

REUNIÓN
ANUAL

51

ethema



50 PETHEMA
ANIVERSARIO

PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO BCR::ABL1 POSITIVA DE NUEVO DIAGNÓSTICO

LAL Ph-2022

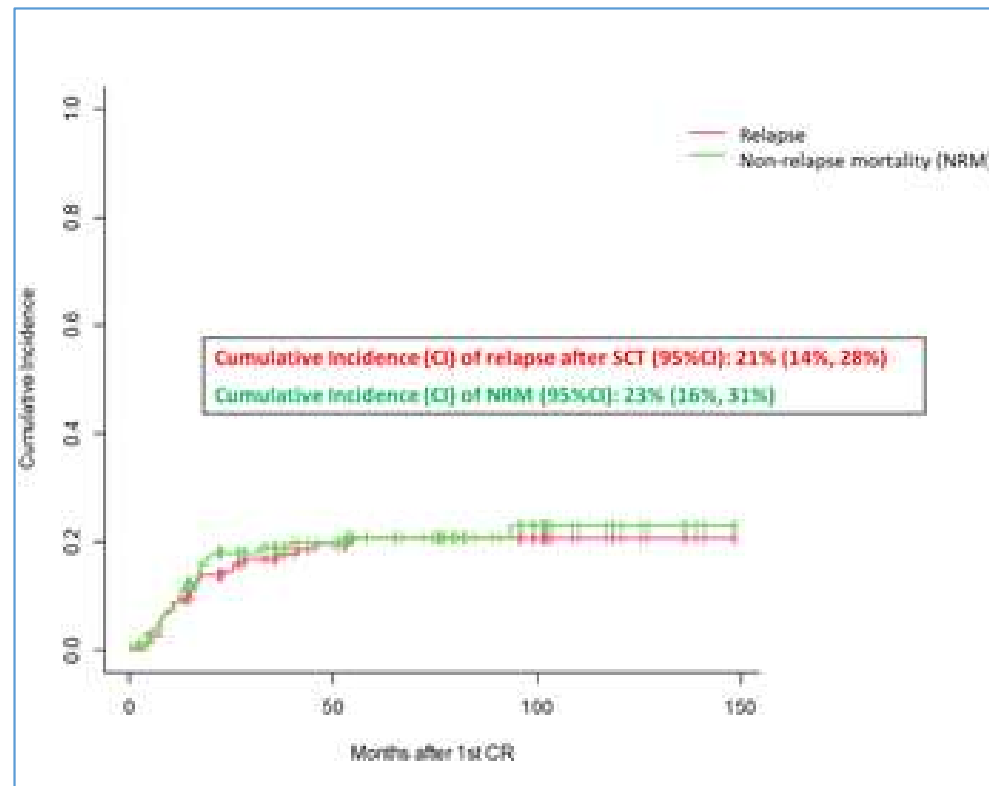
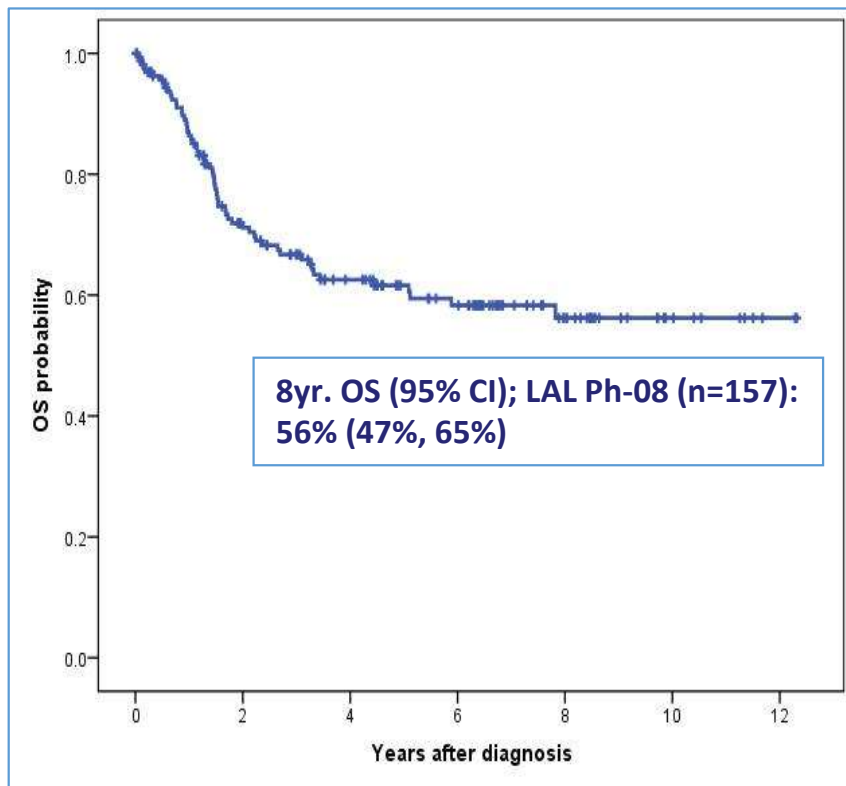
Anna Torrent Catarineu

