V JORNADA ONCOFARMA

Actualización en el manejo de la Leucemia Mieloide Aguda en el paciente adulto y pediátrico

GEDEFO Centro - Canarias y Cataluña - Baleares

LMA en niños: visión global para la Farmacia

JM Fernández HUiP La Fe, Valencia

ORGANIZA:

sefh Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

fefh Fundación Española de Farmacia Hospitalaria

gedefo Grupo de Farmacia Oncológica de la sefh

AGENDA

1- Introducción
2- Epidemiología
3- Patobiología
4- Tipos específicos de LMA
5- Clínica y Laboratorio
6- Grupos de riesgo y Tratamiento
7- Late effects

INTRODUCCIÓN

*"La **Leucemia Mieloide Aguda (LMA)***
*es un **desorden clonal hematopoyético***
que resulta de una
acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas
en las células progenitoras hematopoyéticas"

Hospital Universitario La Fe

LMA en niños

Intro

LMA en España: 35 casos <14a nuevos al año

Grupos diagnósticos	N	%	Grupos de edad 0	1-4	5-9	10-14
TODOS LOS TUMORES	19.991	100,0	2.257	6.992	5.488	5.254
I Leucemias, enf mielopro y mielodisp	5.422	27,1	319	2.418	1.588	1.097
Ia L linfoblásticas agudas (LLA)	4.296	79,2	170	2.051	1.304	771
Ia1 LLA cél precursoras	4.171	97,1	168	2.006	1.249	748
Ia2 LLA cél B maduras	123	2,9	2	45	55	21
Ia3 LLA cél T maduras y NK	2	0,05	0	0	0	2
Ia4 L linfoides NOS	0	0,0	0	0	0	0
Ib L mieloides agudas (LMA)	899	16,6	112	301	226	260
Ic Enf crónicas mielopro	82	1,5	7	14	23	38
Id Síndrome mielodisp y otras mielopro	81	1,5	21	35	15	10
Ie Leucemias no esp y otras	64	1,2	9	17	20	18

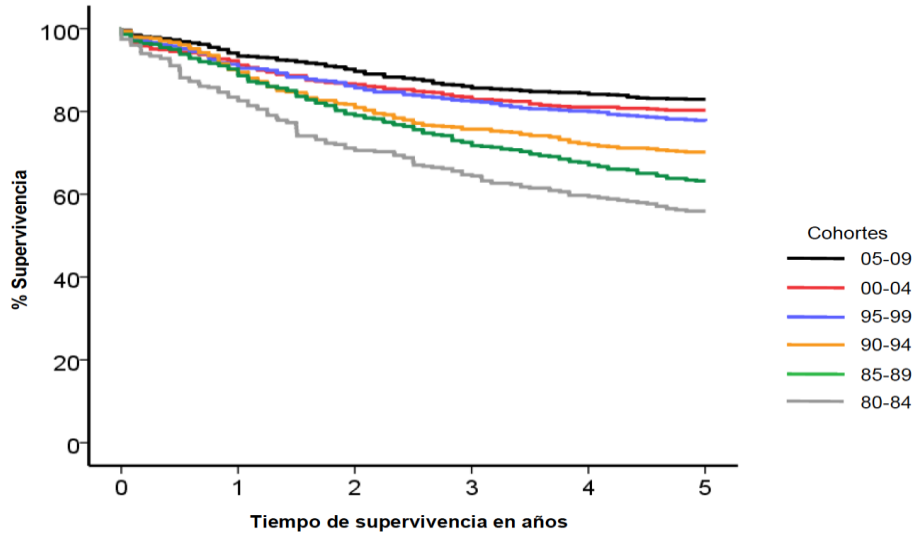
Casos registrados por grupo dx y por edad. De 0-14a 1980-2015

Peris Bonet R, et al Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2015.. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2016 (Edición Revisada, CD-Rom

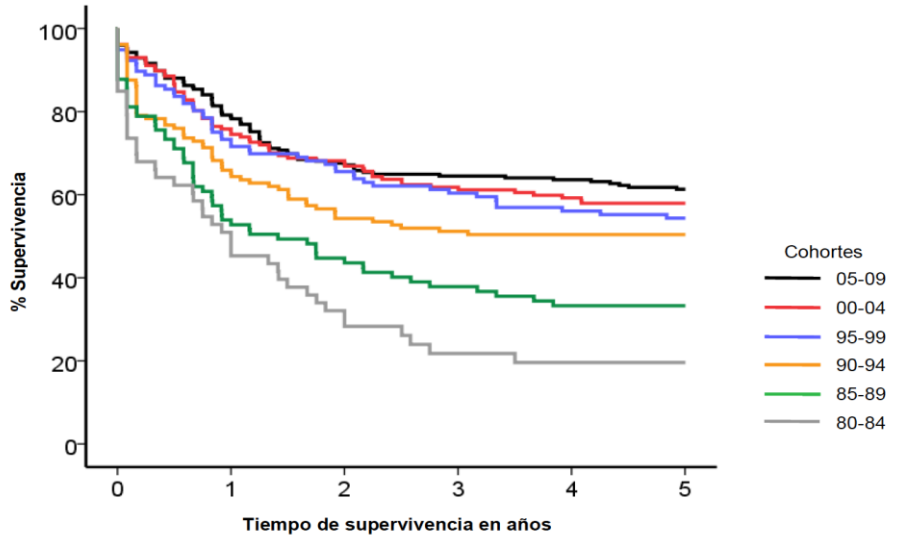
LMA en niños

Intro

LLA n=3742



LMA n=772



SG a los 5 años del dx por cohortes de año de incidencia. 0-14a, 1980-2009

Peris Bonet R, et al Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2015.. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2016 (Edición Revisada, CD-Rom

LMA en niños

Intro

- **Heterogénea**, incluye numerosos grupos genéticos diferentes
- Alteraciones genéticas y epigenéticas:

  detención de la diferenciación y/o expansión incontrolada de precursores mieloides
- **Infrecuente** (<20% de las LA pediátricas; Picos: <1a, adolescencia)
- Tratamiento: **citotóxicos inespecíficos** (…de los 80´´)

  + TPH en casos seleccionado
- **Pronóstico: Mejoría** importante en las 3 últimas décadas

  RC>95%, SG>75%

  - Intensificación de la quimioterapia
  - Estratificación más precisa de grupos de riesgo
  - Mejora del tratamiento de soporte
  - ERM (CF)
  - Grupos cooperativos internacionales

Table 1. Summary of the Major International Cooperative Groups

Group	Year Established	No. of Institutions	Annual Accrual of Patients	Comment
AIEOP	1975	55 in Italy; 31 that care for children with AML	55-60	Over the years, AIEOP has been able to conduct prospective studies of autologous and allogeneic transplantations, one of which was randomized and made significant contributions to the field.
BFM-AML	1976	69	110	Initially, centers from the former West Germany participated in three studies. Since study AML-BFM 93 occurred, the centers of the former German Democratic Republic, all Austrian centers, and several Swiss centers joined the group; more centers from the Czech Republic and Slovakia also recently joined. Maintenance therapy and cranial irradiation have long been the standard of care, but this is now changing. Today, cranial irradiation is replaced by intensified intrathecal therapy in children without CNS involvement.
BSPHO	1996	7	15	Until 2003, BSPHO collaborated with approximately 20 sites in France and Portugal within the EORTC Children's Leukemia Group. Subsequently, BSPHO collaborated with DCOG on the DB AML-01 trial and now participates in the NOPHO-DBH consortium.
COG	2001	> 200	260	To add to the de novo AML experience, COG recently completed a phase III trial in ML-DS and a phase III trial in APL. Though these represented rare diseases, COG sites enrolled 108 patients with APL in 3.6 years and 205 children with ML-DS in 5.5 years.
DCOG	1972	6	25	DCOG has collaborated with many other groups and currently joins the NOPHO-DBH consortium. The care of complex pediatric oncology care in the Netherlands will be concentrated to a single center (Princess Máxima Center for Pediatric Oncology), which thus permits the DCOG to implement standards of care and initiatives in toxicity research for all patients.
JPLSG	2003	149	150	Approximately 90% of the children with AML in Japan are treated at JPLSG sites. Because the national health care system prohibits off-label use of drugs, newagent studies focus on obtaining approval for marketing authorization so that novel therapies can be used in children. However, lack of legislation to encourage pharmaceutical companies for pediatric drug development is a major obstacle for newagent studies in Japan.
NCRI CCL SG	2010	20	50	Greater than 95% of children (< 16 years old) with AML are treated at one of 20 national centers in the United Kingdom and the Republic of Ireland. Funding of clinical trials is competitive and by application to a consortium of national charities, which favor randomized studies. Historically, the United Kingdom has treated children and adults within a combined AML trial. However, the next pediatric AML trial, MyeChild 01, will be an international United Kingdom, France, and Republic of Ireland collaboration.
NOPHO	1982	22	45	From 2008, all centers in Hong Kong participated in the AML2004 trial, and, in 2010, DCOG and BSPHO initiated a trial that was based on NOPHO-AML 2004. The cooperation with DCOG, BSPHO, and Hong Kong has resulted in the opening of a new de novo AML treatment study, NOPHO-DBH AML-2012, in 2013.
SFCE	2000	28	38	In France, until the end of the 80s, children with AML were treated according to adult AML protocols. At the beginning of 2000, LAME and EORTC groups joined the French academic society for pediatric cancer, SFCE. SFCE will join the MyeChild 01 study with the NCRI.
SJCRH	1962	8	40	St Jude Children's Research Hospital, funded by the American Lebanese Syrian Associated Charities, has conducted two randomized, multi-institutional trials since 2002. Investigators have also shown that antibacterial prophylaxis dramatically reduced the incidence of bacterial infection, decreased length of hospital stays, and could be safely administered by caregivers in the outpatient setting.

Abbreviations: AIEOP, The Italian Association for Pediatric Hematology and Oncology; AML, acute myeloid leukemia; APL, acute promyeolytic leukemia; BFM-AML, The Berlin-Frankfurt-Münster AML Group; BSPHO, The Belgian Society of Paediatric Haematology and Oncology; COG, Children's Oncology Group; DBH, Dutch-Belgium-Hong Kong; DCOG, The Dutch Childhood Oncology Group; DDR, German Democratic Republic; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; I-BFM-SG, The International BFM Study Group; JPLSG, The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group; LAME, Leucemie Aique Myeloide Enfant; ML-DS, myeloid leukemia of Down syndrome; NCRI CCL SG, The Leukaemia Subgroup of the National Cancer Research Institute Children's Cancer and Leukaemia Study Group; NOPHO, The Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; SFCE , Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent; SJCRH, St Jude Children's Research Hospital.

