

# 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 LINFOBLASTICA ACUTA**

### **Definizione**

**Malattia linfoproliferativa originata da un primitivo disordine della emopoiesi, che si manifesta con una proliferazione neoplastica, clonale, automantenuta, di precursori della linea linfoide , 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** ⇒ 39 nuovi casi /1.000.000 di soggetti di età inferiore a 15 anni

**Picco d'incidenza** ⇨ tra 2 e 5 anni di età

**Rapporto M/F** ⇒ 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**

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

## **Leucemia SNC**

**Meningosi** ⇨ **Sintomatologia meningeae,  
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:

|                   |                     |
|-------------------|---------------------|
| <b>GR,Hb,P</b>    | ↓↓↓ 90%             |
| <b>N° GB</b>      | ↑ 45%, ↓ 28%, # 27% |
| <b>Morfologia</b> | <b>Blasti 90%</b>   |

### 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**

## Inquadramento della malattia

- **Diagnosi sicura** ⇒ **Ematologica e midollare**
- **Valutazione della estensione** ⇒ **Clinico-strumentale**
- **Precisa definizione delle caratteristiche biologiche**

## **Conferma Diagnostica**

**Momento fondamentale dell'iter diagnostico**

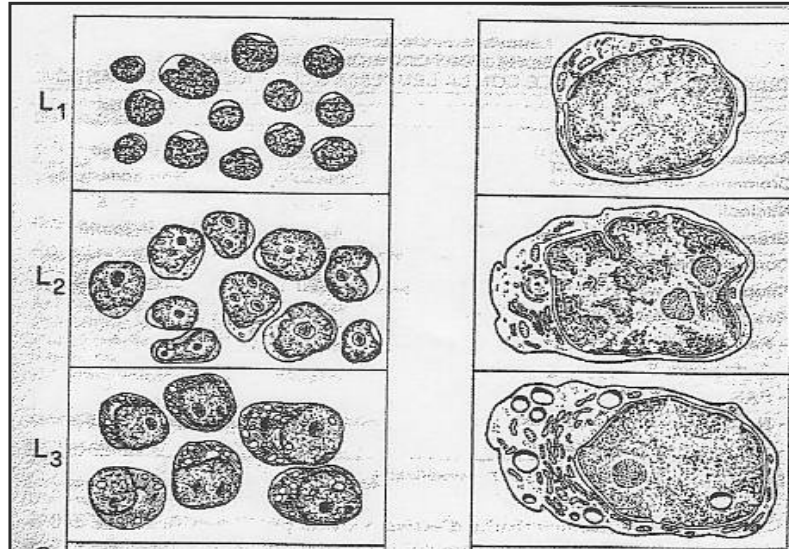
**Agoaspirato midollare**

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

### **Classificazione citomorfologica della leucemia linfoblastica acuta (sec FAB)**

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

**Classificazione citomorfologica sec. FAB**



**Reazioni citochimiche dei blasti leucemici**

|                                       | <b>Linfoblasto</b> | <b>Mieloblasto</b> | <b>Monoblasto</b> |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Perossidasi</b>                    | -                  | +                  | +/-               |
| <b>PAS</b>                            | +                  | -                  | -                 |
| <b>Naftol-AS-CI-Ac-<br/>esterasi</b>  | -                  | +                  | +                 |
| <b>α- Naftil-Acetato<br/>esterasi</b> | -                  | +/-                | +                 |
| <b>Fosfatasi acida</b>                | +*                 | +                  | -                 |

\*nelle LAL T

## Criteri immunologici per la classificazione della leucemia acuta linfoblastica

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

## Criteri immunologici per la classificazione delle leucemie acute

|                    | LAM     | LHM*                            | LHL**                |                   | LLA |                       |
|--------------------|---------|---------------------------------|----------------------|-------------------|-----|-----------------------|
|                    | <br>Pos | <br>LAM                         |                      | <b>Linea B</b>    |     | <b>Linea T</b>        |
| Mieloperossidasi   | Pos     | e                               |                      | <b>•Pre-pre B</b> |     | <b>•Pre T</b>         |
| CD13, CD33, VIM 2  | Pos     | CD10 + e/o CD19+                |                      | Pos               |     | Neg                   |
| CD15, CD41, CD42   | Pos     | e                               |                      | CD19              |     | cIgM                  |
|                    | Neg     | TdT+ e/o CD7+ e/o CD4+ e/o CD2+ | LLA                  | CD24              |     | CD10                  |
| CD3 citoplasmatico | Neg     |                                 | pre-pre B +          | <b>•Common</b>    |     | <b>• T intermedia</b> |
| CD10, CD19         | Neg     |                                 | 1 markers mieloidi   | Pos               |     | Pos                   |
|                    |         |                                 | o LLA Common o       | CD19              |     | Neg                   |
|                    |         |                                 | T-LLA +              | CD10              |     | cy CD3                |
|                    |         |                                 | 2-3 markers mieloidi | <b>•Pre-B</b>     |     | CD19                  |
|                    |         |                                 |                      | +/-CD10, +cIgM    |     | HLA-Dr                |
|                    |         |                                 |                      | <b>•B matura</b>  |     | TdT                   |
|                    |         |                                 |                      | Pos               |     |                       |
|                    |         |                                 |                      | Neg               |     |                       |
|                    |         |                                 |                      | Smlg              |     |                       |
|                    |         |                                 |                      | cIgM              |     |                       |

