

LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA

F. Casale

LEUCEMIE IN ETA' PEDIATRICA

Epidemiologia

- 35-40% di tutti i tumori infantili
- 36-42 nuovi casi/anno/milione di bambini (0-15 anni)

LEUCEMIE ACUTE \Rightarrow 95-97%

✦ linfoblastiche (LLA) \Rightarrow 80-85 %

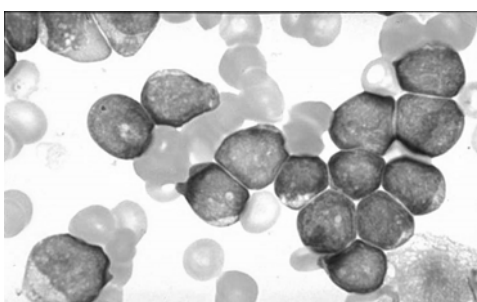
✦ non-linfoblastiche (LAnL) \Rightarrow 15-20%

LEUCEMIE CRONICHE \Rightarrow 3-5%

Leucemia Acuta Linfoblastica

Definizione

Malattia linfoproliferativa sistemica originata da una trasformazione neoplastica imputabile a mutazioni somatiche di cellule staminali emopoietiche della linea linfoide, con proliferazione clonale dei linfoblasti (cellule linfoidi immature) a livello midollare



LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)

Epidemiologia

La leucemia linfoblastica acuta (LLA) è la più frequente neoplasia dell'età pediatrica, costituendo più di un terzo di tutti i tumori dell'infanzia e circa l'80% di tutti i casi di leucemia acuta.

Incidenza annuale \Rightarrow 39 nuovi casi /1.000.000 di soggetti di età <15 anni

Picco d'incidenza \Rightarrow tra 2 e 5 anni di età

Rapporto M/F \Rightarrow 1,2-1,4 / 1

Presentazione clinica

La sintomatologia della LLA è rappresentata da segni legati alla infiltrazione midollare e da segni legati alle localizzazioni extramidollari.

Sintomi da infiltrazione midollare o segni da "spiazzamento"

| | |
|--|-----|
| •Astenia, anoressia, pallore da anemia | 90% |
| •Infezione e/o febbre | 70% |
| •Emorragie da piastrinopenia | 50% |
| •Dolori ossei | 75% |

Sintomi da localizzazione extra-midollare

| | |
|------------------------------|--------------------|
| •Splenomegalia- Epatomegalia | 74-85% |
| •Linfoadenomegalia | 75% |
| •Lesioni ossee | 25% |
| •SNC | 5% alla diagnosi |
| •Testicoli - Occhi | rare alla diagnosi |

Leucemia SNC

Meningosi ⇨ **Sintomatologia meningeale,
papilledema**

Esame del liquor: > pressione, > proteine,
< glucosio, presenza di blasti
(alla citocentrifuga)

Infiltrazione parenchimale :

Emiparesi, paralisi dei nervi cranici, convulsioni.

Sindrome cerebellare ⇨ atassia, discinesie, ipotonia, ipereflessia.

Sindrome ipotalamica ⇨ bulimia, > peso, irsutismo, diabete
insipido.

Sindrome spinale ⇨ parestesie, sciatalgia, incontinenza sfinterica

Complicanze “vita-limitanti” alla diagnosi

- **Compromissione dello stato ematologico:**
(anemia grave, infezioni severe, emorragie, trombosi,
leucostasi a livello di vari organi o apparati)
- **Infiltrazione diretta di organi da parte di cellule leucemiche** (ad es. rene)
- **Sindrome da lisi tumorale** (nei casi di iperleucocitosi
e di importante carico leucemico)

Valutazione emato-midollare

Sangue periferico:

GR,Hb,P ↓↓ 90%

N° GB ↑ 45%, ↓ 28%, # 27%

Morfologia Blasti 90%

Midollo:

Infiltrazione blastica più o meno completa (> 25%)

NB E' necessario effettuare sia sul sangue periferico che midollare studi morfologici,immunologici,citogenetici,biochimici e biologico-molecolari per una precisa caratterizzazione della forma leucemica