LMA en niños

Intro

- Diferencias importantes con LMA adultos, lo que justifica aproximación específica
  - Incidencia
  - Genética/molecular
  - Comorbilidades
  - Tolerancia al tratamiento

- Cuatro grupos con distinto tratamiento
  - LMA de novo
  - LPA
  - LMA- SD
  - LMA en recaída

EPIDEMIOLOGÍA

LMA en niños

Epidemio

- **20% de las LA** de niños y adolescentes
- Incidencia constante en las últimas 4 décadas
- 👦=👨. Más frecuente en **< 2a** y **adolescentes**
- **APL y CBF:** Muy infrecuentes en <3a,
- **AMKL, ML-DS:** lactantes
- **APL**: Mediterráneos
- **S Constitucionales** :

S Down, A Fanconi, S Bloom,
Neurofibromatosis, S Noonan,
Neutropenia congénita,
Haploinsuficiencia germinal de oncogenes específicos (RUNX-1)

- **Rad Ionizante, alquilantes, Inh Topoisomerasa, benceno**
- **No causa conocida en la mayoría**

BIOPATOLOGÍA

Pediatr Drugs
DOI 10.1007/s40272-016-0200-6

THERAPY IN PRACTICE

Current Management of Childhood Acute Mye kemia

Jeffrey E. Rubnitz[1,2]

VOLUME 33 · NUMBER 27 · S

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia

C. Michel Zwaan, Edward A. Kolb, Dirk Reinhardt, Jonas ... brahamsson, Souichi Adachi, Richard Aplenc, Eveline S.J.M. De Bont, Barbara De Moerloose, Michael D ... enda E.S. Gibson, Henrik Hasle, Guy Leverger, Franco Locatelli, Christine Ragu, Raul C. ... ari, Jeffrey E. Rubnitz, Owen P. Smith, Lillian Sung, Daisuke Tomizawa, Marry ... Ursula Creutzig,

PEDIATRICS INTERNATIONAL
Official Journal of the Japan Pediatric Society

Pediatrics International (2016) 58, 71–80

Review Article

Acute myeloid leukemia in childr...

Takashi Taga,[1] Daisuke Tomizawa,[2] Hiroyuki ...
[1]Department of Pediatrics, Shiga Univers...
Center, National Center for Child ...
[4]Human Health Sciences, Kyoto ...

doi: 10.1111/ped.12865

...lar Genetics in Acute
...dult Age Groups

...hristine von Neuhoff, MD[2];
...[6]; Joelle Tchinda[7];

...re directions

...ildren's Cancer
...versity, Tokyo and

EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY

Expert Review of Anticancer Therapy

ISSN: 1473-7140 (Print) 1744-8328 (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/iery20

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

Review article

Diagnosis and management of acut...
adolescents: recommendations fror...

*Ursula Creutzig,[1] *Marry M. van den Heuvel-Eibrink,[2] Brenda ...
Eveline de Bont,[6] Jochen Harbott,[7] Henrik Hasle,[8] Donna Johnston,[9] Aki...
Guy Leverger,[12] Ester Mejstrikova,[13] Soheil Meshinchi,[14] Andrea Pession,
Jan Stary,[18] Christian M. Zwaan,[2] †Gertjan J. L. Kaspers,[19] and †Dirk Rein...
International BFM Study Group

Clinical challenges in de novo pediatric acute myeloid leukemia

Kim Klein, Valérie de Haas & Gertjan JL. Kaspers

Ursula Creutzig, ...
Tamara Alperman ...

LMA en niños

- **Secuenciación masiva** de genoma, exoma y de RNA
- **Info de adultos**….en niños es similar, con diferentes frecuencias
- **Mutaciones y fusiones** de genes

  señalización
  regulación de la transcripción
  modificación de la cromatina
  transporte núcleo- citoplasma

LMA en niños

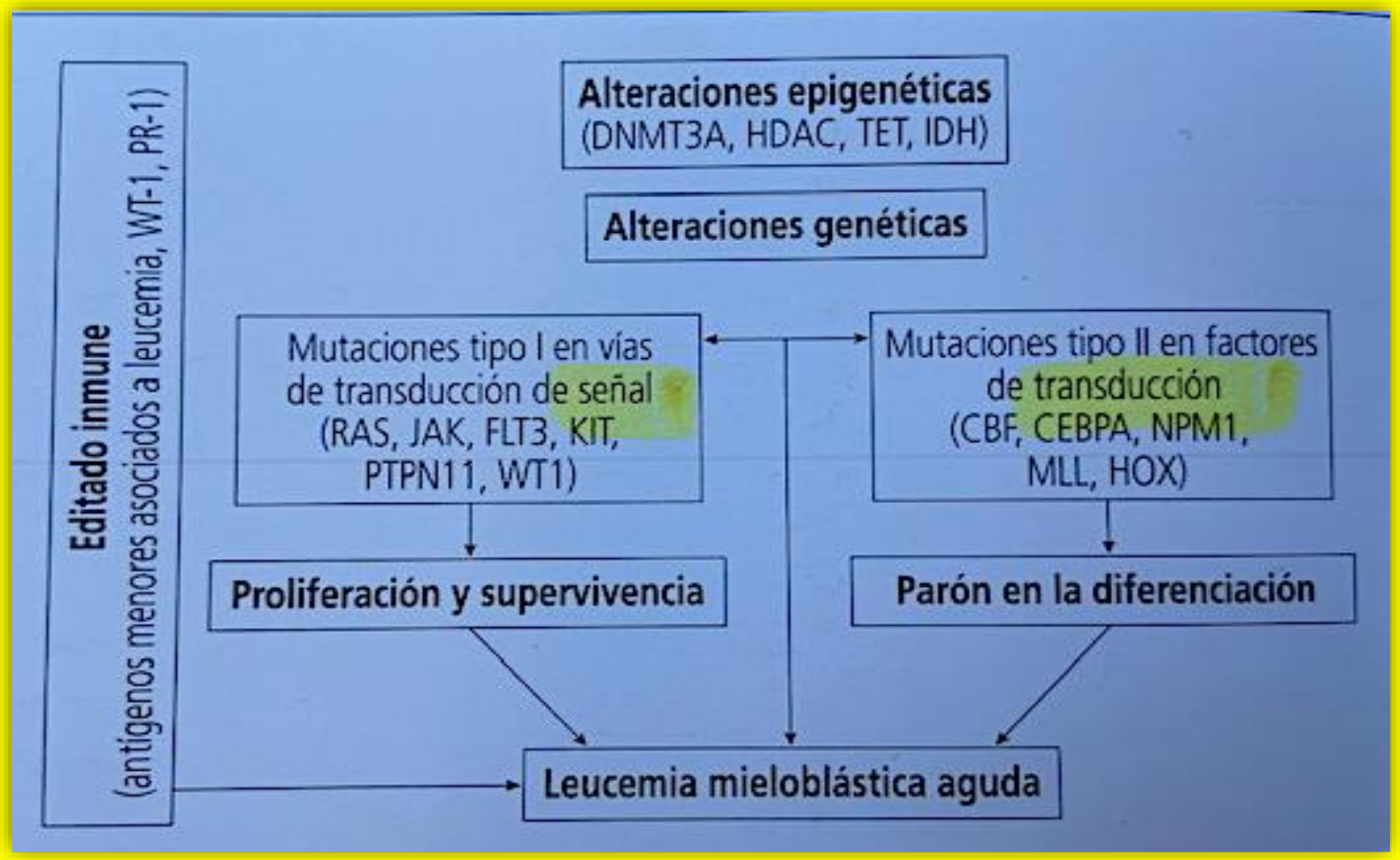
Patobiol

- **Morfología/ Histoquímica**: **FAB**

  Valor pronóstico y terapéutico limitado

- **Alteraciones citogenéticas y moleculares**: **WHO 16**
- **Heterogenidad de la LMA ped**
- **Nuevas técnicas:** Nuevos tipos de LMA. (No todos en WHO 16)
- Nº muy limitado de **mutaciones somáticas**
- **2 tipos genéricos de mutación**: **clase I** confieren ventaja proliferativa o de supervivencia; **clase II** bloquean diferenciación y promueven autoperpetuación
  Las mutaciones I y II frecuentemente **cooperan** para transformar una célula normal en leucémica

Deguchi K et al. Leukemia 2002; 16:740-4



L Madero et al eds
Hematología y Oncología Pediátricas, 3ª ed

LMA en niños

- Los **niños** tienen **hallazgos citogenéticos y moleculares favorables** con mayor frecuencia que los adultos
- **Lactantes** : > incidencia de LMA
  genética desfavorable
  45% 11q23/MLL; trasloc balanceadas muy raras
- **Cariotipo normal**: Incidencia aumenta con la edad
- **t (8,21)**: muy raro en lactantes, pico en la infancia, baja con edad
- **inv(16)/t(16,16):** similar a t (8,21), pero mayor incidencia en lactantes

LMA en niños

Patobiol

- **NMP1, FLT3, CEBPA**:
  - NMP1 Pico de incidencia en adultos (35- 60)
  - FLT3-ITD: menos frecuente (>20%), pero igual distribución que NPM1
  - CEBPA doble mutación : Pico a los 30 y luego decrece

- **11q23/ MLL**
  - Incidencia disminuye con la edad (**pico en lactantes**)
  - **t(9;11)(p22;q23)/MLLT3-KMT2A** (lactantes)
  - Otras t que implican reordenamiento de MLL

- Grupos **genéticos desfavorables** : menos frecuentes en niños

- **Cariotipo complejo** : lactantes y >>60a

Subtipos Específicos de LMA

LMA en niños

LPA

- Morfológicamente M3
- Diana de ATRA y ATO: Ambos son capaces de diferenciar blastos de LPA y procurar RC. Mejoría de la OS y EFS
- ATRA disminuye la tendencia hemorrágica durante la inducción
- Sospecha de LPA → Inicio urgente de ATRA
- ATRA + ATO (No QMT) en SR (L <10x 10e9/ mL)

LMA en niños

TEspecíf

LT SD----------LMA SD

- Pronóstico muy favorable. **OS > 90%**
- **M7**; incidencia 500x población general
- Blastos muy sensibles a la QMT
- **Tratamientos adaptados** (menor toxicidad)
- Recaídas infrecuentes pero de muy mal pronóstico

Clínica
y
Laboratorio

LMA en niños

Clin & Lab

Clínica

- La mayoría: Signos y síntomas de **insuficiencia medular**
  - palidez, astenia, sangrado espontáneo nasal y/o gingival y/o cutáneo, fiebre e infección, casi siempre graves

- Proceso **muy agudo**: raros los síntomas de enfermedad crónica (pérdida de peso …) y **grave con mucha frecuencia**

