

LAL

**Référentiel régional ARS PACA
LEUCEMIE AIGUE
LYMPHOBLASTIQUE
v. 2025**



**Groupe expert régional
Paca - Corse
ONCO-HÉMATOLOGIE**



SOMMAIRE

1/ DIAGNOSTIC DES LAL	03
2/ SUIVI DE LA MALADIE RÉSIDUELLE EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE	03
3/ BIOLOGIE DE LA RECHUTE	04
◦ Recherche systématique de mutations ABL dès le diagnostic	06
4/ TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGUES LYMPHOPHASTIQUES SANS CHROMOSOME DE PHILADELPHIE	04
• 4.1 Traitement des LAL-B	
◦ 4.1.1 Traitement de première ligne	04
◦ 4.1.2 Traitement de deuxième ligne	05
• 4.2 Traitement des LAL-T	
◦ 4.2.1 Traitement de première ligne	06
◦ 4.2.2 Traitement de deuxième ligne	06
5/ TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES AVEC CHROMOSOME DE PHILADELPHIE	07
• 5.1 Traitement de première ligne	07
• 5.2 Traitement de deuxième ligne	07
6/ ATTEINTE DU SNC	08
ANNEXES	09

1 / DIAGNOSTIC DES LAL

Bilan médullaire

- Cytologie : MGG.
- Immunophénotypage : classement des LAL selon EGIL.
- Cytogénétique : cytogénétique conventionnelle + FISH MLL.
- Biologie moléculaire : (optionnel en dehors de protocoles)
 - LAL-B (St Louis): recherche mutation et délétion d'IKZF1 + recherche de transcrite de fusion BCR-ABL m et M (incluant les mutations), MLL-AF4, E2A-PBX1.
 - LAL-T (Necker): recherche de mutations sur la voie NOTCH/FBXW7/RAS/PTEN + recherche de transcrite de fusion SIL-TAL1, CALM-AF10, NUP214-ABL.
 - Clonalité : Ig/TCR (Toulouse, Pr Delabesse (LAL-B et LAL-T) ou Paris Necker (LAL-T), Pr Asnafi ou Paris Saint Louis (LAL-B), Pr Clappier)
 - Facultatif : CGH ou SNP arrays.

Autres

- TDM TAP à la recherche d'un syndrome tumoral
- ETT avant anthracyclines
- Echographie hépatique à la recherche de stéatose avant ASPARAGINASE
- TEP au diagnostic si possible pour les LAL T/ lymphome lymphoblastique
- Bilan cardiovasculaire pré ITK pour les LAL B Ph+ notamment pandoppler artériel

2 / SUIVI DE LA MALADIE RÉSIDUELLE EN BIOLOGIE MOLÉCULAIRE (MRD)

- En biologie moléculaire
 - Obligatoire par IgH/TCR pour LAL-T et LAL-B.
 - Obligatoire sur transcrite de fusion BCR-ABL et Ig/TCR pour les LAL avec chromosome de Philadelphie.
 - Possible sur les autres transcrits de fusion.
 - Rythme de suivi selon protocole.
- En CMF : si possible, mais ne remplace pas la MRD en biologie moléculaire.

● 3/ BIOLOGIE DE LA RECHUTE

- Prélèvements protocolaires à la rechute du GRAALL/GRAAPH
- LAL B
 - Bilan médullaire idem qu'au diagnostic
 - Refaire MRD Ig/TCR
 - Recherche de réarrangement MLL et envoi St Louis pour oncogénétique
 - Inscription en RCP moléculaire Nationale : séquençage sur plateforme AURAGEN PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025.
- LAL T
 - Bilan médullaire idem qu'au diagnostic
 - Refaire MRD Ig/TCR
 - Envoi Necker pour drug screening et NGS
 - Inscription en RCP moléculaire Nationale : séquençage sur plateforme AURAGEN PLAN FRANCE MEDECINE GENOMIQUE 2025.
- LAL B Ph+
 - Bilan médullaire idem qu'au diagnostic
 - Refaire MRD Ig/TCR et BCR-ABL
 - Mutations ABL
 - Recherche systématique de mutations ABL dès le diagnostic