Conferma Diagnostica

Momento fondamentale dell'iter diagnostico

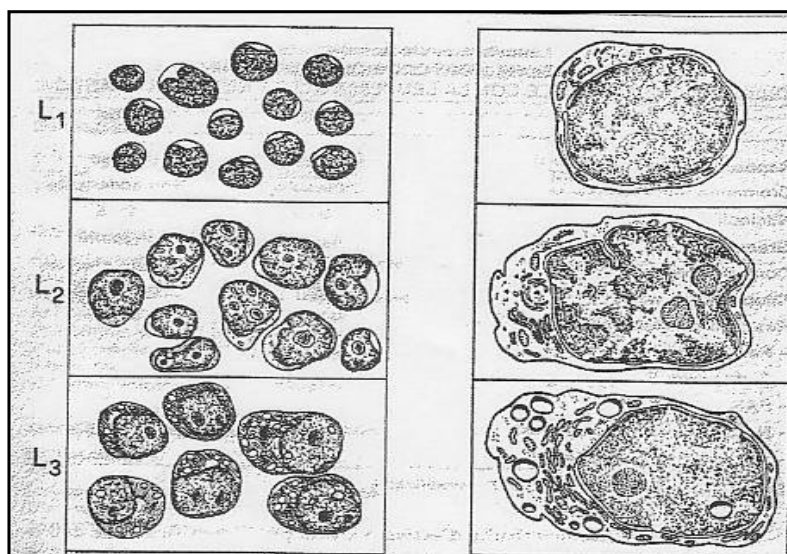
Agoaspirato midollare

- * Esame morfologico
- * Citochimica
- * Tipizzazione immunofenotipica
- * Citogenetica e studi di biologia molecolare

Classificazione citomorfologica della leucemia linfoblastica acuta (sec FAB)

| | L1 (85%) | L2 (14%) | L3 (1%) |
|-----------------------------|----------|------------|-------------------------------|
| Dimensioni cellulari | + | ++ | +++ |
| Cromatina nucleare | omogenea | variabile | finemente stipata ed omogenea |
| Morfologia nucleare | regolare | irregolare | regolare |
| Nucleoli | - | + | ++ |
| Volume citoplasma | - | + | ++ |
| Basofilia citoplasma | + - | + - | ++ |
| Vacuoli citoplasma | + - | + - | ++ |

Classificazione citomorfologica sec. FAB



Reazioni citochimiche dei blasti leucemici

| | Linfoblasto | Mieloblasto | Monoblasto |
|---|-------------|-------------|------------|
| Perossidasi | - | + | +/- |
| PAS | + | - | - |
| Naftol-AS-CI-Ac- esterasi | - | + | + |
| α- Naftil-Acetano esterasi | - | +/- | + |
| Fosfatasi acida | +* | + | - |

*nelle LAL T

Criteria immunologici per la classificazione della leucemia acuta linfoblastica

| | CD1 | CD2 | cyCD3 | CD3 | CD7 | CD10 | CD19 | CD20 | cyIgM | sIgM |
|---------------------|-----|-----|-------|-----|-----|------|------|------|-------|------|
| Linea B | | | | | | | | | | |
| Pre-pre B | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| Common | - | - | - | - | - | + | + | +/- | - | - |
| Pre-B | - | - | - | - | - | + | + | +/- | + | - |
| B matura | - | - | - | - | - | +/- | + | + | +/- | + |
| Linea T | | | | | | | | | | |
| Pre T | - | +/- | + | - | + | - | - | - | - | - |
| T intermedia | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - |
| T matura | - | + | -/+ | + | + | - | - | - | - | - |

| Criteri immunologici per la classificazione delle leucemie acute | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|----------------|---------|----------------|
| LAM | LHM* | LHL** | Linea B | LLA | Linea T |
| Pos | LAM | | | | |
| Mieloperossidasi | e | | •Pre-pre B | | •Pre T |
| CD13, CD33, VIM 2 | CD10 + e/o CD19+ | | Pos Neg | | • T intermedia |
| CD15, CD41, CD42 | e | LLA | CD19 cIgM | | |
| | TdT+ e/o CD7+ e/o | pre-pre B + | CD24 CD10 | | • T matura |
| Neg | CD4+ e/o CD2+ | | •Common | Pos Neg | cy CD3 CD19 |
| CD3 citoplasmatico | | 1 markers mieloidi | Pos | | CD7 HLA-Dr |
| CD10, CD19 | | o LLA Common o | CD19 | | |
| | | T-LLA + | CD10 | | TdT |
| | | 2-3 markers mieloidi | •Pre-B | | |
| | | | +/-CD10, +cIgM | | |
| | | | •B matura | | |
| | | | Pos Neg | | |
| | | | SmIg cIgM | | |
| LHM* = Leucemia acuta ibrida mieloide LHL** = Leucemia acuta ibrida linfoide LAB = Leucemia acuta biclonale 2 popolazioni di blasti differenti LLA e LAM | | | | | |