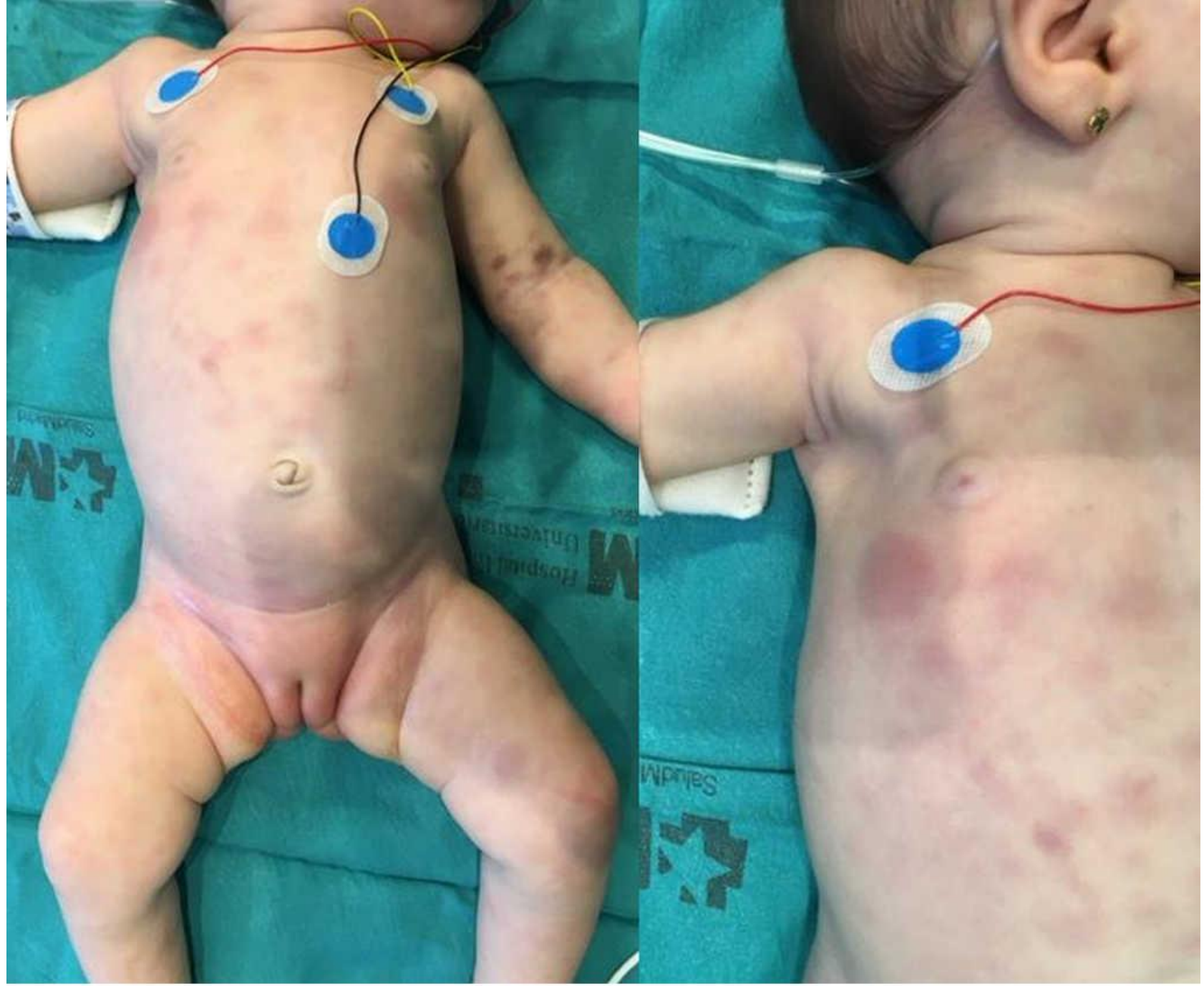
- Hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, dolor óseo: menos frecuentes que en LLA

LMA en niños

Clínica

- Infiltración **extramedular**
  - Cloromas, sarcomas granulocíticos
  - Órbita, paraespinal
  - Hipertrofia gingival (LMA con componente monocítico)
  - Piel :
    - únicas o múltiples
    - pápulas violáceas o nódulos
    - lactantes
- **Hiperleucocitosis/ Hiperviscosidad**: Síntomas neurológicos, pulmonares, hemodinámicos…

- Infiltración **testicular / SNC**: Muy infrecuente



LMA en niños

Laboratorio

- Medianas recuentos en sp:
  Leucocitos **20** × 10e9/L,
  Hemoglobina **9** g/dL
  Plaquetas **60** × 10e9/L.

- La mayoría tiene **blastos** circulantes

- **AMO**/ BiopsiaMO/ Biopsia cloroma

- **Coagulopatía** muy frec en **LPA**. Resto 5%

- BQ: **LDH**, A Úrico, Ca, P, Cr….

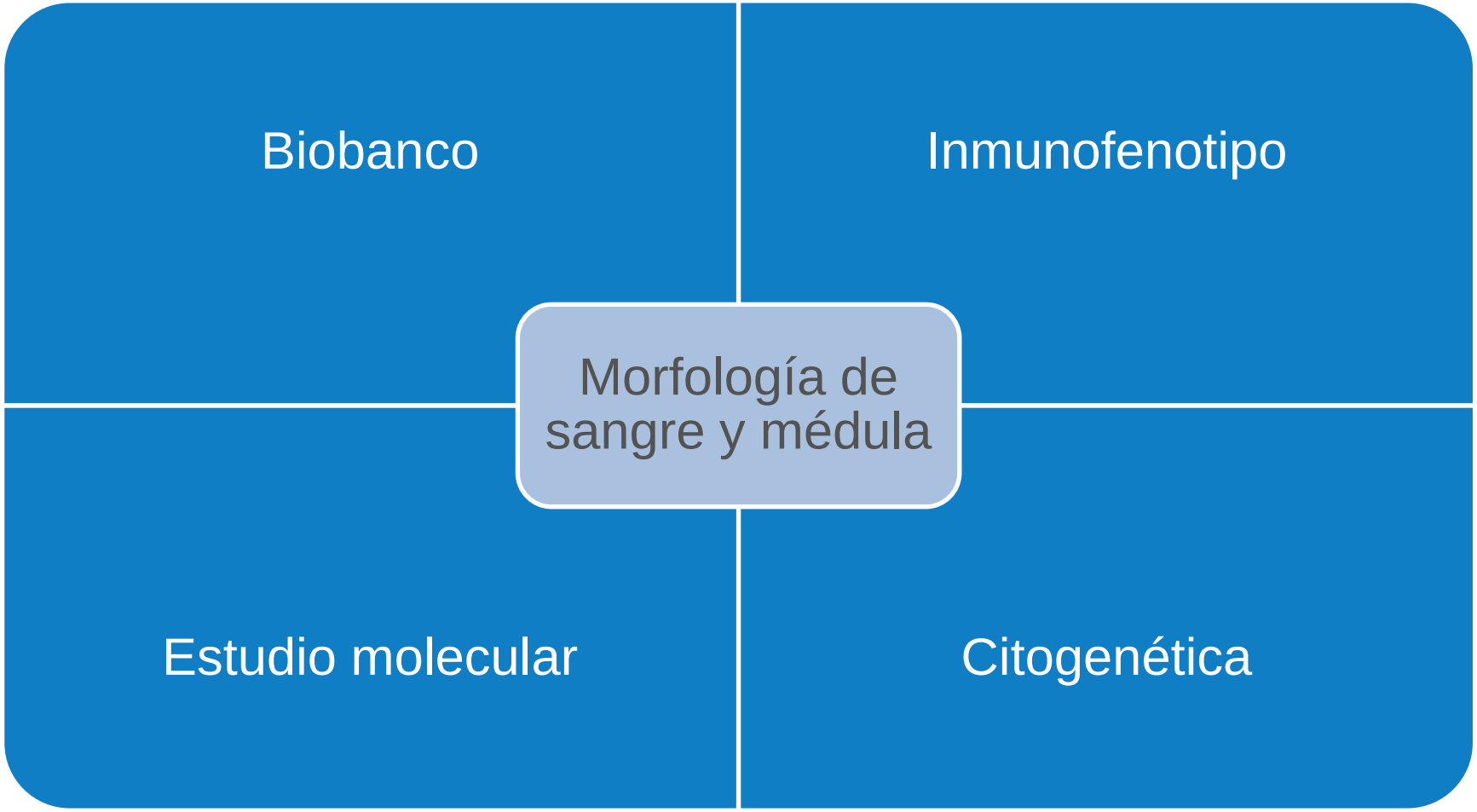
LMA en niños

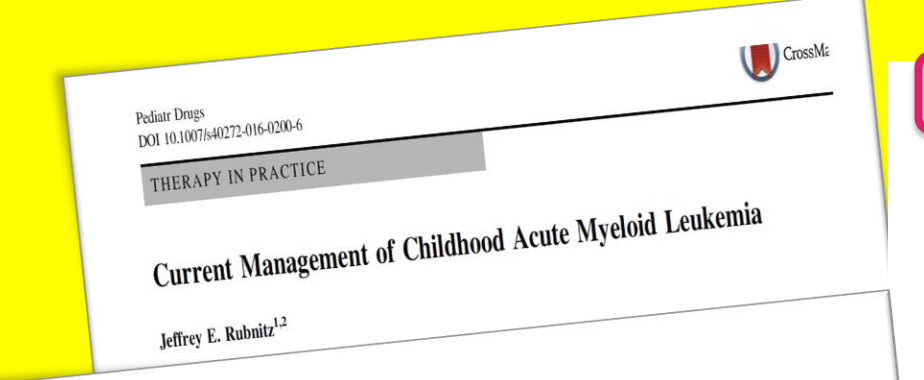
Diagnóstico

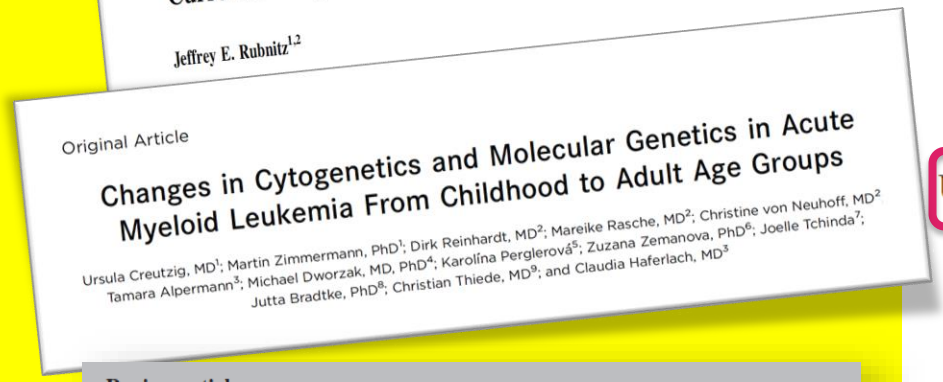
- AMO

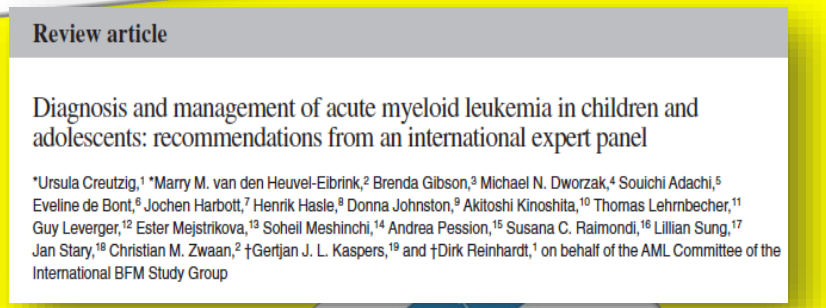
> *"A diagnosis of AML is confirmed when **20% or more** of nucleated bone marrow cells are **blasts of myeloid origin**, or when the blasts contain **AML-specific genetic lesions, regardless of blast percentage**"*

