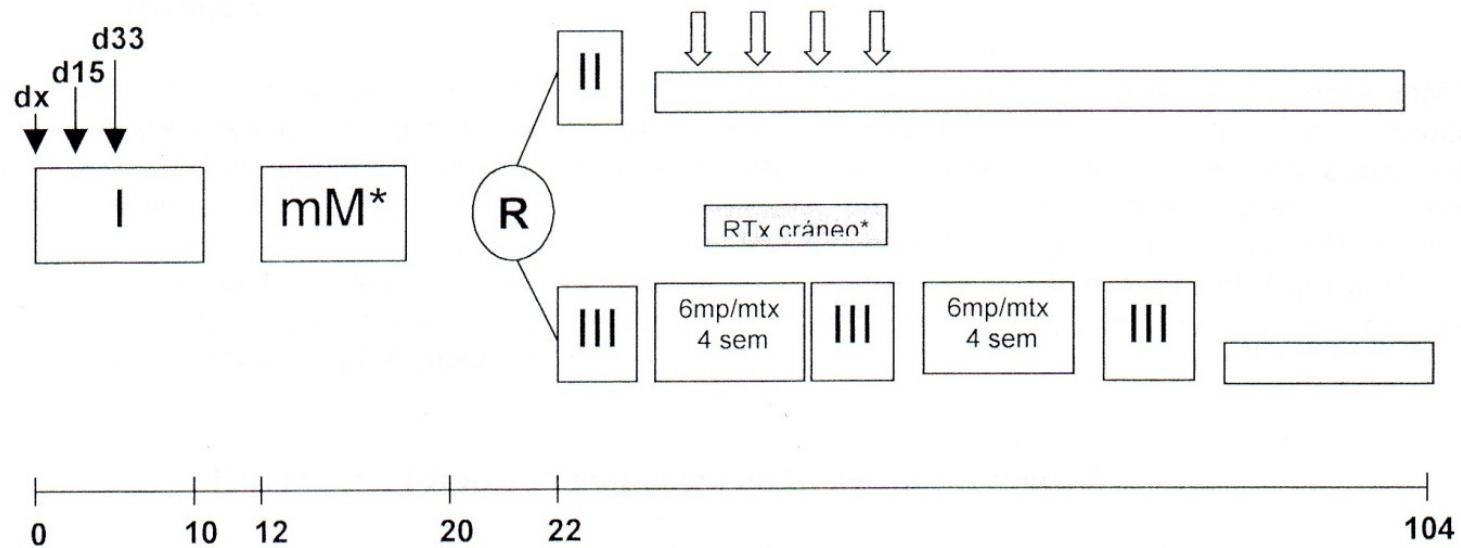


## Protocolo II

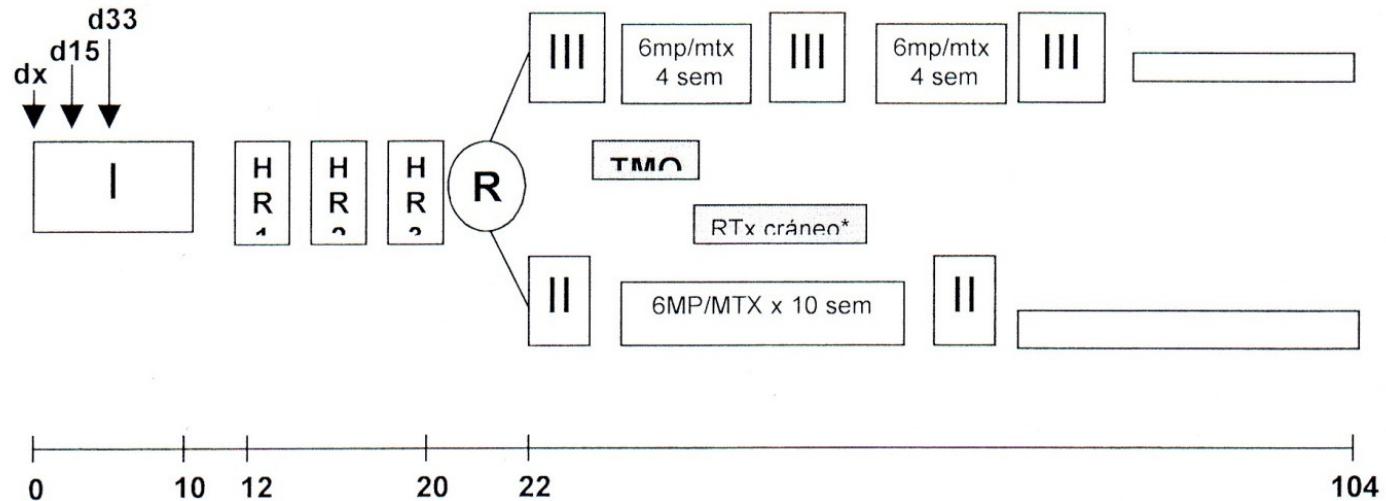
### Terapia Reinducción: RS-1 / RI-1/ RA-2A / RA-2B