| Anomalie citogenetiche nelle LLA | |
|--|---|
| Nel 90% delle leucemie linfoblastiche acute sono presenti alterazioni cromosomiche | |
| <u>Alterazioni cromosomiche numeriche</u> | Iperdiploidia \Rightarrow DNA index $\geq 1,16$ |
| | Ipodiploidia \Rightarrow DNA index $< 1,16$ |
| | Near-aploidia |
| <u>Alterazioni cromosomiche strutturali (traslocazioni 40%)</u> | t(9;22) (q34;q11) \Rightarrow LLA pre B o c. o T (4-5%) |
| | t(8;14) (q24;q32) \Rightarrow LLA- B (2%) |
| | t(1;19)(q23;p13) \Rightarrow LLA pre-B (4-7%) |
| | t(4;11)(q21;q23) \Rightarrow LLA pre-pre B (2%) |

Biologia Molecolare e Citogenetica nelle LLA

| Oncogeni coinvolti | Alterazione cromosomica | Neoplasia |
|------------------------|--|-----------------------------|
| Bcr / abl | t(9;22) (q 34;q11) del 6(q21;p25); del 12(p) | LLA-Common |
| Myc | t(8;14) (q24;q32) t(2;8) (p12;q24) t(8;22) (q24;q11) | LLA- B |
| E2a / pbx Bcr / abl | t(1;19)(q23;p13) t(9;22) (q 34;q11) del 9(p-) | LLA-pre B |
| Mll /AF4 Bcr / abl | t(4;11)(q21;q23) t(9;22) (q 34;q11) | LLA pre-pre B LLA-ibride |
| Alt.regol.LMO 2 | t(11;14)(p13;q11) del 6(p21;p25); inv 14(q21;q32) | LLA- T |

Fattori prognostici

Parametri clinici e/o biologici presenti nel paziente alla diagnosi e correlati con l'outcome



Utilizzati per stratificare i pazienti in fasce di rischio al fine di modulare l'aggressività del trattamento.

Anni '70

“ Guarigione ad ogni costo”

Anni '80

“ Qualità della guarigione ”

Principali fattori prognostici nella LLA

| | favorevoli | sfavorevoli |
|------------------------------------|--------------|----------------|
| <u>Fattori demografici:</u> | | |
| •Razza | Bianca | Nera |
| •Età | 2-7 anni | < 2, > 10 anni |
| •Sesso | Femminile | Maschile |
| <u>Clinico-ematologici:</u> | | |
| •GB all'esordio | <10.000/mmc | >50.000/mmc |
| •Hb | <7 g/dl | >10 g/dl |
| •Conta piastrinica | >100.000/mmc | <100.000/mmc |
| •Adenomegalia | assente | presente |
| •Epatosplenomegalia | assente | presente |
| •Massa mediastinica | assente | presente |
| •Sindrome leucemia/linfoma | assente | presente |

Principali fattori prognostici nella LLA

| | favorevoli | sfavorevoli |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| <u>Morfol,citoch,citogenetici:</u> | | |
| •Citomorfologia | L1 | L2 o L3 |
| •PAS | positivo | negativo |
| •Citogenetica | iperdiploidia | t (4;11),(8;14),(9;22) |
| •DNA index | elevato | basso |
| <u>Immunologici:</u> | | |
| •Markers di superficie | LLA CD10 + | LLA T o B cells |
| <u>Fattori dinamici:</u> | | |
| •Risposta alla prefase cortisonica | Blasti periferici al g 8 <1000/mmc | Blasti periferici al g 8 >1000/mmc |
| •Risposta precoce all'induzione | RC al g 14 | Blasti nel midollo al g 14 >25% |
| •MRM alla fine della induzione | negativa | positiva |

Prognosi della LLA del bambino

≈ 70% di guarigioni

- Progressi della terapia specifica
- Miglioramento della terapia di supporto
- Più accurata stratificazione dei pazienti
- Accresciuta esperienza e preparazione del personale sanitario.