● 4/ TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGUES LYMPHOPHASTIQUES SANS CHROMOSOME DE PHILADELPHIE

○ 4.1 Traitement des LAL-B

▶ 4.1.1 Traitement de première ligne

- < 60 ans :
 - Inclusion dans essai clinique
 - Selon le protocole GRAALL-2014 (clos aux inclusions) en attendant l'ouverture du GRAALL 2024
 - RC avec MRD+ : Consolidation par Blinatumomab selon QUEST.
 - CD20+ : associer Rituximab selon recommandations du GRAALL (Maury et al N Engl J Med 2016)

- > 60 ans :
 - Patient fit :
 - Inclusion dans essai clinique
 - Ou EWALL Backbone
 - Ou Mini-HyperCVAD
 - Patient unfit : Vincristine, Dexaméthasone, Purinethol et Methotrexate.
- Allogreffe si patient éligible selon recommandations protocolaires.

► 4.1.1 Traitement de deuxième ligne

- **Rechute précoce**
 - Immunothérapie
 - CD19+: BLINATUMOMAB après un debulking par VCR/Dexaméthasone
 - CD22+: INOTUZUMAB OZOGAMYCIN
 - Essais cliniques
 - Allogreffe en RC2
- **Rechute tardive (> 2ans) et patient fit :**
 - Chimiothérapie intensive : VANDA ou induction GRAALL
 - Discuter consolidation par BLINATUMOMAB
 - Essais cliniques
 - Allogreffe en RC2
- **Réfractaire, ou ≥2eme rechute ou rechute post allogreffe : CAR-T cells anti-CD19**
 - KYMRIA[®]
 - Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B R/R après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.
 - TECARTUS[®]
 - Patients adultes âgés de ≥26 ans atteints de LAL B R/R en dernier recours après au moins 2 lignes de traitement et en échec ou non éligibles et à l'INOTUZUMAB
 - Inclusion essai clinique
 - Suivi d'une allogreffe de CSH
- **Options palliatives**
 - Inclusion dans un essai thérapeutique de phase précoce.
 - Chimiothérapie palliative de type POMP chez patients unfit

—○ 4.2 Traitement des LAL-T

▶ 4.1.1 Traitement de première ligne

- ≤60 ans :
 - Inclusion dans essai clinique
 - selon le protocole GRAALL-2014 (clos aux inclusions) en attendant l'ouverture du GRAALL 2024
- >60 ans :
 - Patient fit :
 - Inclusion dans essai clinique
 - EWALL Backbone
 - Mini-HyperCVAD
 - Patient unfit : Vincristine, Dexaméthasone, Purinethol et Methotrexate.
- Allogreffe si patient éligible selon recommandations protocolaires.

▶ 4.1.2 Traitement de première ligne

- Patient fit :
 - NELARABINE : LAL T R/R après ≥ 2 lignes
 - Schéma NECTAR
 - Ou schéma HyperC-Nelarabine
 - Chimiothérapie intensive : VANDA ou induction GRAALL si rechute tardive (> 2 ans)
 - Allogreffe en RC2
- Patient unfit : chimiothérapie palliative de type POMP
- Inclusion dans un essai thérapeutique de phase précoce.

● 5/ TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES AVEC CHROMOSOMES DE PHILADELPHIE

○ 5.1 Traitement de première ligne

- ≤60 ans :
 - Inclusion dans essai clinique
 - Selon le protocole GRAAPH-2014 bras standard avec ITK de 2ème génération ou 3ème génération (clos aux inclusions) jusqu'à l'ouverture du GRAAPH 2024
 - HyperCVAD + ITK de 3ème génération
- >60 ans :
 - Inclusion essai clinique
 - Ou selon protocole EWALL-PH02
 - Mini HyperCVAD + ITK de 2ème ou 3ème génération
 - POMP + ITK si unfit
- Allogreffe en RC1 si éligible.