# LLA PINDA 2002 Riesgo Intermedio



## LLA PINDA 2002 Riesgo Alto

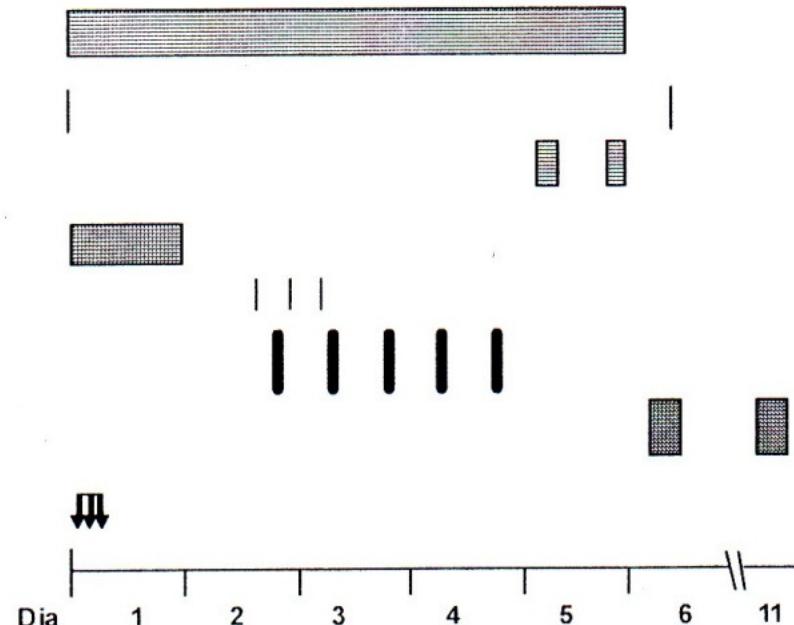


Radioterapia de cráneo en LLA de R Alto =12 Gy  
SNC (+)= 18 Gy

## Block HR-1'

### Terapia Consolidacion: RA todos

MO<sup>†</sup>



DEXA P.O./EV. 20 mg/m<sup>2</sup>/d

VCR EV. 1.5 mg/m<sup>2</sup>/d  
(maximo: 2 mg)

HD ARA-C P.I. (3h) 2 g/m<sup>2</sup> x2

HD MTX P.I. (24h) 5 g/m<sup>2</sup>  
LCV: 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. x3 at +42, +48, +54 h