Moderna strategia terapeutica della LAL del bambino

Fasi terapeutiche fondamentali

•Chemioterapia di induzione

Obiettivo → indurre la Remissione Completa
Normalizzazione dell'ematopoiesi

10^{12}
c.l./mmc
↓

Scomparsa di tutte le localizzazioni della malattia

10^{10} c.l./mmc

•Chemioterapia post-remissionale

(Consolidamento e Reinduzione)

Obiettivi → -evitare la selezione di cloni cellulari resistenti
-continuare la citoriduzione

10^{10} c.l./mmc



•Chemioterapia di mantenimento

Obiettivo → -eradicare la malattia residua

10^0 c.l./mmc

•Trattamento profilattico delle localizzazioni neuromeningee

Durata del trattamento → 2 anni

Stratificazione dei pazienti in fasce di rischio

Gruppo di rischio standard-basso (SR)

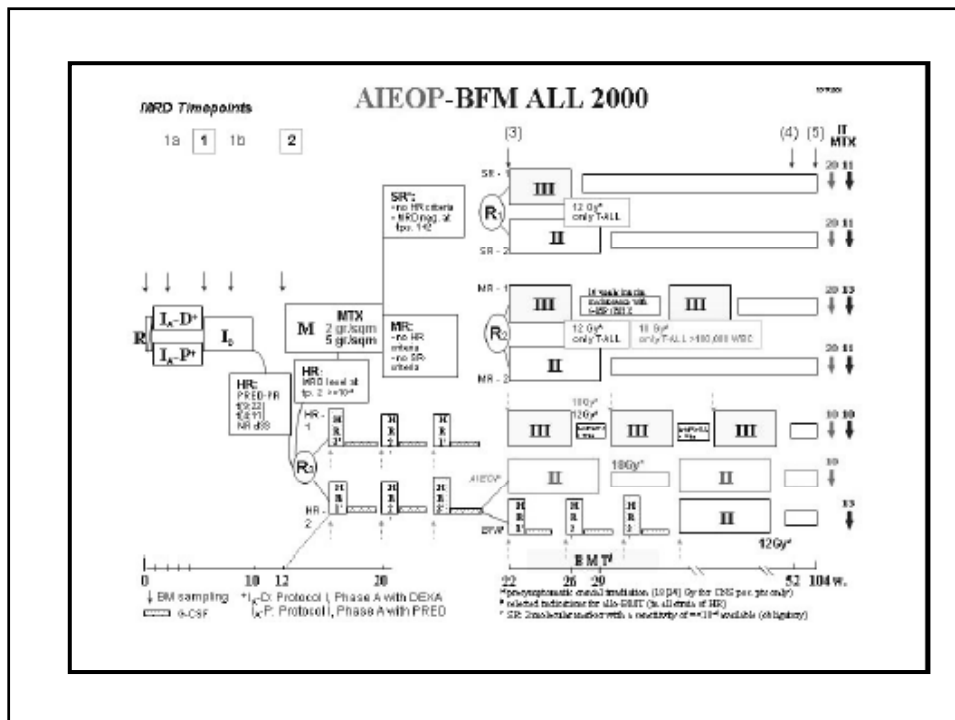
- Pazienti con buona risposta alla prefase cortisonica (PGR) → Blasti periferici all'8°g < 1000/mmc;
- Remissione citomorfologica completa dopo la prima fase di induzione → Blasti midollari al 33° g < 5/mmc;
- Assenza di traslocazioni t(9;22) o t(4;11);
- MRM negativa sia dopo la prima fase (33° g) che la seconda fase (78°g) di induzione

Gruppo di rischio intermedio (MR)

- Pazienti che presentano tutte le condizioni precedenti ad eccezione della MRM che deve essere positiva ma < 10⁻³ per tutti i markers testati, al 33° g e negativa al 78° g della t. di induzione

Gruppo di rischio alto (HR)