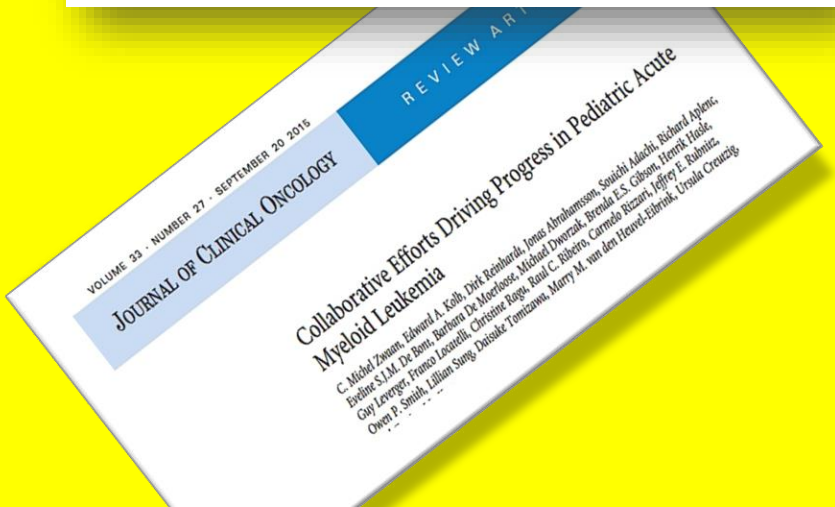
Recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN)











Favorable

t(8;21)(q22;q22)/*RUNX1-RUNX1T1*

inv(16)(p13.1;q22)/*CBFβ-MYH11*

t(16;16)(p13.1;q22)/*CBFβ-MYH11*

Mutated *NPM1* without *FLT3*-ITD

Biallelic mutations of *CEBPA*

t(1;11)(q21;q23)/*MLLT11-KMT2A*

CBFm

KMT2A

30-40%

Unfavorable

t(6;11)(q27;q23)/*MLLT4-KMT2A*

t(10;11)(p12;q23)/*MLLT10-KMT2A*

t(10;11)(p11.2;q23)/*ABI1-KMT2A*

KMT2A

20%

t(6;9)(p23;q34)/*DEK-NUP214*

t(8;16)(p11;p13)/*KAT6A-CREBBP*

t(16;21)(q24;q22)/*RUNX1-CBFA2T3*

t(5;11)(q35;p15.5)/*NUP98-NSD1*

inv(16)(p13.3q24.3)/*CBFA2T3-GLIS2*

t(11;15)(p15;q35)/*NUP98-KDM5A*

t(3;5)(q25;q34)/*NPM1-MLF1*

FLT3-ITD → 20%

Monosomy 7

Intermediate or unknown

t(9;11)(p12;q23)/*MLLT3-KMT2A*

Other *KMT2A* fusions

KMT2A

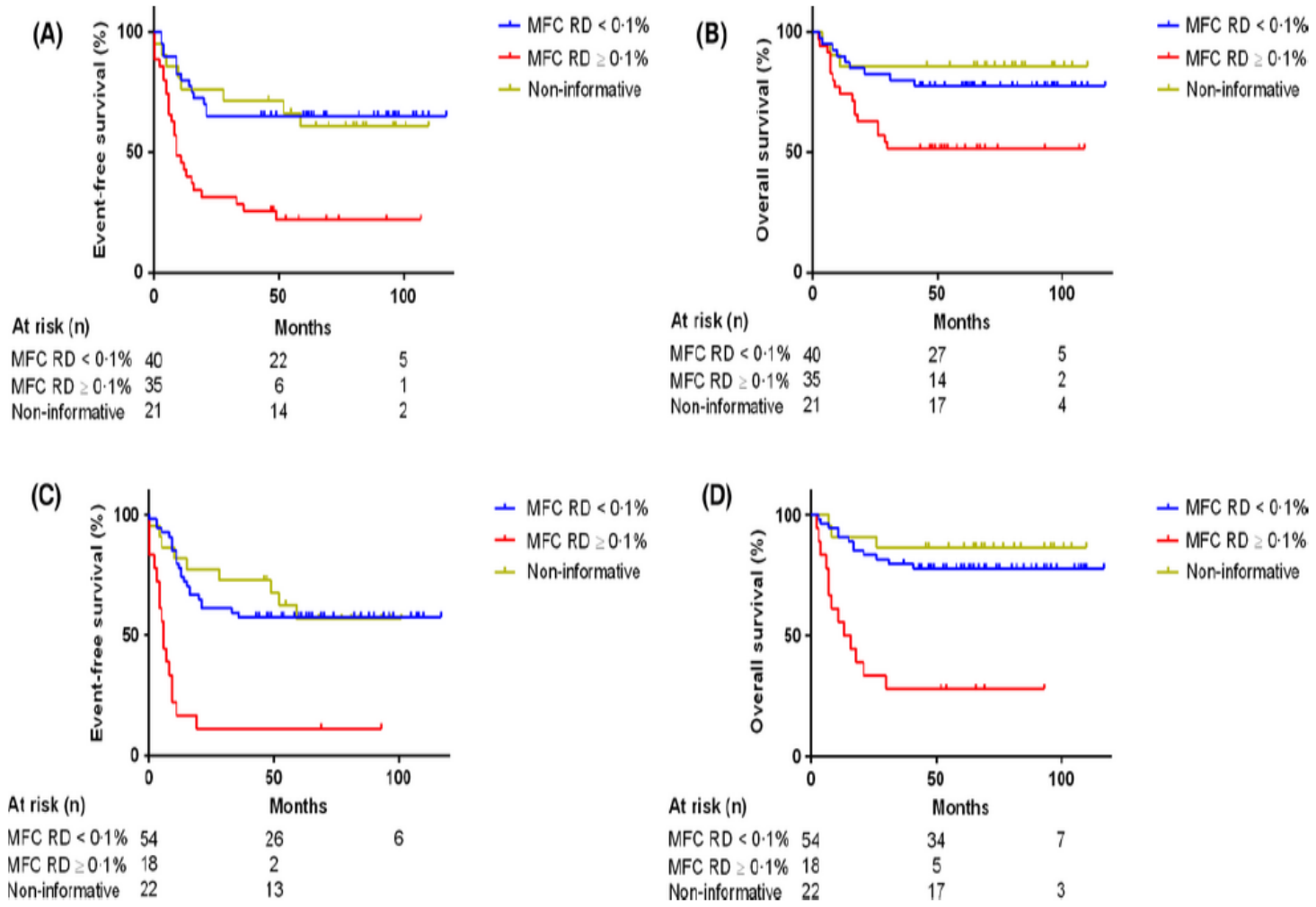
t(1;22)(p13;q13)/*RBM15-MKL1*

LMA en niños

Factores pronósticos

- Factores **genéticos**
- **Respuesta al tratamiento** , que refleja:
  - Factores intrínsecos de la enfermedad
  - Factores del huésped
  - Intensidad y adecuación del tratamiento
- Cuantificación
  - **PCR**: Sensibilidad 0.01%–0.001%. **Aplicable en sólo 50%**
    - Significado de la persistencia del tránscrito molecular no idéntica en distintas LMA (*PML-RARA vs RUNX1-RUNX1T1* and *CBF*β-*MYH11)*
  - **CF (LAIP)** Sensibilidad 0.1%–0.01%, pero puede **aplicarse al 90% de los pacientes**

Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study



(A)(B) Evaluación ERM día 15, (C)(D) Evaluación ERM antes de la consolidación

Tierens A et al. Brit J Haematol (2016)

Tratamiento

LMA en niños

- **"3+7"** RC 60-70%: inducción estándar en los 80´´

- Tres décadas de **ensayos**, para determinar:

  - Dosis óptima y tipo de antraciclina
  - Duración del tratamiento de inducción
  - Intensificación de Ara C en inducción
  - Duración del tratamiento post remisión
  - Beneficio de nuevos agentes
  - Valor de la monitorización de la ERM

- Y, …**quedan muchas por responder**

LMA en niños

- **RC >90%; OS> 70%**
- **4-5 bloques** de QMT intensiva (antraciclinas, AraC, VP 16)
- **HSCT en RC1** en pacientes de alto riesgo seleccionados
- **No** evidencia que justifique tto de **mantenimiento**
- Ensayos randomizados : tasas de RC similares con independencia de la dosis de de AraC, del tipo de antraciclina o de la adición de otros análogos nucleósidos o de la adición de GO.
- 1980s- 1990s: **Intensificación post RC** mejora significamente los resultados

LMA en niños

Profilaxis SNC

- **LCR +** al dx hasta **30%**
- Sin profilaxis 20% de las recaídas con infiltración de SNC , mientras que con profilaxis, infiltración SNC en el 10% (BFM)
- Casi todos los grupos pediátricos la incluyen
- **Radioterapia:** muy **devaluada**, incluso en los casos de infiltración (St Jude, NOPHO…)
- Tipo de profilaxis: No hay estudios randomizados

LMA en niños

Papel del HSCT

- Indicado en **grupos seleccionados**
- **Autólogo :** abandonado
- **No hay ensayos R (TPH vs QMT)**
- **Estudios retrospectivos :** beneficio del TPH (RI)
- **Indicaciones**: No idénticas en los diferentes grupos
- **Genética de AR + mala respuesta**

LMA en niños

Tto

Ensayos prospectivos colaborativos en marcha

- **AIEOP/BFM (2021): CPX-351** (inducción); acondicionamiento (Bu-Cy-Mel vs Treo-Flu-Thiotepa); **sorafenib**, uso compasivo / **midostaurin** en un ensayo separado. (FLT3-mutado)
- **COG (2021): CPX-351** (inducción) y **gilteritinib** (FLT3-mutado); todos reciben **GO**; **desrazoxano** en rama estándar
- **JCCG (2020): GO** en riesgos alto e intermedio; una dosis 3 mg/m2, en cada ciclo de consolidación
- **MyeChild: GO** and allo-SCT
- **St. Jude (2019):** "Imprimación"epigenética **azacitidine/decitabine** (inducción); **ASP/ARA-C** como 5º ciclo para RI y AR sin donante

LMA en niños

Recaídas

- **25- 30%** de los pacientes, la mayoría en el **primer año** sin tratamiento

- **1-2 ciclos de QMT intensiva y HSCT**
  - IDA FLA
  - GO
  - Clofarabina
  - CPX 351

- Recaídas precoces **post HSCT muy mal pronóstico**

LMA en niños

Tratamiento de soporte

- **Crítico**

- **Series históricas:** Elevada mortalidad derivada de la enfermedad y del tratamiento