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol – Badalona

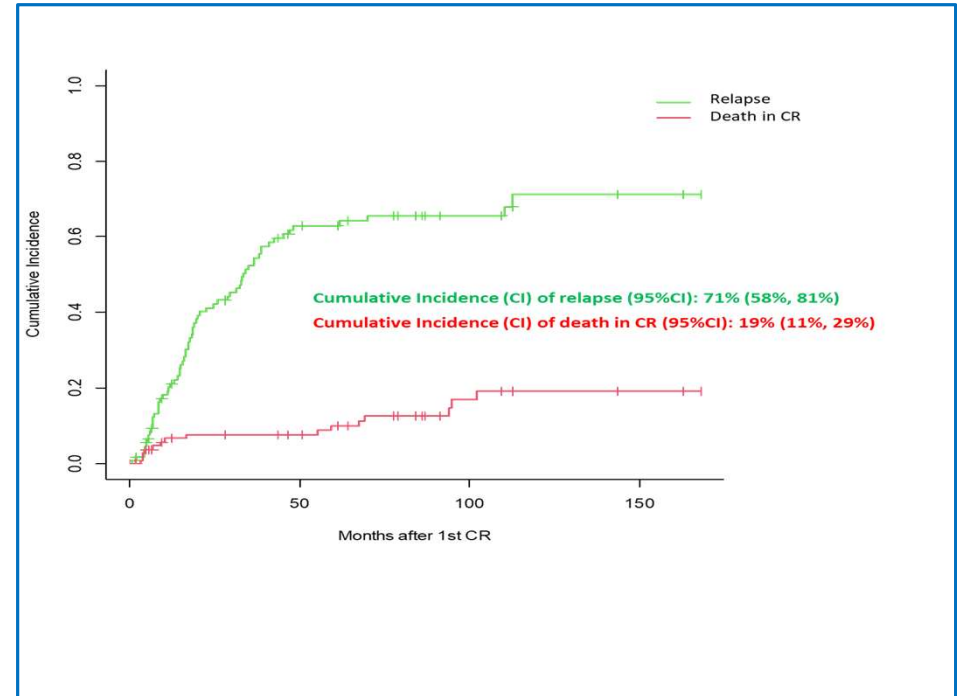
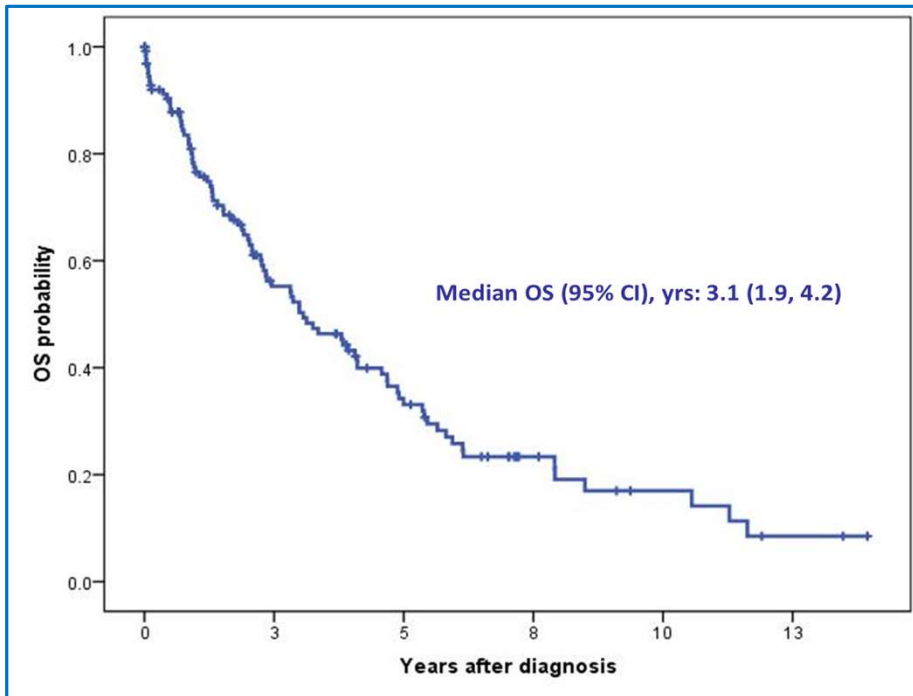
PETHEMA protocols and trials for Ph+ ALL