○ 5.2 Traitement de deuxième ligne

- **1ere rechute**
 - Inclusion essai clinique
 - Blinatumomab + Ponatinib (hors AMM) si CD19+
 - AMM Blinatumomab Ph+: en monothérapie dans la LAL B R/R CD19+ en échec d'au moins 2 ITK sans autre option thérapeutique
 - HyperCVAD + Ponatinib
 - Inotuzumab Ozogamycin si CD22+
 - AMM : LAL B CD22+ R/R avec échec de traitement d'au moins 1 ITK
 - Allogreffe en RC2
- **Rechute post allogreffe ou échec/intolérance de 2 ITK** : CAR-T cells anti-CD19
 - KYMRIA[®]
 - Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B R/R après greffe ou intolérants ou en échec de 2 ITK
 - TECARTUS[®]
 - Patients adultes âgés de ≥26 ans atteints de LAL B R/R en dernier recours après au moins 2 lignes de traitement
 - Inclusion essai clinique
 - Suivi d'une allogreffe de CSH

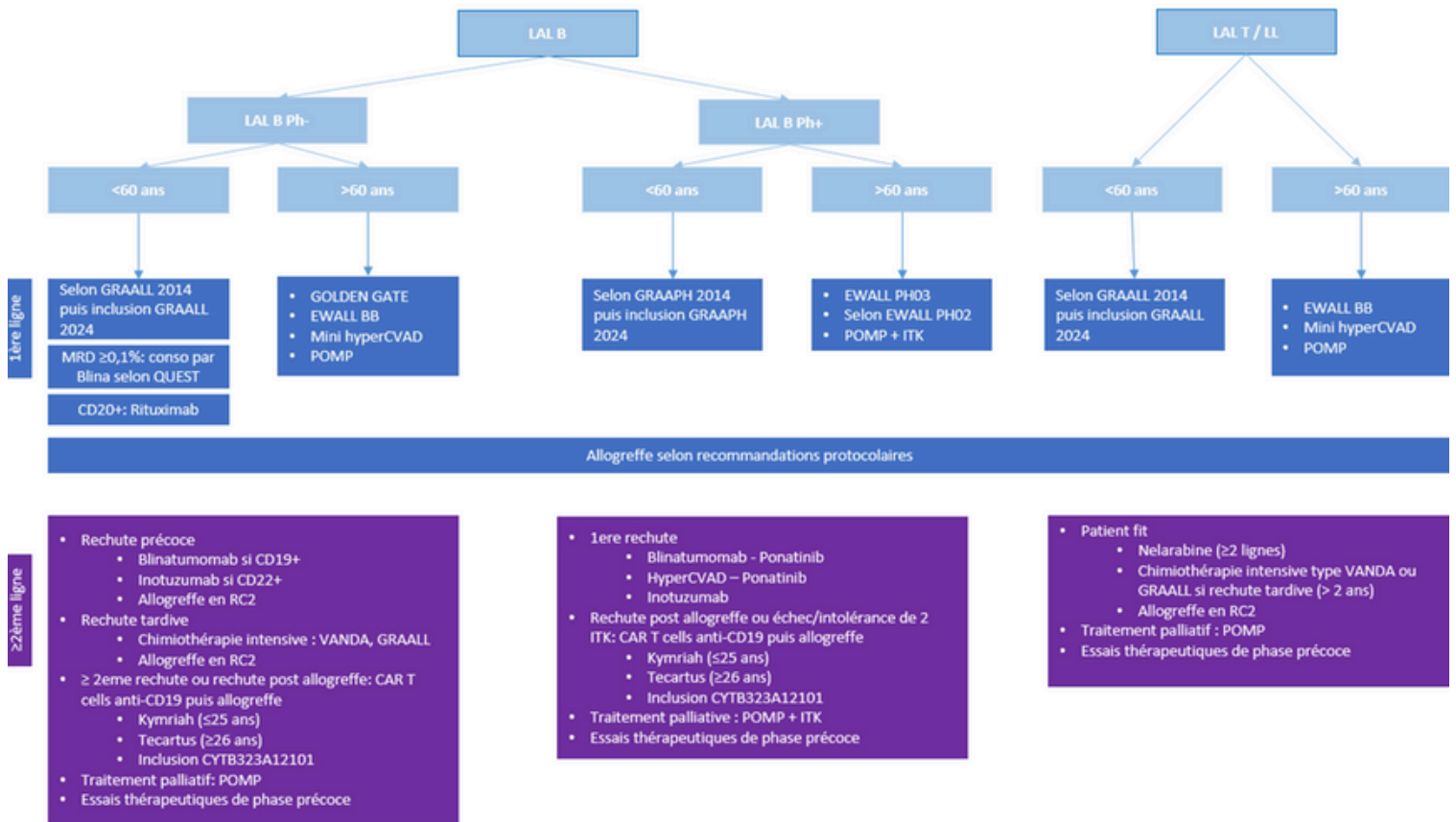
- **Patient unfit** : chimiothérapie palliative de type POMP + ITK
- Inclusion dans un essai thérapeutique de phase précoce.