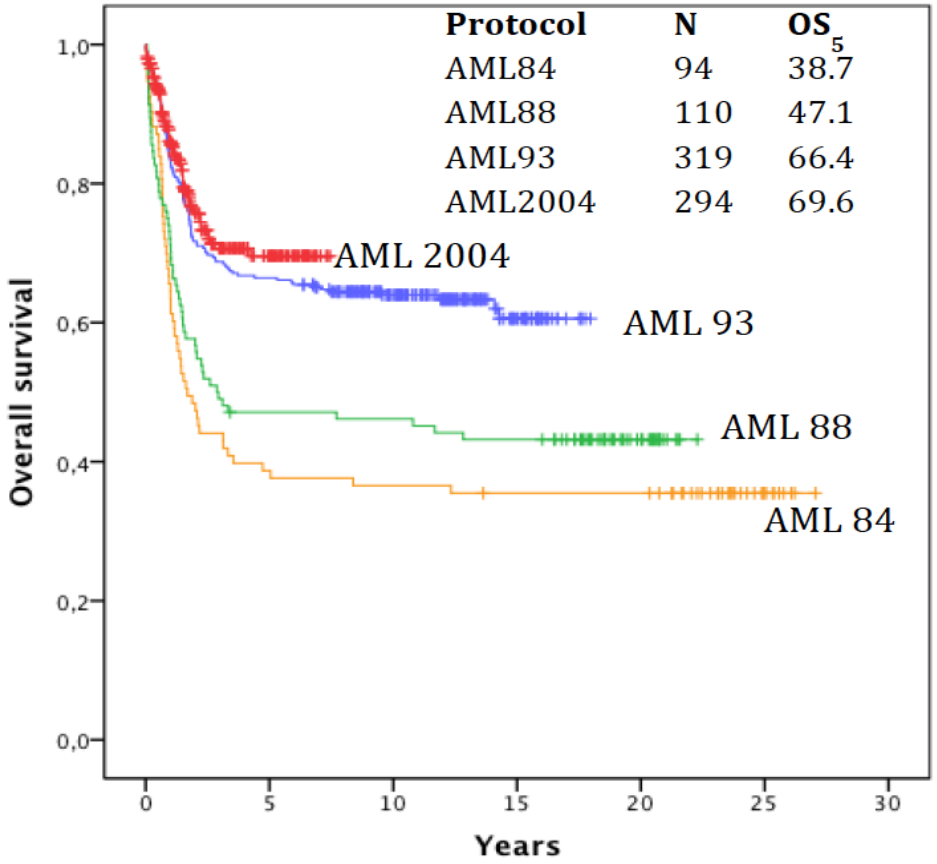
- **Hiperleucocitosis (20% de los pacientes)**
  - Hiperhidratación+ rasburicasa
  - Hemostasia
  - Leucaféresis???

- **Neutropenia severa prolongada:**
  - **Antibióticos :** ciprofloxacino, teicoplanina
  - **Antifúngicos: voriconazol, posaconazol**
  - **G-CSF ??**

- **Prevención y manejo de la mucositis**

Tratamiento LMA en España

NOPHO DBH 2012



Escandinavia

Países bajos

Hong Kong

Israel

Estonia

España

Tratamiento LMA en España

NOPHO-DBH AML 2012

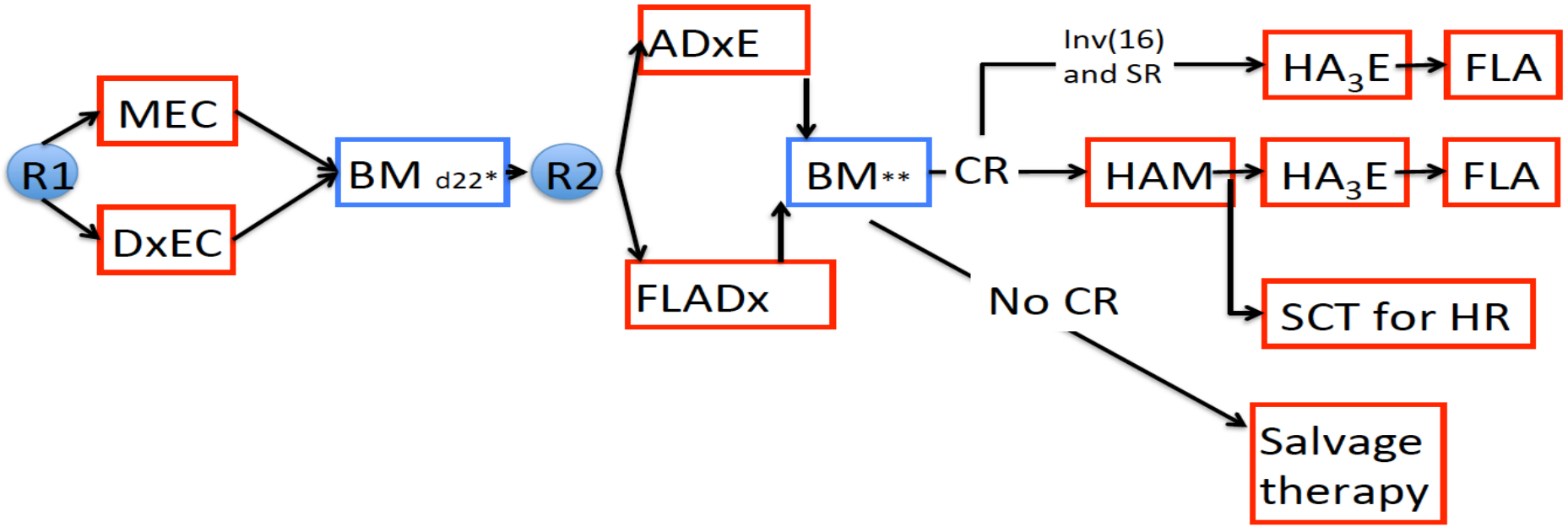
Rationale of NOPHO-DBH AML 2012

- Intensify induction therapy
  Use backbone from successful Japanese AML99 study
- Response-guided decision to start the 2nd block
- Improved use of therapy response for risk stratification
  Standardisation of flow: - sampling
  - panels
  - instrumentation
  - analysis algorithm
- Improve outcome for t(8;21)
- Improve outcome for patients with poor response and for those with FLT3-ITD (and wt NPM1) by allo-SCT