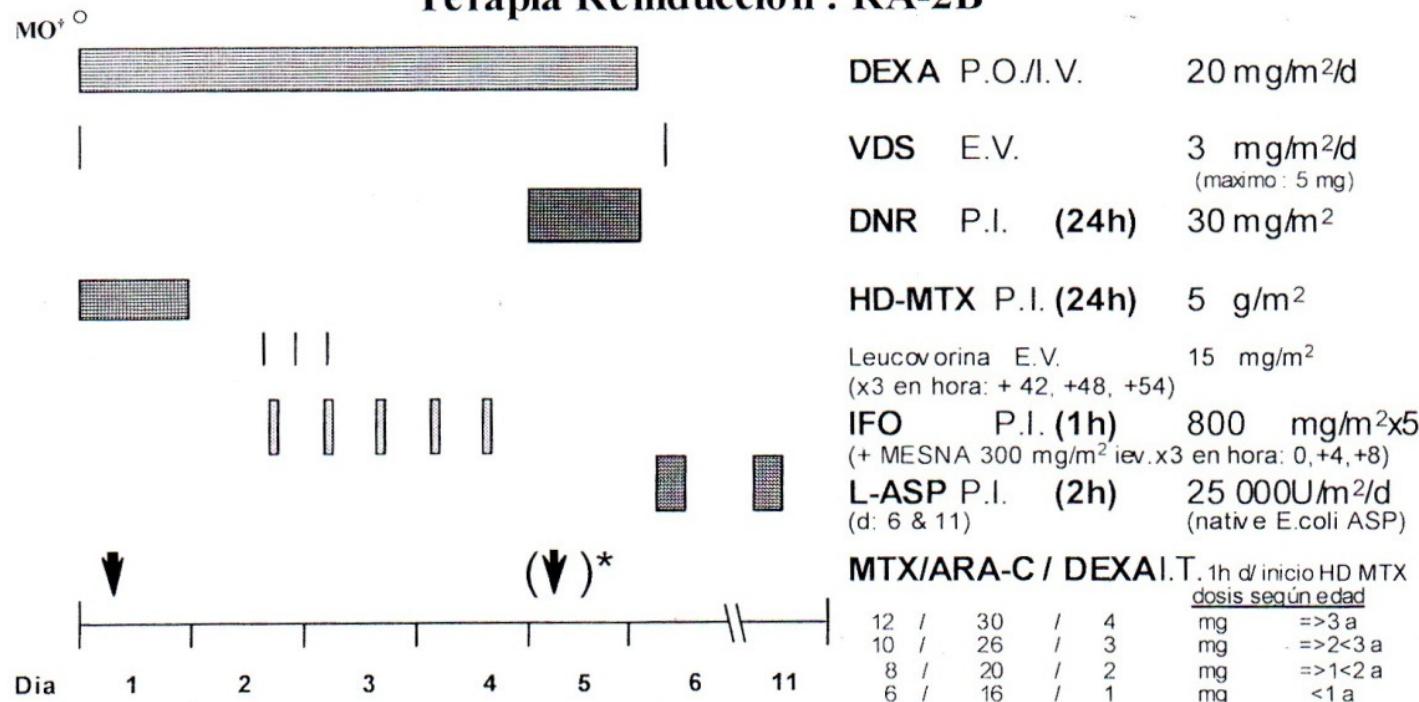
CPM P.I. (1h) 200 mg/m<sup>2</sup> x5  
(+ MESNA: 70 mg/m<sup>2</sup> i.v. x3 en hora 0, +4, +8)  
L-ASP P.I. (2h) 25 000 IU/m<sup>2</sup>  
(d: 6 & 11)

MTX/ARA-C/PRED I.T. 1 h d / inicio HDMTX  
dosis segun 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