	LAL Ph08	LAL OPh07	PONALFIL
Pacientes	157	124	30
RC	96%	89%	100%
RMC post ind	36%	-	47% + 17% MMR
RMC post consol/preTPH	72%	-	71% + 25% MMR
Alo TPH en RC	94%	-	87%
IA recaída	18%	71%	
TRM	20%	19%	4%
Mediana seguimiento	5,5 a.	5 a.	2,5 a.
SG	56% a 5 a. (plateau)	27% a 5 a. (no plateau)	96% a 3 a.

LAL Ph08

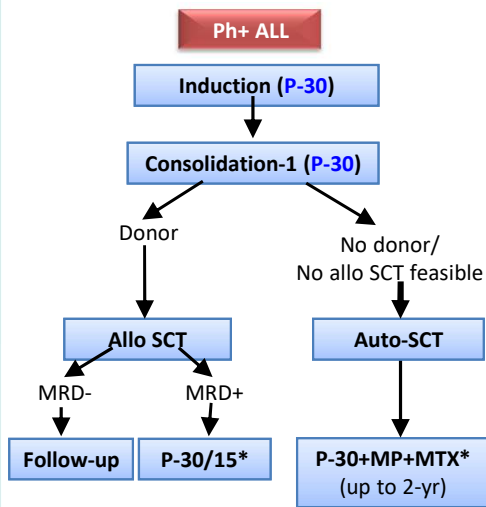


LAL OPh07



Induction: ponatinib (30 mg/d) + VCR, DNR and PDN
Consolidation: ponatinib + HD-MTX, HD-ARA-C, MP, VP16
 Allogeneic HSCT to all patients
Maintenance: for patients with persistence or reappearance of MRD

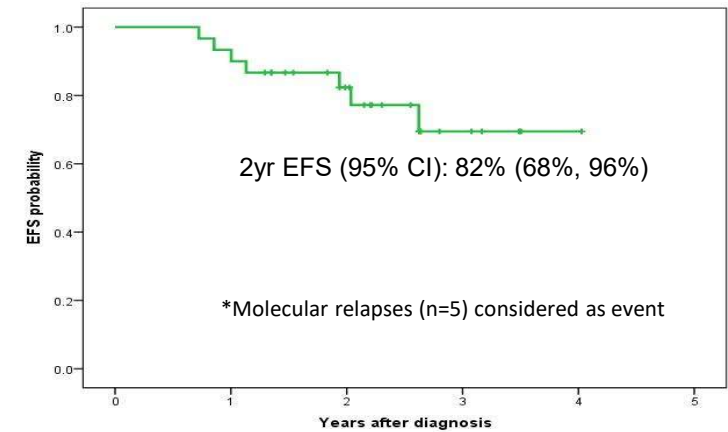
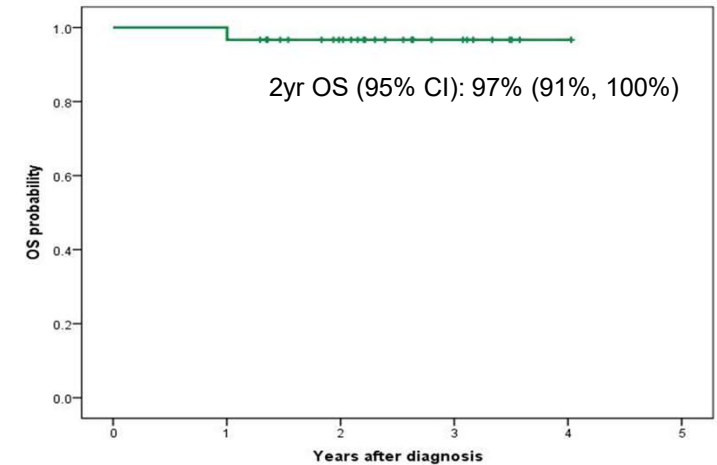
Ph+ ALL < 60 yr. ALL Ph-08



PONALFIL trial

Parameter	N=30
Early death, n	0
Resistance, n	0
CR, n (%)	30 (100)
Molecular response after induction, n	CMR: 14 (47%) MMR: 5 (17%) NR: 11 (36%)
Molecular response before SCT (n=28)	CMR: 20 (71%) MMR: 7 (25%) NR: 1 (4%)
Molecular response after HSCT (n=26)	CMR 26 (100%)
Relapse, n	5 (molecular)
Withdrawal, n	4
Median f-u, mo	32

NCT02776605; Ribera JM, et al. Blood Adv 2022; 6: 5395-5402.