● 6/ ATTEINTE DU SNC

- Ponctions lombaires avec injections intrathécales (cf annexe)
- Irradiation encéphalique :
 - En l'absence d'allogreffe : radiothérapie avant le traitement de maintenance : 24 Gy (12 fractions de 2 Gy) ou 23.4 Gy (13 fractions de 1.8 Gy).
 - Indication d'allogreffe : radiothérapie cérébrale si pas TBI.
 - Association pendant la radiothérapie de 6-mercaptopurin 60 mg/m²/j PO.
- Rechute neuroméningée isolée
 - PL-IT jusqu'à stérilisation
 - Phase M ou MTX hautes doses
 - Irradiation encéphalique (sauf allogreffe avec TBI)
 - Allogreffe en RC2 si réalisable
- LAL B Ph+ : ITK avec passage de la barrière hématoencéphalique (DASATINIB, PONATINIB).

ANNEXES

1. Arbre décisionnel : options thérapeutiques



2. Schémas thérapeutiques

Blinatumomab

- Avant instauration
 - Prévention du syndrome de lyse tumorale
 - Debulking : préphase par DEXAMETHASONE PO ou IV 10 mg/m²/j (max 24 mg/j)
- Prémédication
 - DEXAMETHASONE 20 mg IV 1 heure avant l'initiation du traitement
 - Au C1J1
 - Avant chaque augmentation de dose
 - Si interruption > 4 heures
 - PARACETAMOL recommandé pour diminuer la pyrexie pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.
- Cycle 1 : en hospitalisation après debulking
 - 9 µg/24h IVSE de J1 à J7
 - puis 28 µg/24h de J8 à J15 minimum
- \geq Cycle 2 : 28 µg/24h avec réhospitalisation de 5 jours à chaque reprise de cycle
- Ponction lombaire avec IT triple avant chaque cycle.

Inotuzumab Ozogamycin

- Cycle 1 : 0,8 mg/m² J1, 0,5 mg/m² à J8 et J15
- Cycle 2 : 0,5 mg/m² à J1, J8, J15 si RC/RCi
- Ponction lombaire avec IT triple avant chaque cycle.

Nélarabine

- Schéma NECTAR :
 - Nelarabine : 650mg/m²/j de J1 à J5
 - Etoposide : 100mg/m²/j de J1 à J5
 - Cyclophosphamide : 400mg/m²/j de J1 à J5
 - Ponction lombaire avec IT triple entre J22 et J36.
- Schéma HyperC-Nela
 - Cycle 1 :
 - Cyclophosphamide 300mg/m²/12h J1, J2, J3
 - Nelarabine 1500 mg/m²/j J1, J2, J3
 - Asparaginase 6000 UI/m²/j à J5, J7
 - Dexaméthasone 40 mg/j J1 à J4 et J11 à J14
 - G-CSF à partir de J6
 - Cycle 2 : idem que cycle 1 à débiter entre J21 et J28
 - Cycle 3 :
 - Methotrexate 1000 mg/m²/j J1
 - Cytarabine 3000 mg/m²/j J2, J3
 - G-CSF à partir de J6

Blinatumomab + Ponatinib

- Blina : cf ci-dessus.
- Jusqu'à 5 cycles
- Ponction lombaire avec IT triple avant chaque cycle.
- Ponatinib 30 mg puis 15 mg/j

HyperCVAD (selon « Optimizing the use of HyperCVAD regimen » Rausch C, Jabbour E, Kantarjian H, Cancer 2020)