<sup>†</sup>MO solo en consolidacion si NR d 52 induccion

**Block HR-2'**  
**Terapia Consolidacion : RA todos**  
**Terapia Reinduccion : RA-2B**

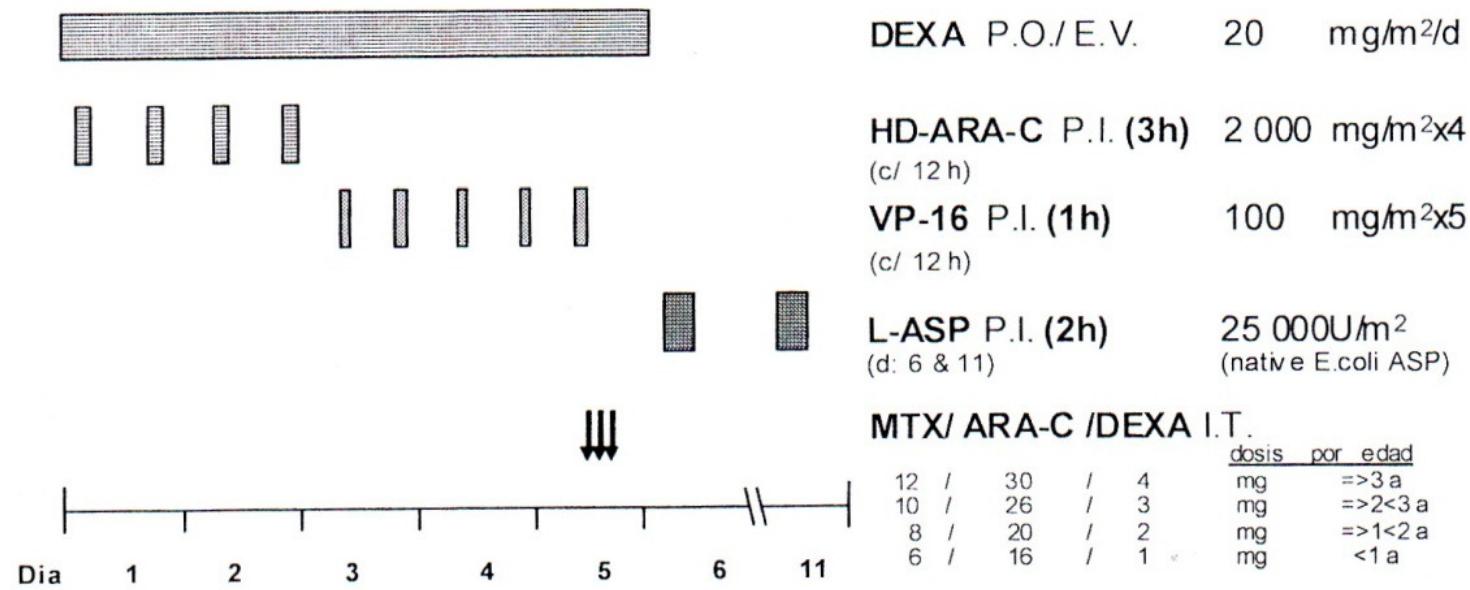


\* solo en pts con SNC positivo

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

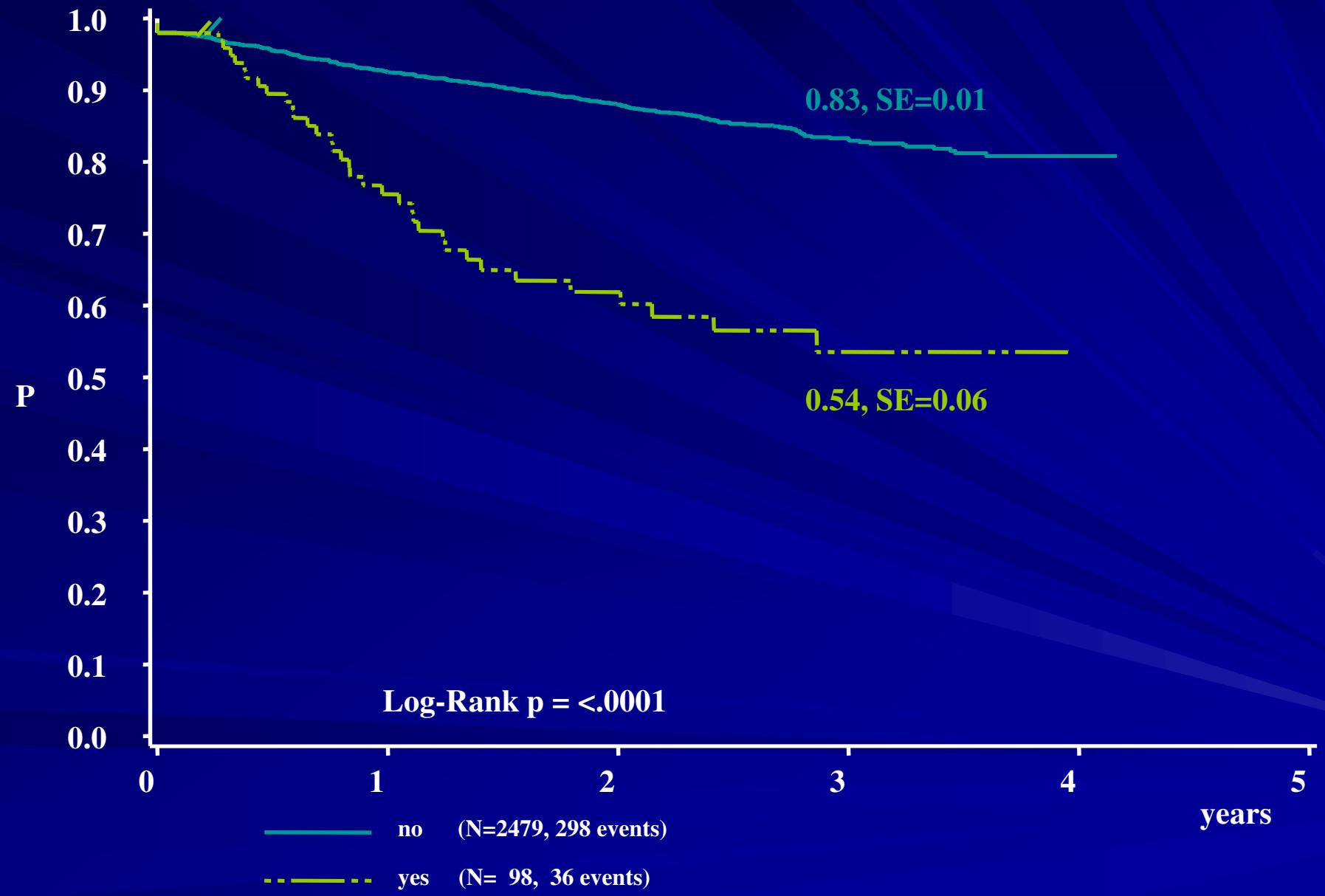
## Block HR-3'