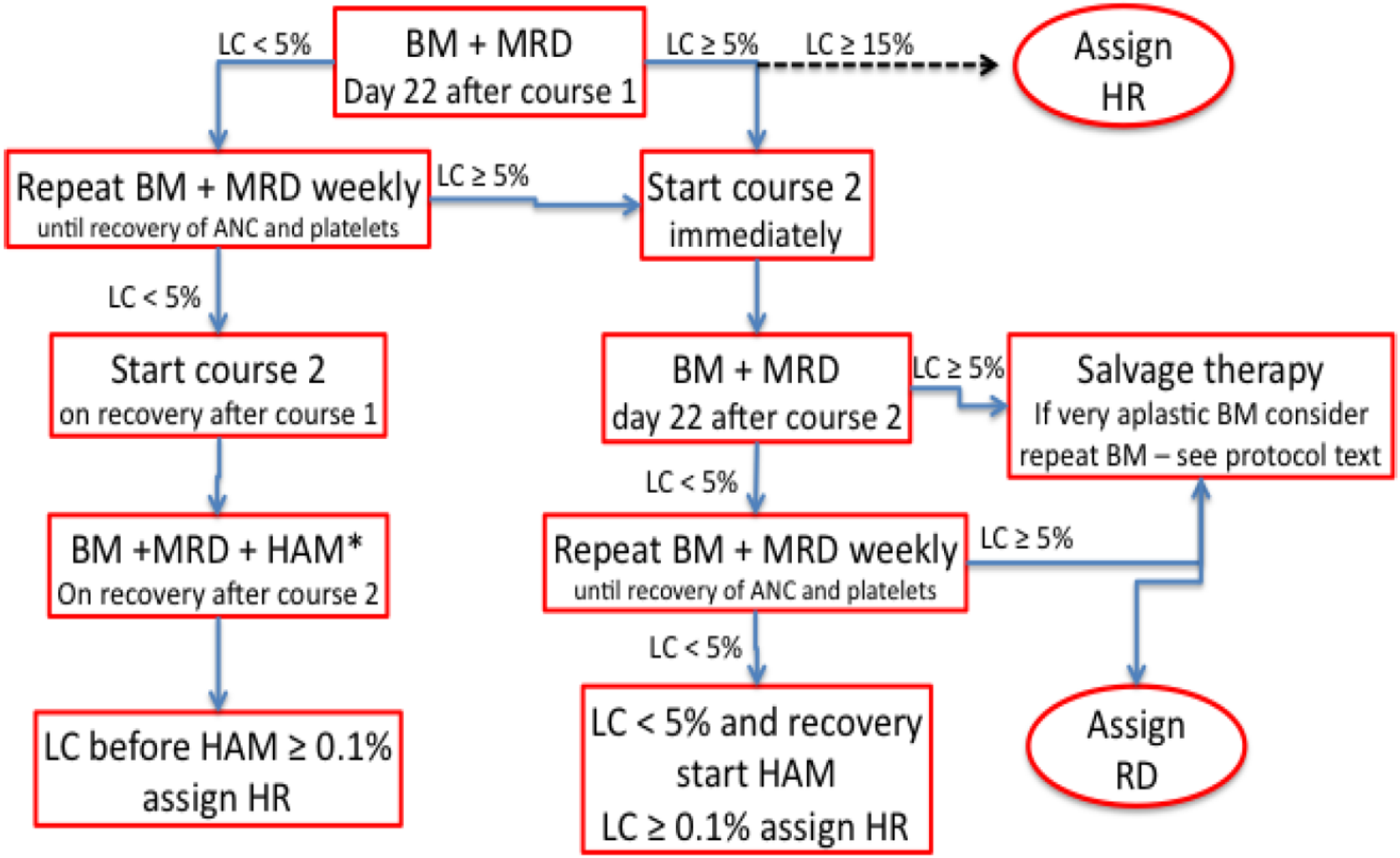
Tratamiento LMA en España

NOPHO-DBH AML 2012

outline



Tratamiento LMA en España



Tratamiento LMA en España

NOPHO-DBH AML 2012

Randomisation 1 MEC or DxEC

MEC

Cytarabine 200 mg/m² 12h ci iv
Day 6-12

R1

Mitoxantrone 5 mg/m² iv
Day 6-10 Inf 1 hour

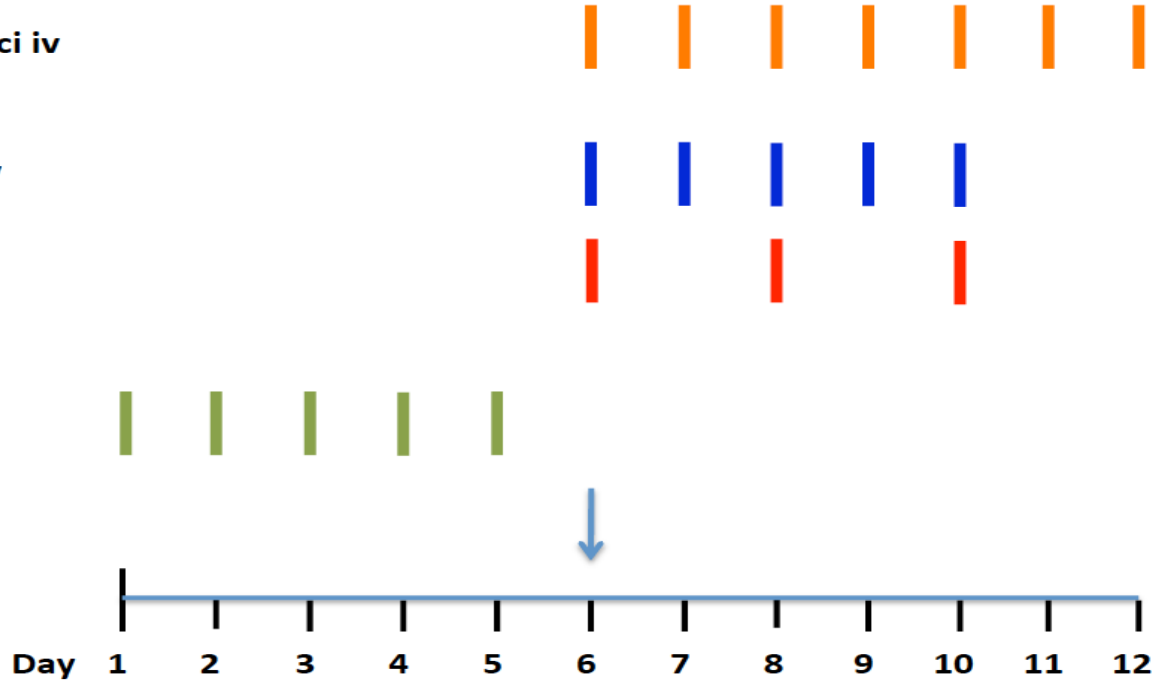
DaunoXome 60 mg/m² iv
Day 6,8,10 Inf 1 hour

Etoposide 150 mg/m² iv
Day 1-5 Inf 2 hours

Mtx it*

Mtx it age-adjusted

<1y	6 mg
1-<2y	8 mg
2-<3y	10 mg
≥ 3y	12 mg



Children < 1y or < 10kg
Cytarabine 6.7 mg/kg
Etoposide 5 mg/kg
Mitoxantrone 0.17 mg/kg

Tratamiento LMA en España

NOPHO-DBH AML 2012

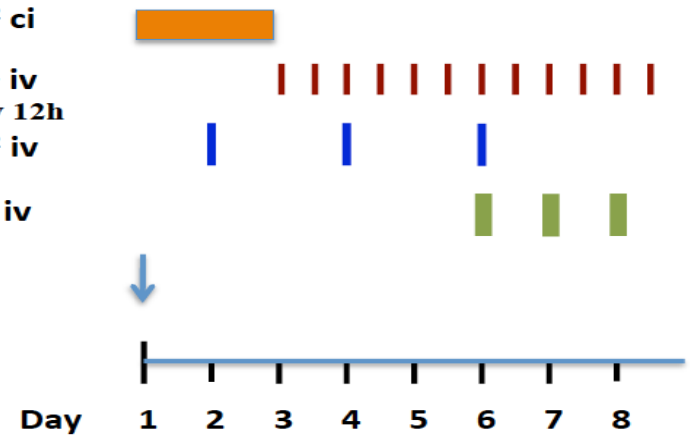
2nd randomisation ADxE vs FLADx

ADxE

Cytarabine 100 mg/m² ci
Day 1,2
Cytarabine 100 mg/m² iv
Day 3-8, 30 min inf, every 12h
Daunoxome 60 mg/m² iv
Day 2,4,6 1 hour inf
Etoposide 150 mg/m² iv
Day 6,7,8 2 hour
Mtx it

Mtx it age-adjusted

<1y	6 mg
1-<2y	8 mg
2-<3y	10 mg
≥ 3y	12 mg

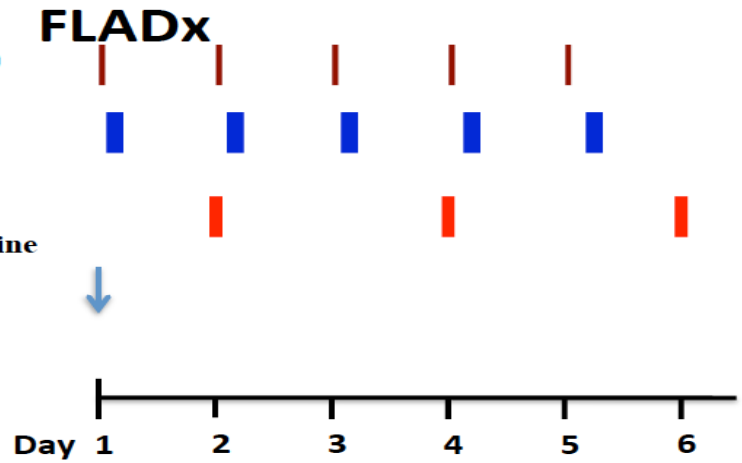


FLADx

Fludarabine 30 mg/m² iv (30min)
Day 1-5
Cytarabine 2000 mg/m² inf (3h)
Day 1-5 4h after fludarabine
Daunoxome 60 mg/m² iv inf (1h)
Day 2,4,6 immediately after fludarabine
Mtx it

Mtx it age-adjusted

<1y	6 mg
1-<2y	8 mg
2-<3y	10 mg
≥ 3y	12 mg



Tratamiento LMA en España

NOPHO-DBH AML 2012

12.7. Consolidation course 1 HAM

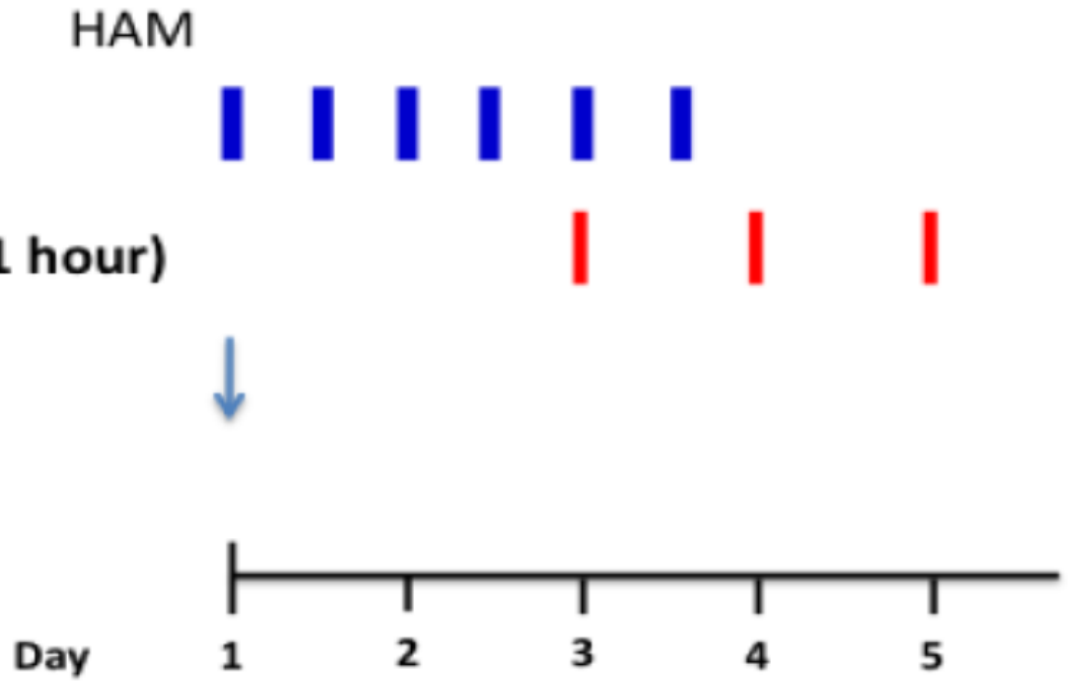
Cytarabine 1000 mg/m² inf (2h)
Day 1-3 every 12 hours