- Pazienti con cattiva risposta alla prefase cortisonica (PPR) → Blasti periferici all'8°g >1000/mmc oppure
- Mancata remissione completa dopo la prima fase di induzione → Blasti midollari al 33° g > 5/mmc oppure
- Presenza di traslocazioni t(9;22) o t(4;11) oppure
- MRM positiva ≥10⁻³ dopo la seconda fase (78°g) della t. di induzione



PROTOCOLLO AIEOP/BFM "2000**Terapia di induzione*****Fase 1 a***

- Prefase cortisonica con PDN per 7 giorni
- Terapia citostatica con VCR, DNB, L-Asparaginasi
PDN o DXM per 29 giorni

Fase 1 b

- Terapia citostatica con CMP, C-ARA, 6-MP per 30
giorni

Criteria di definizione di remissione completa

- Assenza di tutti i sintomi attribuibili alla leucemia
- Normale quadro ematologico periferico
(Hb >10 g% , P > 75.000/mmc, PN > 500/mmc)
- Sufficiente cellularità midollare
(assenza di blasti o blasti <5%, buona rappresentazione
delle tre serie parenchimali)

Terapia post-remissionale

Scopi

- Minimizzare lo sviluppo di cellule resistenti
- Agire sulla malattia residua minima

Modalità

Consolidamento ⇒ MTX-HD, ARA-C,
6-MP etc

Reinduzione ⇒ VCR, DXM, Antracicline,
L-ASPA, CMP, ARA-C, 6-TG

Le modalità variano in rapporto alla fascia di rischio

Profilassi delle complicanze SNC

- Localizzazioni neurologiche in RC emato-midollare >60%

Necessaria

- Tali localizzazioni precedono di poco una blastizzazione midollare
- Recidive frequenti