Terapia Consolidacion: RA todos  
Terapia Reinduccion : RA-2B



LLA Ph (+) → 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**

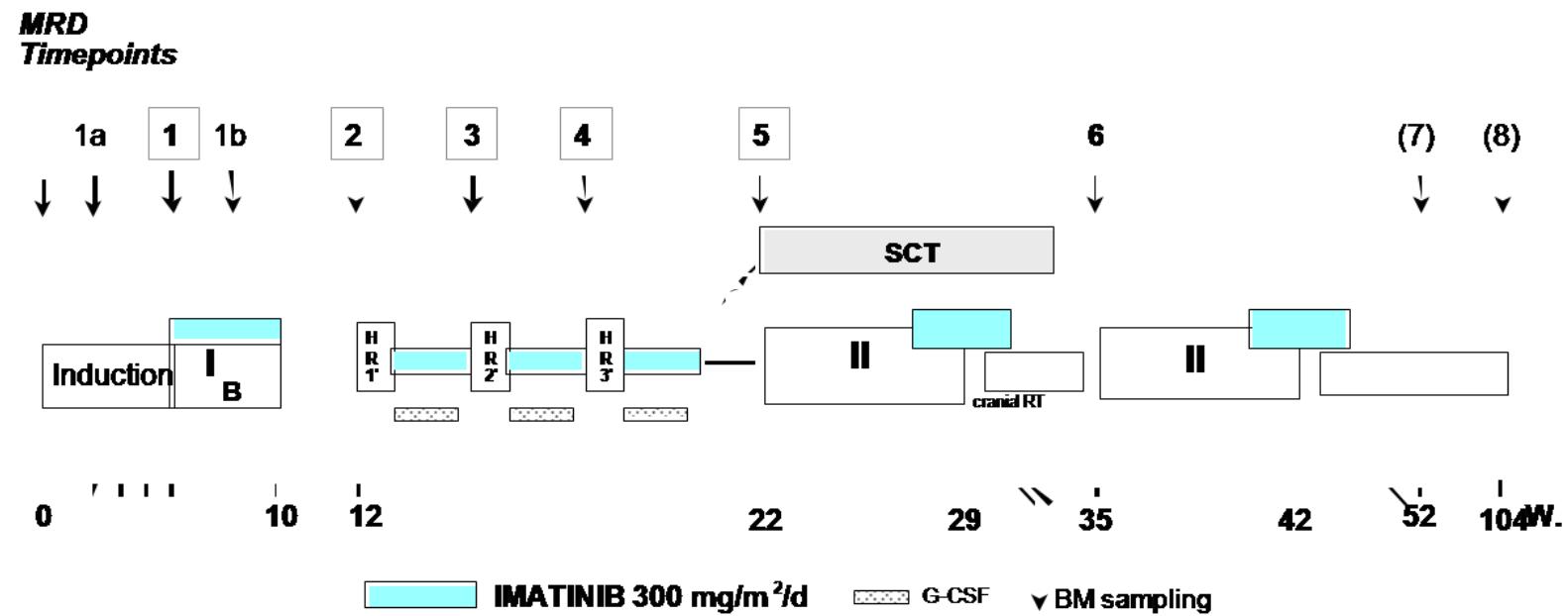