Mitoxantrone 10 mg/m² iv inf (1 hour)
Day 3,4,5

Mtx it

Mtx it age-adjusted

<1y	6 mg
1-<2y	8 mg
2-<3y	10 mg
≥ 3y	12 mg



Tratamiento LMA en España

NOPHO-DBH AML 2012

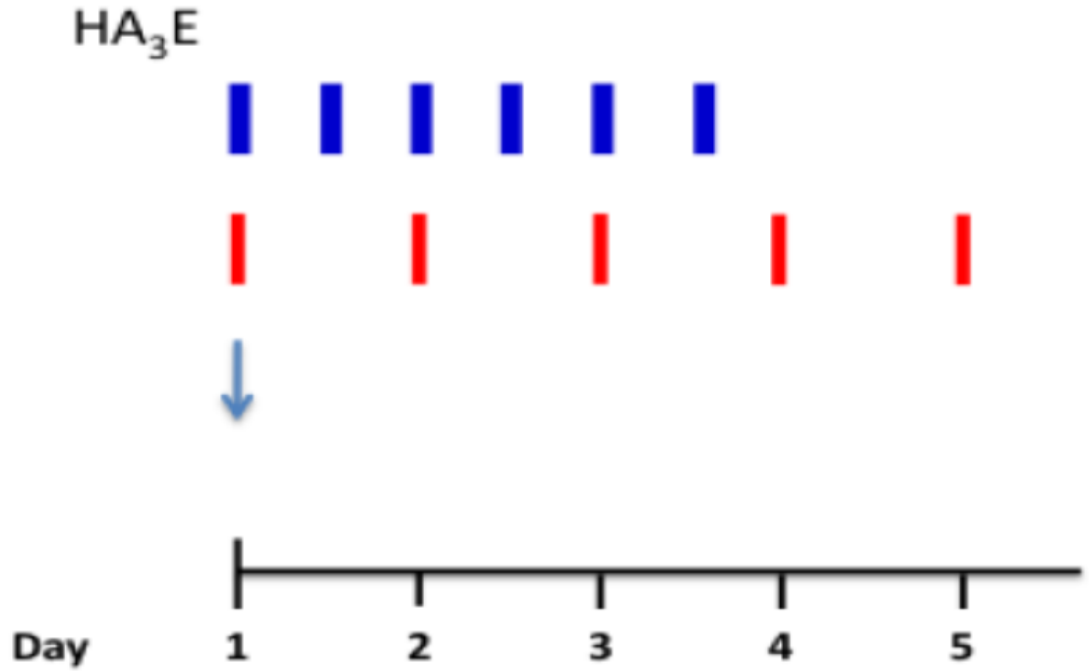
12.8. Consolidation course 2 HA_3E

Cytarabine 3000 mg/m² inf (2h)
Day 1-3 every 12 hours

Etoposide 100 mg/m² inf (1h)
Day 1-5

MTX it
Mtx it age-adjusted

<1y	6 mg
1-<2y	8 mg
2-<3y	10 mg
≥ 3y	12 mg



Tratamiento LMA en España

NOPHO-DBH AML 2012

12.9. Consolidation course 3 FLA

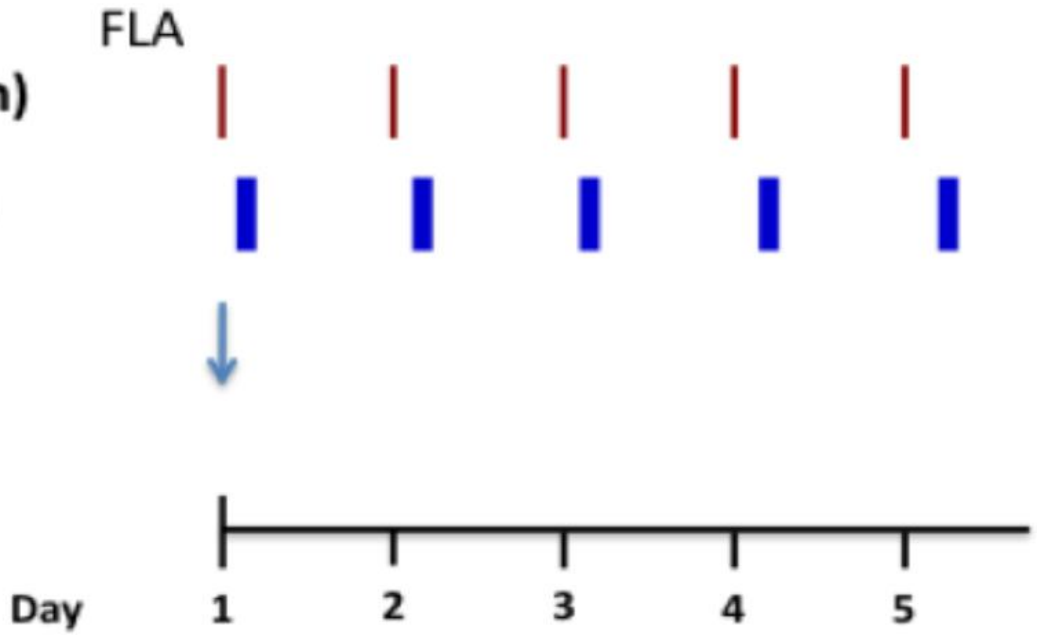
Fludarabine 30 mg/m² iv (30min)
Day 1-5

Cytarabine 2000 mg/m² inf (3h)
Day 1-5 4h after fludarabine

Mtx it

Mtx it age-adjusted

<1y	6 mg
1-<2y	8 mg
2-<3y	10 mg
≥ 3y	12 mg



Tratamiento LMA en España

Laboratorios de referencia: áreas de influencia

H. Clínico Universitario de Santiago
H. Universitario Miguel Servet
H. Universitario Virgen del Rocío

H. Universitario la Paz
H. Universitario Gregorio Marañon
H. Regional Universitario de Málaga

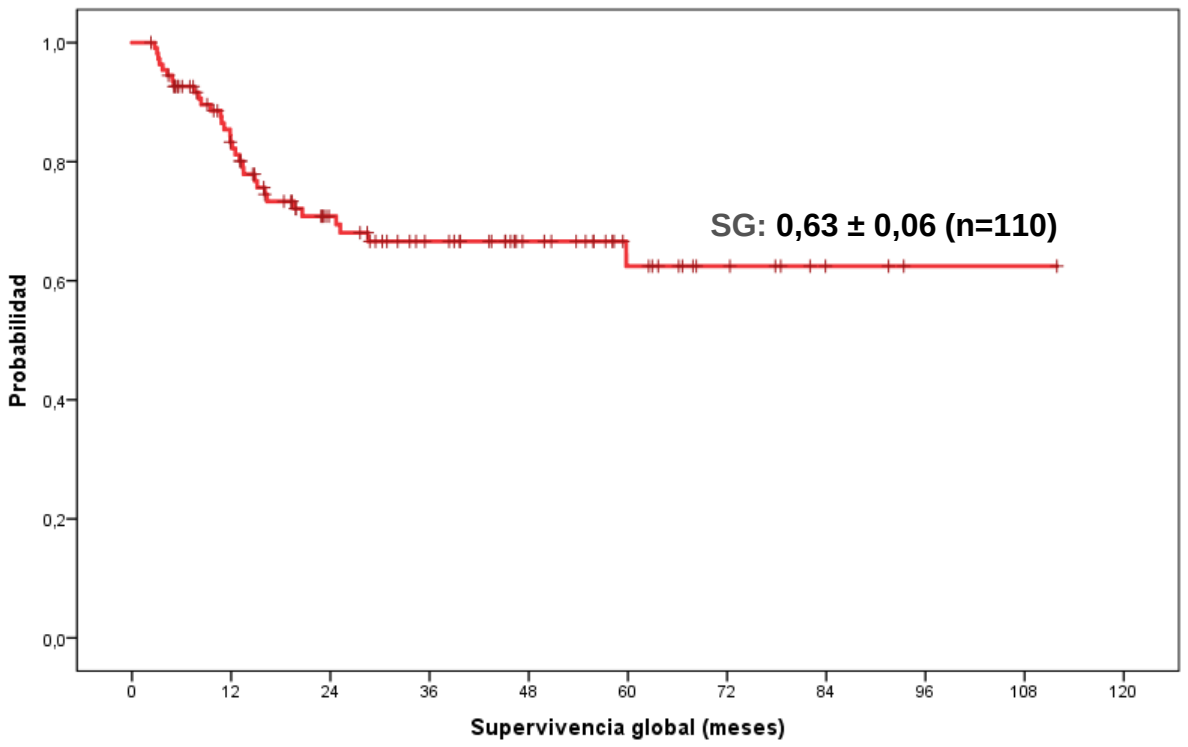
H. de la Santa Creu i Sant Pau
H. Universitario Vall d'Hebrón
H. Universitario de Cruces

H. Clínico Universitario de Valencia
H. General Universitario de Alicante
H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