TABLE 1. HyperCVAD Treatment Schema

HyperCVAD (courses 1, 3, 5, 7)^a	
Cyclophosphamide	300 mg/m ² IV over 3 hours every 12 hours days 1-3
Vincristine	2 mg IV days 4 and 11
Doxorubicin	50 mg/m ² over 24 hours day 4
Dexamethasone	40 mg IV/PO days 1-4 and days 11-14
Rituximab ^b	375 mg/m ² IV days 1 and 8, courses 1,3 only
CNS prophylaxis ^c	
Methotrexate	12 mg ITC day 2 ^d
Cytarabine	100 mg ITC day 8
Methotrexate/Cytarabine (courses 2, 4, 6, 8)^a	
Methotrexate ^e	200 mg/m ² IV over 2 hours followed by 800 mg/m ² IV over 22 hours day 1
Cytarabine ^e	3 g/m ² IV over 2 hours every 12 hours days 2-3
Rituximab ^b	375 mg/m ² IV days 1 and 8, courses 2,4 only
CNS prophylaxis ^c	
Methotrexate	12 mg ITC day 8 ^d
Cytarabine	100 mg ITC day 2
Maintenance	
Ph-	
6-mercaptopurine	50 mg PO three times daily
Vincristine	2 mg IV every 28 days
Methotrexate	20 mg/m ² PO weekly
Prednisone	200 mg PO days 1-5 every 28 days
Ph+	
Vincristine	2 mg IV every 28 days
Prednisone	200 mg PO days 1-5 every 28 days
TKI	Imatinib 400 mg daily; dasatinib 50 mg daily; ponatinib 15 mg daily
Burkitt leukemia	No maintenance needed
Intensification	
Maintenance course 6, 18	
Methotrexate	100 mg/m ² IV over 2 hours day 1
Pegaspargase	2000 IU/m ² IV over 2 hours day 2 (maximum 3750 IU)
Maintenance course 7, 19	
HyperCVAD ^f	Standard dose as above

Abbreviations: CNS, central nervous system; ITC, intrathecal chemotherapy; IV, intravenous; Ph-, Philadelphia chromosome-negative; Ph+, Philadelphia chromosome-positive; PO, by mouth; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

Supportive care: Mesna 600 mg/m² continuously days 1-3 beginning 1 hour before cyclophosphamide until 12 hours after the last dose. Urine alkalinization to pH >7 with IV sodium acetate, acetazolamide 250 mg twice daily, and PO sodium bicarbonate. Leucovorin rescue starting 12 hours after the end of methotrexate infusion: 50 mg IV once then 15 mg IV every 6 hours until serum methotrexate level is <0.01 µmol/L. If >20 µmol/L at 0 hours, hold cytarabine and repeat; if >20 µmol/L on recheck, reduce cytarabine to 1 g/m² and increase leucovorin dosage; if >1 µmol/L at 24 hours or >0.1 µmol/L at 48 hours, increase leucovorin until methotrexate level is <0.01 µmol/L.

^aAbsolute neutrophil count must be $\geq 1 \times 10^9/L$ and platelets $\geq 50 \times 10^9/L$ to proceed with subsequent treatment course.

^bIf CD20 $\geq 20\%$.

^cCNS prophylaxis with 2 doses of ITC per course for a total of 8 (Ph- ALL, T cell ALL), 12 (Ph+ ALL), or 16 (Burkitt) doses.

^dMethotrexate 6 mg via Ommaya reservoir.

^eDose-reduce subsequent courses if severe toxicity occurs during the previous course of methotrexate/cytarabine.

^fWith rituximab if CD20 $\geq 20\%$.

Mini HyperCVAD (selon protocole GOLDEN GATE)

Table 1-25. HyperCVAD Regimen: Induction Cycle 1, Consolidation Cycles 1, 3, and 5 (cycles are 3 to 4 weeks depending on needed time for blood count recover)

For Schedule of Activities, refer to **Section 1.3**.