Objetivos (protocolo asistencial)

1. Reducción de la intensidad de la quimioterapia de inducción y consolidación de modo que sea aplicable a todos los grupos de edad.
2. Aumento de la tasa de RMC al final de la consolidación con la administración de ponatinib a los pacientes que no logren la RMC al final de la inducción.
3. Limitar la indicación de aloTPH en alguno de los siguientes supuestos:
 - Falta de RMC al final de la consolidación
 - RMC, pero riesgo genético alto
4. Eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento a todos los pacientes que no se hayan trasplantado.
5. Tratamiento anticipado (pre-emptive) con ITK post-alloTPH si MRD+
6. Mejora de la SG con respecto a la observada en los protocolos asistenciales LAL Ph08 y LAL 07OPh

Criterios inclusión y exclusión

Inclusión

- LAL Ph (BCR::ABL1) >18 años
- **Crisis blásticas de LMC** (análisis independiente).
- ECOG 0-2 o > 2 atribuible a LAL.
- Función hepática: BT, AST, ALT, GGT y FA < 3LSN
- Función renal: creatinina < 2 mg/dl o CICr > 30 ml/min no atribuible a LAL
- FEVI > 50%
- Sin enfermedad respiratoria crónica grave.
- Si las alteraciones son secundarias a la LAL queda a criterio del investigador determinar si el paciente puede ser incluido en el estudio

Exclusión

- Cualquier otra variedad de LAL
- Patología cardiovascular: FEVI < 50 %, HTA no controlada, arritmias, afección cardiovascular significativa o no controlada, eventos isquémicos cardiovasculares o neurológicos o embolia venosa profunda o pulmonar
- Hepatopatía crónica.
- Insuficiencia respiratoria crónica.
- Insuficiencia renal no debida a la LAL.
- **Pancreatitis aguda** en año previo o antecedentes de pancreatitis crónica. Lipasa y amilasa > 1,5× ULN.
- Serología VIH positiva.
- Alteraciones neurológicas graves no debidas a la LAL.
- Afección grave del estado general (grados 3 o 4 de la escala de la OMS) no atribuible a LAL
- Embarazo o lactancia.