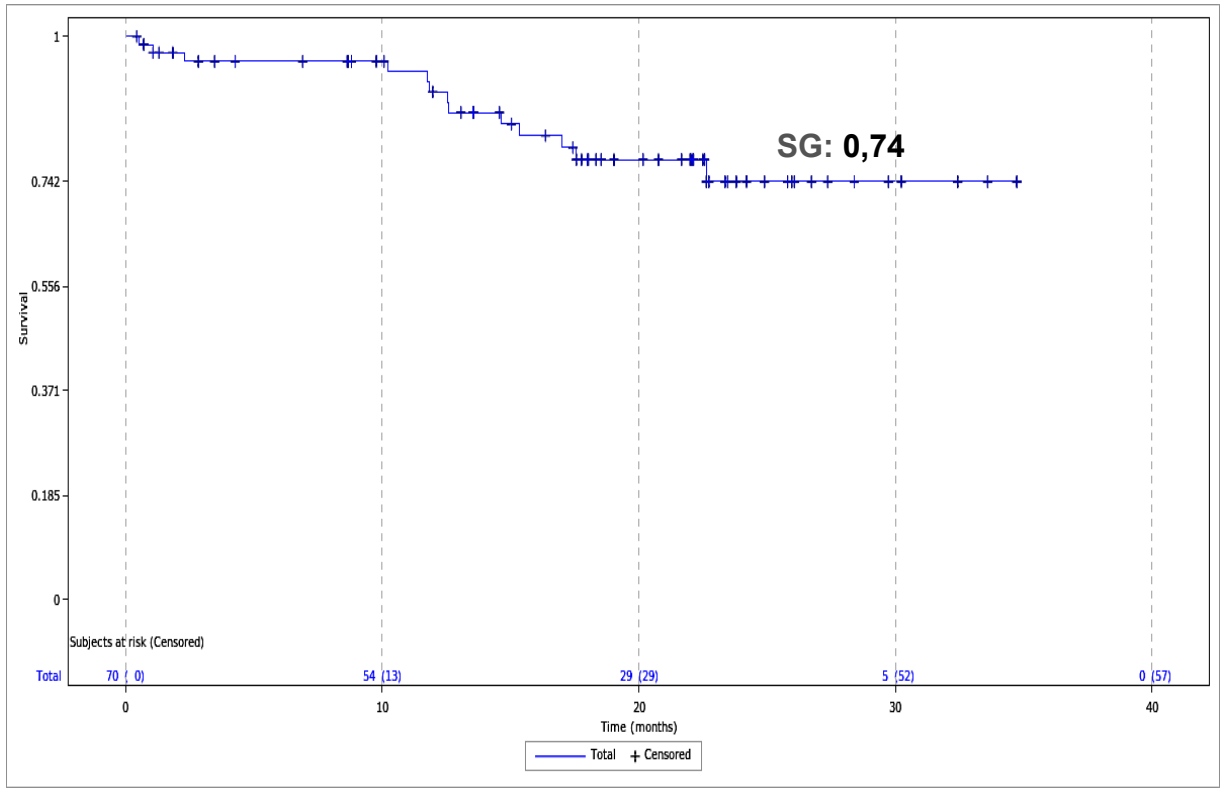
Financiación para mensajería

Supervivencia Global

LMA SHOP 2007



NOPHO DBH 2012, Spain

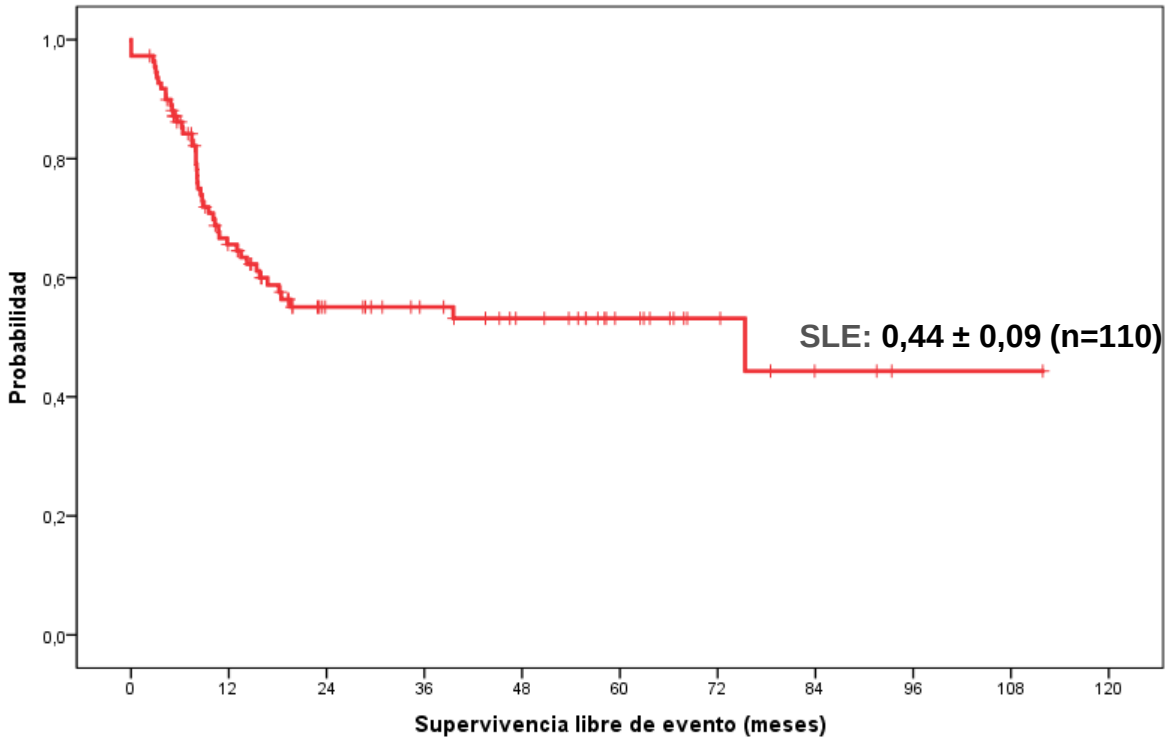


Mediana de seguimiento: 22,93 meses

Noviembre 2016

Supervivencia Libre de Eventos

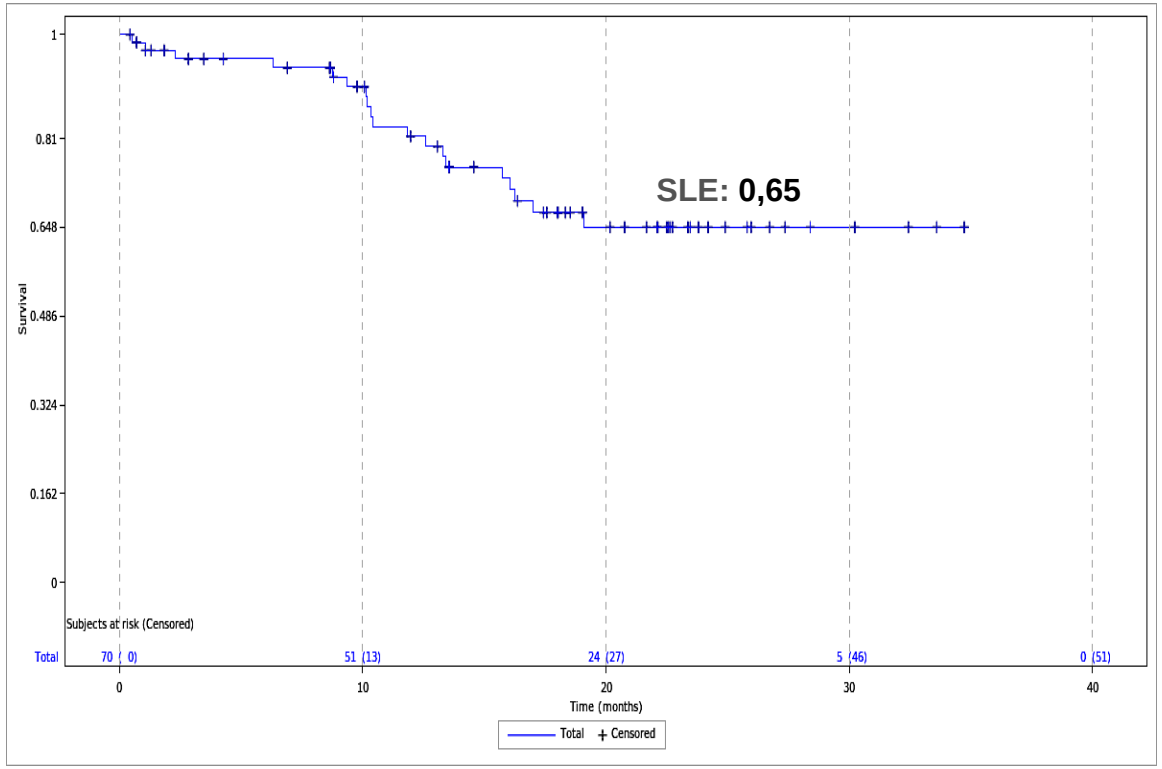
LMA SHOP 2007



Mediana de seguimiento: 22,93 meses

Noviembre 2016

NOPHO DBH 2012, Spain



Late Effects

LMA en niños

- **Dependen de**
  - Dosis acumuladas de QMT
  - Efectos secundarios del tratamiento
  - HSCT
  - Radioterapia

- **Cardiotoxicidad**
  - Aguda y Largo plazo
  - 4-12% a largo plazo
  - Papel de Dr Liposomial???
  - Dexrazoxano

- **Fertilidad** : comprometida en HSCT

Futuro

- **TKI**
  - 10-15% de las LMA ped (*FLT3-ITD*)
  - Midosturina, Sorafenib, Ponatinib, Geltiritinib, Quizartinib
- **Inmunoterapia**
  - Anti CD 33 (GO)
  - Anti CD 123
  - Terapia con células NK
  - CART (CD33, CD70, FLT3)
- **Agentes Epigenéticos**
  - Acetilación de histonas y Metilación de DNA
  - No resultados en niños de momento


GRACIAS

Bibliografía

1. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al: Collaborative Efforts Driving Progress in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 33:2949-62, 2015

2. Bolouri H, Farrar JE, Triche T, Jr., et al: The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia reveals recurrent structural alterations and age-specific mutational interactions. Nat Med 24:103-112, 2018

3. Rasche M, Zimmermann M, Borschel L, et al: Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. Leukemia 32:2167-2177, 2018

4. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al: Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood 120:3187-205, 2012

5. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al: Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. N Engl J Med 373:2336-2346, 2015

6. Arber DA: The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. Semin Hematol 56:90-95, 2019

7. de Rooij JD, Branstetter C, Ma J, et al: Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia is characterized by distinct genomic subsets with varying outcomes. Nat Genet 49:451-456, 2017

8. Faber ZJ, Chen X, Gedman AL, et al: The genomic landscape of core-binding factor acute myeloid leukemias. Nat Genet 48:1551-1556, 2016

9. Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, et al: An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. Cancer Cell 22:683-97, 2012

10. Porter SN, Cluster AS, Yang W, et al: Fetal and neonatal hematopoietic progenitors are functionally and transcriptionally resistant to Flt3-ITD mutations. Elife 5, 2016

11. Deguchi K, Gilliland DG: Cooperativity between mutations in tyrosine kinases and in hematopoietic transcription factors in AML. Leukemia 16:740-4, 2002

12. Klein K, Kaspers G, Harrison CJ, et al: Clinical Impact of Additional Cytogenetic Aberrations, cKIT and RAS Mutations, and Treatment Elements in Pediatric t(8;21)-AML: Results From an International Retrospective Study by the International Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. J Clin Oncol 33:4247-58, 2015

13. Meyer C, Burmeister T, Groger D, et al: The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. Leukemia 32:273-284, 2018

14. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al: Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. Blood 114:2489-96, 2009

15. Hyrenius-Wittsten A, Pilheden M, Sturesson H, et al: De novo activating mutations drive clonal evolution and enhance clonal fitness in KMT2A-rearranged leukemia. Nat Commun 9:1770, 2018

16. Testi AM, Pession A, Diverio D, et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL. Blood 132:405-412, 2018

17. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al: Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. J Clin Oncol 35:3021-3029, 2017

18. Hollink IH, van den Heuvel-Eibrink MM, Arentsen-Peters ST, et al: NUP98/NSD1 characterizes a novel poor prognostic group in acute myeloid leukemia with a distinct HOX gene expression pattern. Blood 118:3645-56, 2011

19. von Bergh ARM, van Drunen E, van Wering ER, et al: High incidence of t(7;12)(q36;p13) in infant AML but not in infant ALL, with a dismal outcome and ectopic expression of HLXB9. Genes Chromosomes & Cancer 45:731-739, 2006

20. Sandahl JD, Coenen EA, Forestier E, et al: t(6;9)(p22;q34)/DEK-NUP214-rearranged pediatric myeloid leukemia: an international study of 62 patients. Haematologica 99:865-72, 2014

21. Coenen EA, Zwaan CM, Reinhardt D, et al: Pediatric acute myeloid leukemia with

t(8;16)(p11;p13), a distinct clinical and biological entity: a collaborative study by the International-Berlin-Frankfurt-Munster AML-study group. Blood 122:2704-13, 2013

22. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, et al: Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial. Blood 129:3314-3321, 2017

23. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, et al: Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. Blood 129:3304-3313, 2017

24. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al: A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. Leukemia 17:277-82, 2003

25. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al: Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. Lancet Oncol 11:543-52, 2010

26. Tierens A, Bjorklund E, Siitonen S, et al: Residual disease detected by flow cytometry is an independent predictor of survival in childhood acute myeloid leukaemia; results of the NOPHO-AML 2004 study. Br J Haematol 174:600-9, 2016

27. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al: Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood 131:1275-1291, 2018

28. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al: Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. J Clin Oncol 28:2674-81, 2010

29. Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al: Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from Children's Oncology Group. Blood 120:1581-8, 2012

30. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al: Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 129:424-447, 2017

31. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al: Report of the National Cancer Institute- sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 8:813-9, 1990

33. Sauer MG, Lang PJ, Albert MH, et al: Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia-results of the AML SCT-BFM 2007 trial. Leukemia 34:613- 624, 2020

34. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al: A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. Blood 116:2205-14, 2010

35. Kaspers GJL, Zimmermann M, Reinhardt D, et al: Addition of Liposomal Daunorubicin (DaunoXome (R)) to FLAG Significantly Improves Treatment Response in Pediatric Relapsed AML: Final Results From the International Randomised Phase III Study Relapsed AML 2001/01. Blood 114:13-14, 2009

36. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al: Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. JAMA 320:995-1004, 2018

37. Lehrnbecher T, Groll AH: Pre-emptive versus empirical antifungal therapy in immunocompromised children. Lancet Child Adolesc Health 3:518-520, 2019

38. Feijen E, Font-Gonzalez A, Van der Pal HJH, et al: Risk and Temporal Changes of Heart Failure Among 5-Year Childhood Cancer Survivors: a DCOG-LATER Study. J Am Heart Assoc 8:e009122, 2019

39. Getz KD, Sung L, Ky B, et al: Occurrence of Treatment-Related Cardiotoxicity and Its Impact on Outcomes Among Children Treated in the AAML0531 Clinical Trial: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 37:12-21, 2019

40. van Dalen EC, van den Berg H, Raphael MF, et al: Should anthracyclines and dexrazoxane be used for children with cancer? Lancet Oncol 12:12-3, 2011

41. Pearson ADJ, Pfister SM, Baruchel A, et al: From class waivers to precision medicine in paediatric oncology. Lancet Oncol 18:e394-e404, 2017

42. Moreno L, Pearson ADJ, Paoletti X, et al: Early phase clinical trials of anticancer agents in children and adolescents - an ITCC perspective. Nat Rev Clin Oncol 14:497-507, 2017