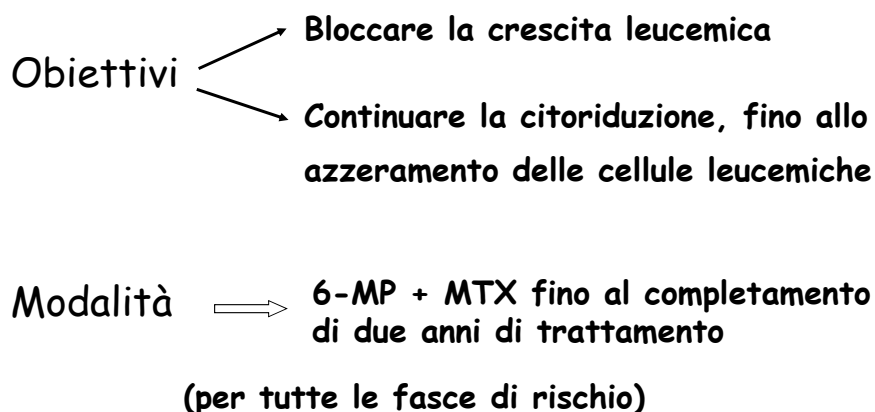
Efficace

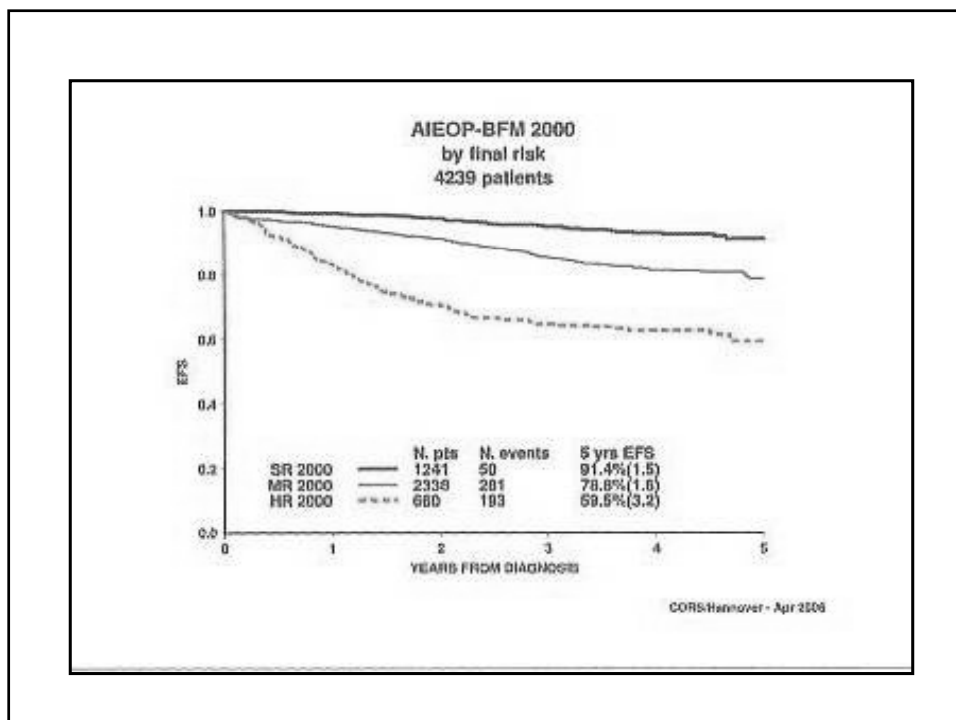
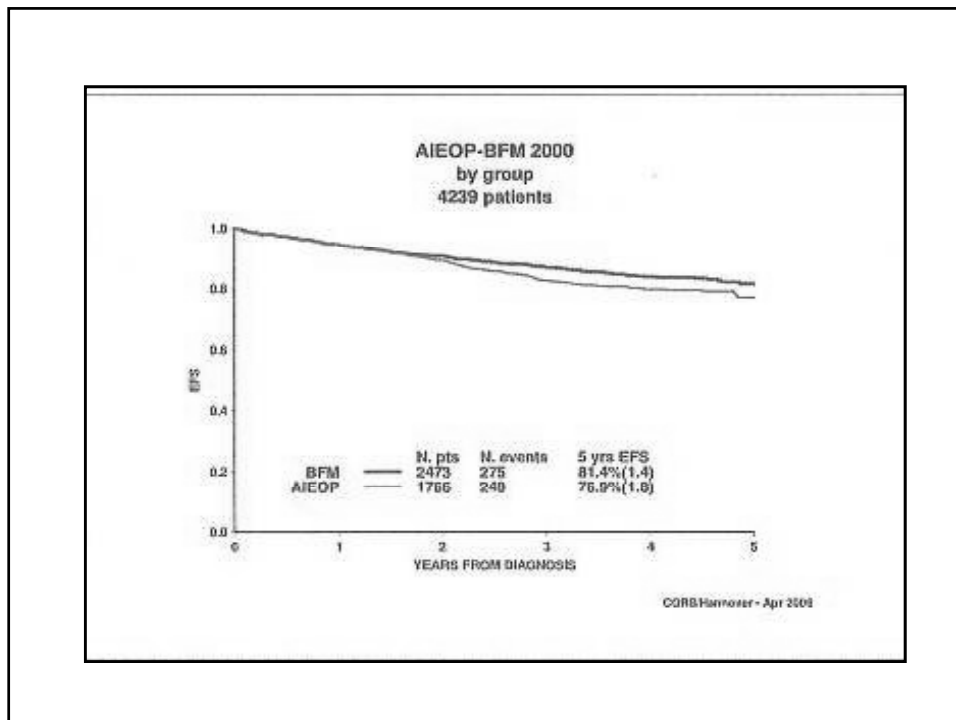
⇒ Riduzione delle complicanze dal 60 al 5-10%

Profilassi delle complicanze SNC

- **Rachicentesi medicate con citostatici**
- **Chemioterapia sistemica ad alte dosi**
- **Radioterapia craniale solo in pazienti selezionati (pazienti stratificati nella fascia ad alto rischio e nelle LAL T-cells con GB >100.000/mmc)**

Terapia di mantenimento o "citoriduttrice complementare"





VALUTAZIONE DEI RISULTATI OTTENUTI

- REMISSIONE COMPLETA ➡ 90-95%
- SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ➡ 75-80%
- RECIDIVE DOPO LA SOSPENSIONE ➡ 20%

NB. ATTUALMENTE IL 65-70% DEI PICCOLI PAZIENTI, AFFETTI DA LAL, SOPRAVVIVE IN CONTINUA COMPLETA REMISSIONE A 5 ANNI DALLA DIAGNOSI E PERTANTO PUO' ESSERE CONSIDERATO GUARITO.