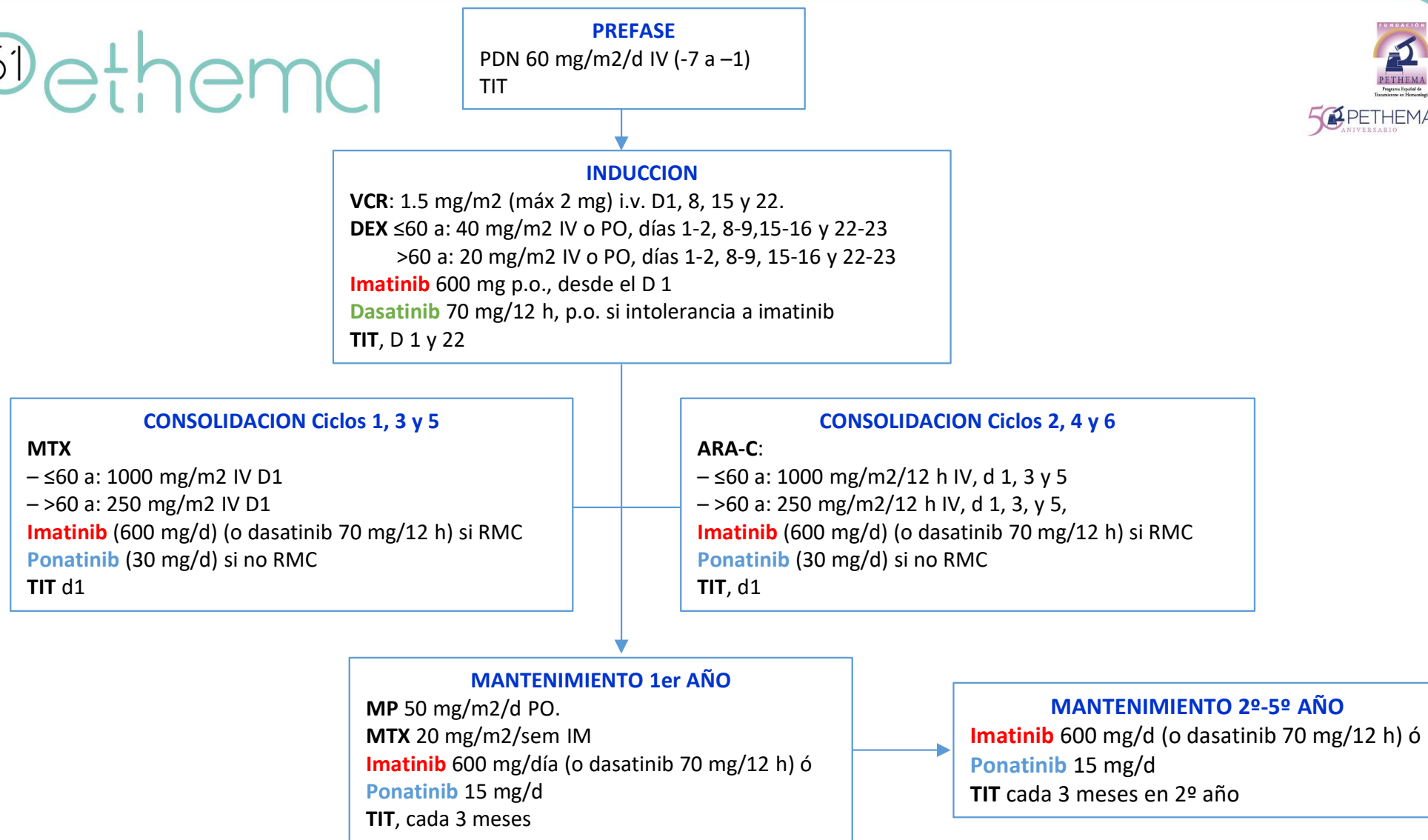
Pruebas locales y centralizadas

Locales

- Hemograma y bioquímica
- Mielograma
- RX tórax
- FEVI
- Estudio del LCR
- Citofluorometría
- Citogenética convencional
- PCR cuantitativa para BCR::ABL1
- Estudio HLA del paciente y hermanos