Agent	Dosage	Application	Week 1							Week 2							Week 3 ^f							Week 4 ^f						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Rituximab ^a	375 mg/m ² /d	IV	X									X																		
Cyclophosphamide ^b	300 mg/m ² /dose if < 60 yr 250 mg/m ² /dose if 60-74 yr and PS 0-2 200 mg/m ² /dose if > 74 yr or > 60 and PS 3-4	IV 3 hr Q12 hr	X	X	X																									
Mesna ^b	600 mg/m ² /d if < 60 yr (receiving 300 mg/m ² /dose q12h cyclophosphamide) 500 mg/m ² /d if 60-74 yr and PS 0-2 (receiving 250 mg/m ² /dose q12h cyclophosphamide) 400 mg/m ² /d if > 74 yr or > 60 and PS 3-4 (receiving 200 mg/m ² /dose q12h cyclophosphamide)	IV	X	X	X																									
Dexamethasone	40 mg/d if < 60 yr 20 mg/d if 60-74 yr, PS 0-2 20 mg/d if > 74 yr or > 60, PS 3-4	IV or PO	X	X	X	X							X	X	X	X														
Cytarabine ^c	100 mg	IT							X																					
Vincristine ^c	2 mg/d if < 60 yr 2 mg/d if 60-74 yr, PS 0-2 1 mg if > 74 yr or > 60, PS 3-4	IV			X								X																	
Doxorubicin ^{d, e}	50 mg/m ² /d IV if < 60 yr 37.5 mg/m ² /d IV if 60-74 yr, PS 0-2 25 mg/m ² /d IV if > 74 yr or > 60, PS 3-4	IV over 24 hr				X																								
Filgrastim ^f	5 µg/kg/d	IV or SC				X, until ANC ≥ 1000/µL																								
Methotrexate ^c	12 mg	IT	X																											

Table 1-26. HyperCVAD Regimen: Induction Cycle 2, Consolidation Cycles 2, 4, and 6 (cycles are 3 to 4 weeks depending on needed blood count recover time)

For Schedule of Activities, refer to **Section 1.3**.

Agent	Dosage	Application	Week 1							Week 2 ^g							Week 3 ^g							Week 4 ^g						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Rituximab ^a	375 mg/m ² /d	IV	X									X																		
Methotrexate ^{b, c}	750 mg/m ² /d if < 60 yr 500 mg/m ² /d if 60-74 yr, PS 0-2 150 mg/m ² /d if > 74 yr or > 60, PS 3-4	IV 24 hr	X																											
Cytarabine ^c	2 g/m ² /dose if < 60 yr 1 g/m ² /dose 60-74 yr, PS 0-2 0.5 g/m ² /dose if > 74 yr or > 60, PS 3-4	IV 2 hr Q12h			X	X																								
Cytarabine ^d	100 mg	IT			X																									
Leucovorin ^e	50 mg X 1 dose, then 15 mg/dose	IV or PO X 1 dose, then IV or PO Q6h X 8		X	X	X																								
Filgrastim ^f	5 µg/kg/d or 150 µg/m ² /d	SC				X, until ANC ≥ 1000/µL																								
Methotrexate ^d	12 mg	IT										X																		

Table 1-28. HyperCVAD Regimen: Maintenance (30 cycles)

For Schedule of Activities, refer to **Section 1.3**.

Agent	Dosage	Applications	Week 1							Week 2							Week 3							Week 4								
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7		
Methotrexate ^{a,e}	20 mg/m ² /d if < 60 yr 15 mg/m ² /d if 60 to 74 yr, PS 0-2 10 mg/m ² /d if ≥ 74 or ≥ 60 yr, PS 3-4	PO	X							X							X								X							
6-mercaptopurine ^{b,e}	50 mg PO TID if < 60 yr 50 mg BID if 60 to 74 yr, PS 0-2 50 mg QD if ≥ 74 or ≥ 60, PS 3-4	PO	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vincristine ^{c,e}	Up to 2 mg/d if < 60 yr Up to 1 mg/d 60 to 74 yr, PS 0-2 None if ≥ 74 yr or ≥ 60 yr, PS 3-4	IV	X																													
Prednisone ^{d,e}	200 mg/d if < 60 yr 100 mg/d 60 to 74 yr, PS 0-2 50 mg/d if ≥ 74 or ≥ 60, PS 3-4	PO	X	X	X	X	X																									

Atteinte SNC : PL avec IT

LAL B Ph- et T

- Lors de la préphase : 1 IT simple (méthotrexate) + 1 IT triple.
- Lors de l'induction : 2 IT triples par semaine jusqu'à J18 (J1, J4, J8, J11, J15, J18).
- Lors de la consolidation 1 : 1 IT triple par semaine (J8, J16, J24, J29).

LAL B Ph+

- Lors de la préphase : 1 IT simple (méthotrexate) + 1 IT triple.
- Lors du cycle 1 : 2 IT par semaine (J1, J4, J8, J11, J15, J18).
- Lors du cycle 2 : 1 IT par semaine (J9, J15, J22).