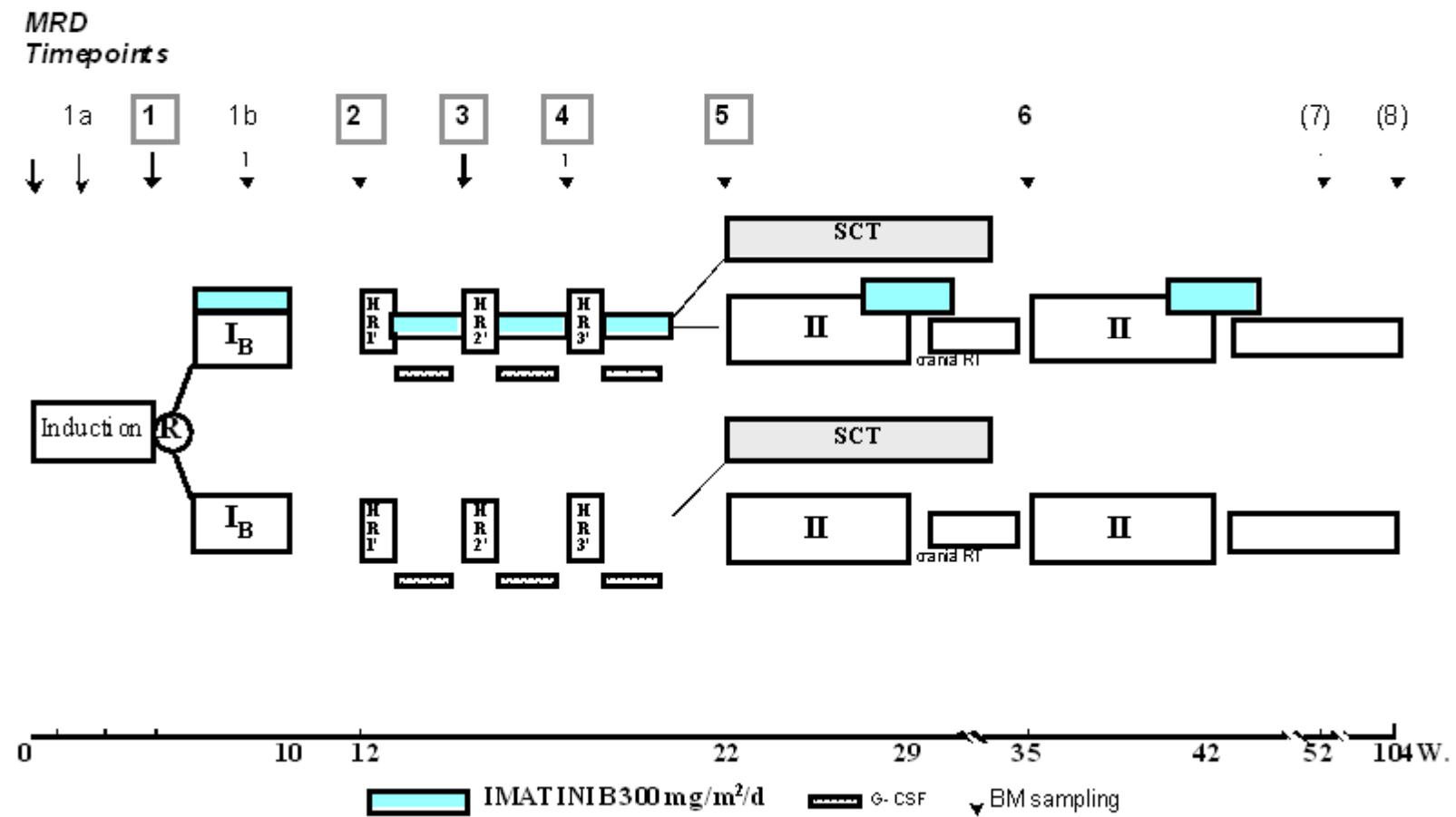


Fig. 3: European intergroup study on post-induction treatment of Good-Risk Ph+ALL with IMATINIB