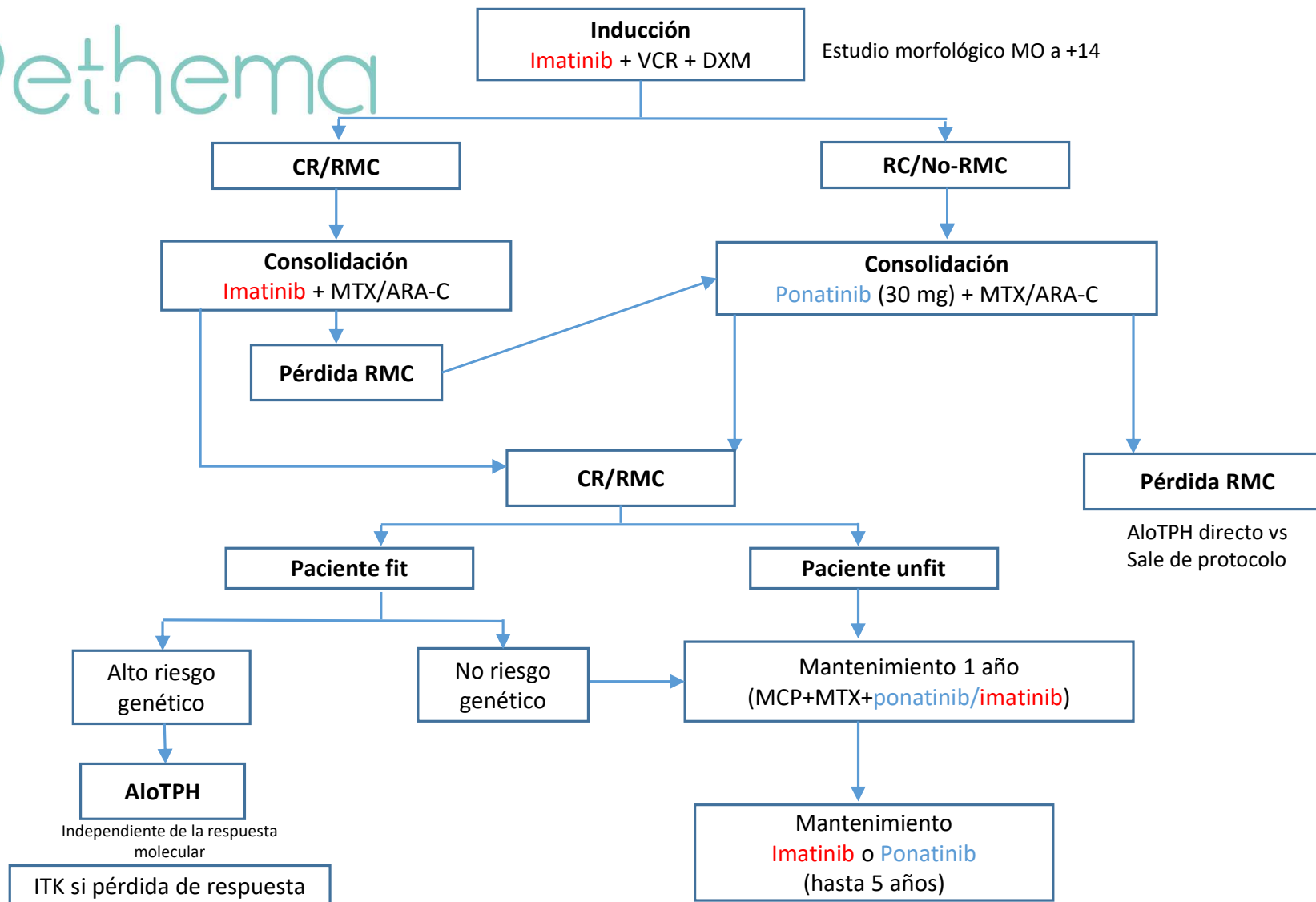
Centralizadas

- FISH en población no blástica (Salamanca)
- Citofluorometría de nueva generación para estudio de ERM (Salamanca)
- SNP array (IJC)
- NGS para reordenamiento de Ig (en casos seleccionados) (12 de Octubre)
- Panel mutaciones NGS (Salamanca)
- Detección de la proteína soluble BCR::ABL1 en plasma (Salamanca)
- Optical Genome Mapping, Bionano (La Fe)



Criterios de respuesta

- **RC citológica**
 - **Completa:** No manifestaciones clínicas LAL, Hb >100 g/L, granulocitos >1,0x10⁹/L, plaquetas >100x10⁹/L y medula ósea normocelular, <5% de blastos y no blastos en LCR.
 - **RC con recuperación incompleta (RCi):** lo anterior y neutrófilos <1x10⁹/L y/o plaquetas <100x10⁹/L sin dependencia transfusional
- **RC citogenética:** lo anterior con citogenética normal
- **RC inmunofenotípica:** <0,01% (<1x10⁻⁴) células con inmunofenotipo leucémico por CFM
- **Respuesta molecular**
 - **Completa:** cociente BCR::ABL1/ABL1 <0,01% ó $\leq 10^{-4}$ por RQ-PCR sensibilidad $\geq 10^{-4}$
 - **Mayor:** cociente BCR::ABL1/ABL1 <0,1% o $\leq 10^{-3}$
- **Recaída molecular**
 - Cualquier valor ERM en paciente en RMC (dos estudios separados como máximo 15 d)





Comité biológico:

Estudios biológicos y envío de muestras

Objetivos del comité biológico

- Diagnóstico y seguimiento de **EMR** por citofluorometría de nueva generación (Salamanca, Dr. Alberto Orfao y equipo).
- Establecer **riesgo genético** (perfil IKZF1^{plus}) (Insitut Josep Carreras, Dr. Jordi Ribera e Isabel Granada).
- Facilitar las técnicas necesarias para que cada paciente esté **caracterizado genéticamente** tanto en el momento del diagnostico como en la recaída.
- Efectuar un **seguimiento estricto cada 6 meses** del cumplimiento del envío de muestras y generación de resultados.

El circuito para el envío de muestras del protocolo LALPh-2022
es **EXACTAMENTE EL MISMO** que el usado en el protocolo
LAL19 para LAL Ph-negativas

ANEXO 2

PROTOCOLO PETHEMA LAL Ph-2022 PARA EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA BCR::ABL POSITIVA EN ADULTOS

SOLICITUD DE ESTUDIO DE ENFERMEDAD RESIDUAL POR CITOFUOROMETRIA DE NUEVA GENERACIÓN

DATOS DEL SOLICITANTE

Dr.
 Hospital de procedencia.....
 Teléfono.....
 E-mail (Institucional).....

DATOS DEL PACIENTE

Iniciales..... Edad.....
 Sexo: Masculino Femenino
 Número de registro (ID protocolo).....
 Fecha de diagnóstico.....
 Diagnóstico:
 LAL de precursores B, BCR::ABL1+
 Crisis blástica LMC

DATOS RELATIVOS A LA MUESTRA

Fecha de obtención.....
 Fecha de envío.....
 Hemograma (nºleucocitos).....
 % blastos en médula ósea al diagnóstico.....
 Muestra remitida: MO SP

MOMENTO DE ESTUDIO

- Diagnóstico
- Fin de la inducción-1
- Tras el 6º ciclo de consolidación
- Pacientes que han recibido TPH alogénico:**
- Primer mes tras TPH
- Cuarto mes tras TPH
- Primer año tras TPH
- 24 meses tras TPH
- 36 meses tras TPH
- 48 meses tras TPH
- 60 meses tras TPH
- Pacientes tratados con quimioterapia e ITK**
- Al finalizar el primer año
- Al finalizar el segundo año

Tipo de muestras a enviar en cada momento:

Diagnóstico

- 4-5 ml de médula ósea en tubo de Heparina
- 4-5 ml de médula ósea en tubo de EDTA
- 5 ml de sangre periférica en tubo de Heparina
- 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA
- 8,5 ml de sangre periférica en tubo SST

Seguimiento

- 5 ml de médula ósea en tubo EDTA
- 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA

Recálida

- 4-5 ml de médula ósea en tubo de EDTA
- 2x10 ml de sangre periférica en tubo EDTA

Nota importante: Con la finalidad de enviar los datos de números absolutos de infiltración (aunque también se notificará el % de la misma) y que así la medición sea más precisa, necesitamos que se remita junto a la muestra (tanto de diagnóstico como de seguimiento) la información del hemograma de la muestra de SP extraída.

+

Consentimiento Informado

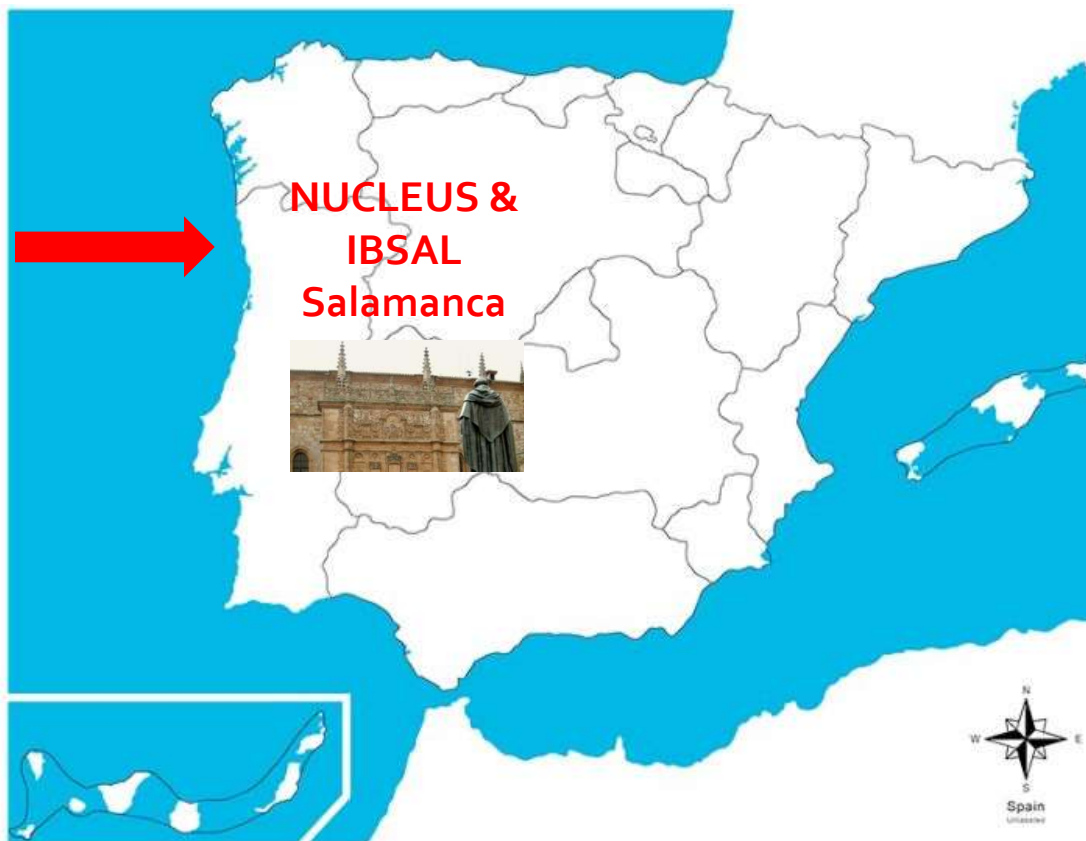


GLS
(nueva mensajería)

**Diagnóstico
BCP ALL
(Ph+ o Ph-neg?)**



El diagnóstico de Ph+ lo hará cada centro según su estrategia



**Destino envío
Salamanca
(=LAL19)**

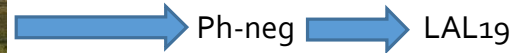


IBSAL

FISH BCR::ABL1
1er paso



Diagnóstico
BCP ALL
(Ph+ o Ph-neg?)