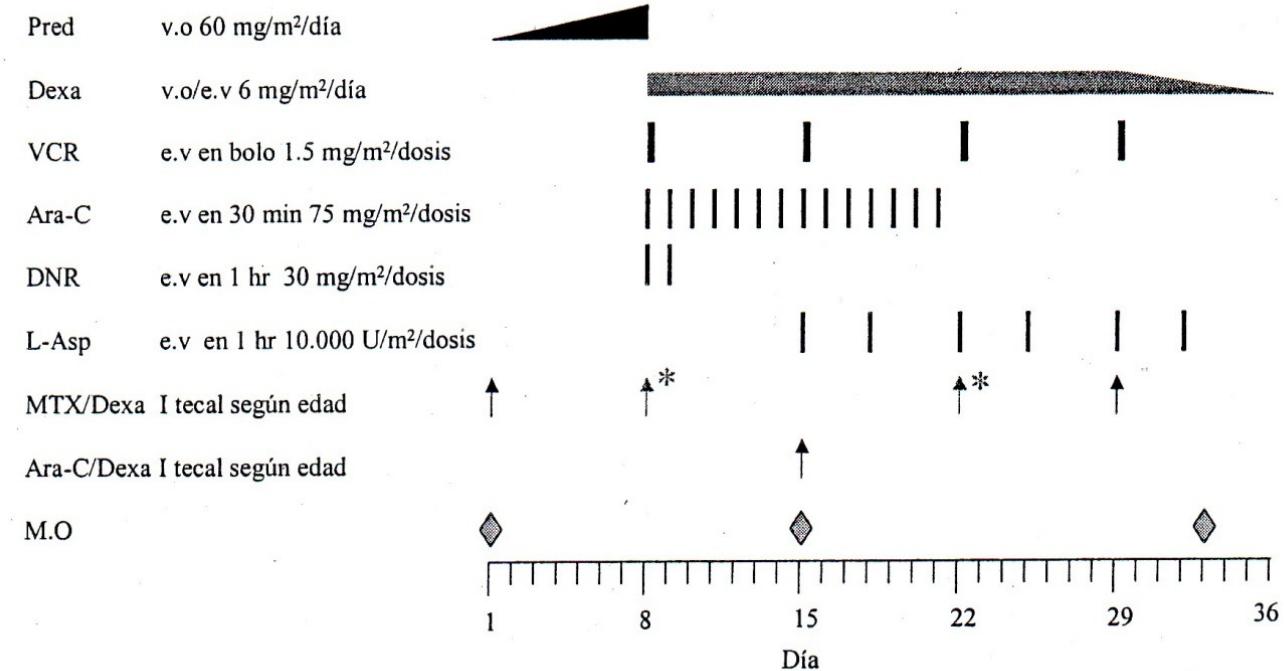
# LLA DEL LACTANTE

Tabla 1. Resultados Tratamiento en LLA del Lactante

Grupo	SLE	N	Referencia
DFCI 85-01	54% (4 años)	23	Silverman 1997
<b>Interfant-99</b>	<b>53% (2 años)</b>	<b>331</b>	<b>Análisis Preliminar</b>
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	Chessells 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/m<sup>2</sup>/día

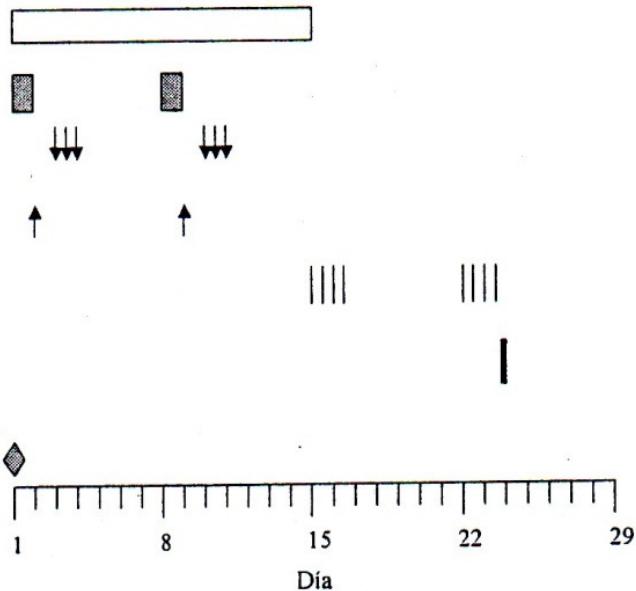
MTX- AD e.v en 24 hrs 5.000 mg/m<sup>2</sup>/dosis  
Leucovorina e.v 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis (42,48 y 54 hrs)

MTX/Dexa 1 tecal según edad

Ara-C e.v c/12hrs en 3 hrs 3.000 mg/m<sup>2</sup>/dosis

Oncoaspar e.v en 1 hr. 2.500 U/m<sup>2</sup>/dosis

M.O



FIN