- FISH mieloide/T
- SNP array
- NGS DNA y RNA





IBSAL

FISH BCR::ABL1



BCP ALL
(Ph+)



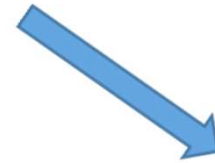
Fenotipo

Proteína soluble BCR::ABL1 (Dx + seg)

Separación poblaciones leucocitarias

ERM NGF (seguimiento*)

Investigación



Ph+



LAL Ph-2022



IBSAL

FISH BCR::ABL1



BCP ALL
(Ph+)



FISH BCR::ABL1 en
poblaciones
mieloides y T

Investigación

Ph+



LAL Ph-2022

Panel NGS
(=LAL19)

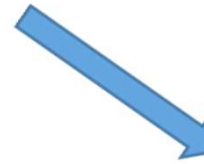
Investigación





IBSAL

FISH BCR::ABL1



Ph+



LAL Ph-2022

BCP ALL
(Ph+)



DNA para SNP array perfil **IKZF1plus**
Institut Josep Carreras (=LAL19)



DNA para NGS Ig y ABL1
(H Doce de Octubre)



Optical Genome Mapping/Bionano
(H La Fe)



***Investigación**





Fenotipo

Proteína soluble BCR::ABL1

Separación de poblaciones leucocitarias

ERM NGF (muestras de seguimiento)

BCR::ABL1 en poblaciones mieloides y T

Panel NGS (=LAL19)

SNP array perfil IKZF1plus

NGS Ig y ABL1

Optical Genome Mapping/Bionano

Excedentes al
Biobanco Nacional de ADN
(Salamanca)

Muestras y momentos de envío

Momento	BCR::ABL1/ABL1	Citometria de flujo
Diagnóstico	X	X
Tras inducción	X	X
Tras cada ciclo par de consolidación	X	
Fin consolidación	X	X
Post TPH		
Mes 1-4 (cada mes)	X	X (mes 1 y 4)
Mes 4-24 (cada 2 meses)	X	X (mes 12 y 24)
Mes 24-60 (cada 4 meses)	X	X (mes 36, 48, 60)
Mantenimiento sin TPH		
Primer año: cada 2 meses	X	X (fin primer año)
Años 2-5: cada 3 meses	X	X (fin años 2-5)



Recogida de datos: CRD

PROTOCOLO LAL-2019



Datos de filiación
 Protocolo PETHEMA LAL-2019
 (LAL NO EARLY T-CELL PRECURSOR)

Pulsar la tecla Tab para pasar de un campo a otro. Marcar la(s) opción(es) correcta(s) con un clic en los campos

Identificación del Paciente		
Iniciales (Nombre, Apellidos):	<input type="text"/>	N° de registro: <input type="text"/>
DATOS DEL PACIENTE		
Edad: <input type="text"/>	Fecha de nacimiento: <input type="text"/>	Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>
DATOS DEL CENTRO		
Hospital: <input type="text"/>		
Dirección: <input type="text"/>		
Teléfono: <input type="text"/>	Fax: <input type="text"/>	
Médico responsable: <input type="text"/>		
E-mail: <input type="text"/>		
Fecha diagnóstico LAL: <input type="text"/>		

NOTA MUY IMPORTANTE

Enviar esta hoja en el momento del diagnóstico de LAL a:

Mireia Morgades: mmorgades@iconcologia.net

PROTOCOLO LAL Ph-2022



Muchas gracias a Arturo Touchard



Cuando REDCap esté disponible os
enviaremos un **E-MAIL** con las **CLAVES
DE ACCESO** y una guía de uso

NO enviar e-mails a JORDI RIBERA ni a MIREIA MORGADES
preguntando por REDCap antes de recibir este e-mail
(con cariño 😊)

REUNIÓN ANUAL

51

ethema



50 PETHEMA ANIVERSARIO



Institut de Recerca
CONTRA LA LEUCÈMIA
Josep Carreras



Hospital Universitario
12 de Octubre

i+12

Instituto de Investigación
Hospital 12 de Octubre



Instituto de Investigación
Sanitaria La Fe

MUCHAS GRACIAS