**LHM\*** = Leucemia acuta ibrida mieloidi

**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</u><br>(traslocazioni 40%) | t(9;22) (q 34;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)<br>del 6(q21;p25); del 12(p)            | LLA-Common                  |
| Myc                    | t(8;14) (q24;q32)<br>t(2;8) (p12;q24)<br>t(8;22) (q24;q11) | LLA- B                      |
| E2a / pbx<br>Bcr / abl | t(1;19)(q23;p13)<br>t(9;22) (q 34;q11)<br>del 9(p-)        | LLA-pre B                   |
| Mll /AF4<br>Bcr / abl  | t(4;11)(q21;q23)<br>t(9;22) (q 34;q11)                     | LLA pre-pre B<br>LLA-ibride |
| Alt.regol.LMO 2        | t(11;14)(p13;q11)<br>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

|                                    | <b>favorevoli</b> | <b>sfavorevoli</b> |
|------------------------------------|-------------------|--------------------|
| <b><u>Fattori demografici:</u></b> |                   |                    |
| •Razza                             | Bianca            | Nera               |
| •Età                               | 2-7 anni          | < 2, > 10 anni     |
| •Sesso                             | Femminile         | Maschile           |
| <b><u>Clinico-ematologici:</u></b> |                   |                    |
| •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

|   | <b>favorevoli</b>                  | <b>sfavorevoli</b>                 |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| <b><u>Morfol,citoch,citogenetici:</u></b> |                                    |                                    |
| •Citomorfologia                           | L1                                 | L2 o L3                            |
| •PAS                                      | positivo                           | negativo                           |
| •Citogenetica                             | iperdiploidia                      | t (4;11),(8;14),(9;22)             |
| •DNA index                                | elevato                            | basso                              |
| <b><u>Immunologici:</u></b>               |                                    |                                    |
| •Markers di superficie                    | LLA CD10 +                         | LLA T o B cells                    |
| <b><u>Fattori dinamici:</u></b>           |                                    |                                    |
| •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

Scomparsa di tutte le localizzazioni della malattia

$10^{12}$  c.l./mmc



$10^{10}$  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

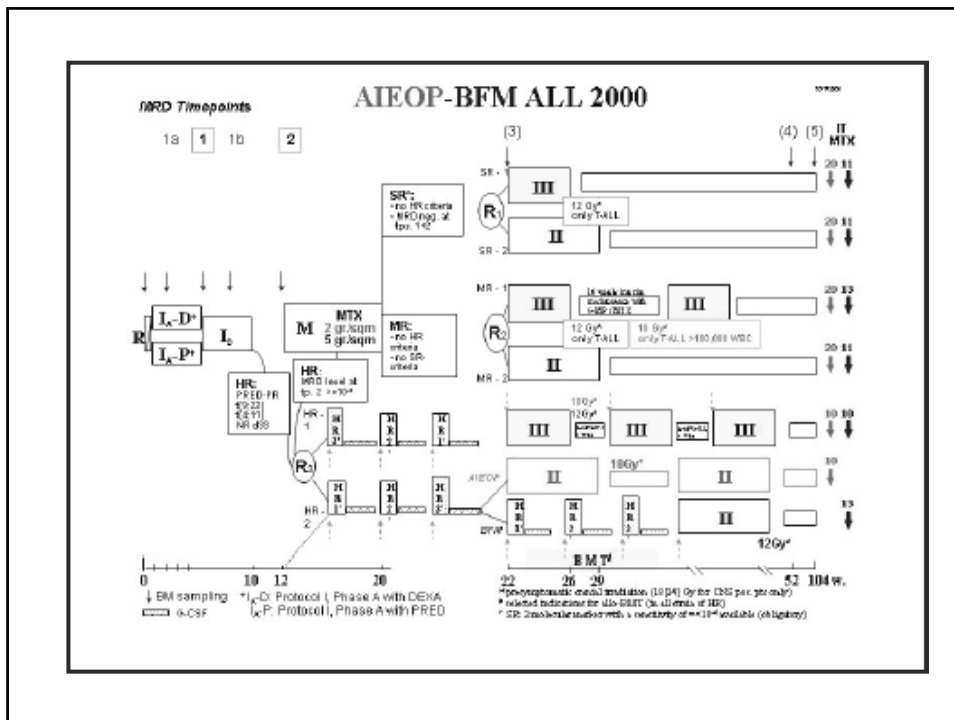
### Gruppo di rischio alto (HR)

• 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  $\geq 10^{-3}$  dopo la seconda fase (78°g) della t. di induzione



## Evoluzione del trattamento

- **I<sup>^</sup> Fase (Ia) di Induzione a 4 farmaci in tutti i gruppi di rischio**
- **Introduzione della Fase Ib di Induzione**
- **Intensificazione del consolidamento**
- **Introduzione della reinduzione**
- **Modifica delle modalità di profilassi SNC in rapporto al rischio**

## **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 di consolidamento

### 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

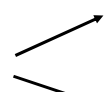
### Efficace

⇒ 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)**

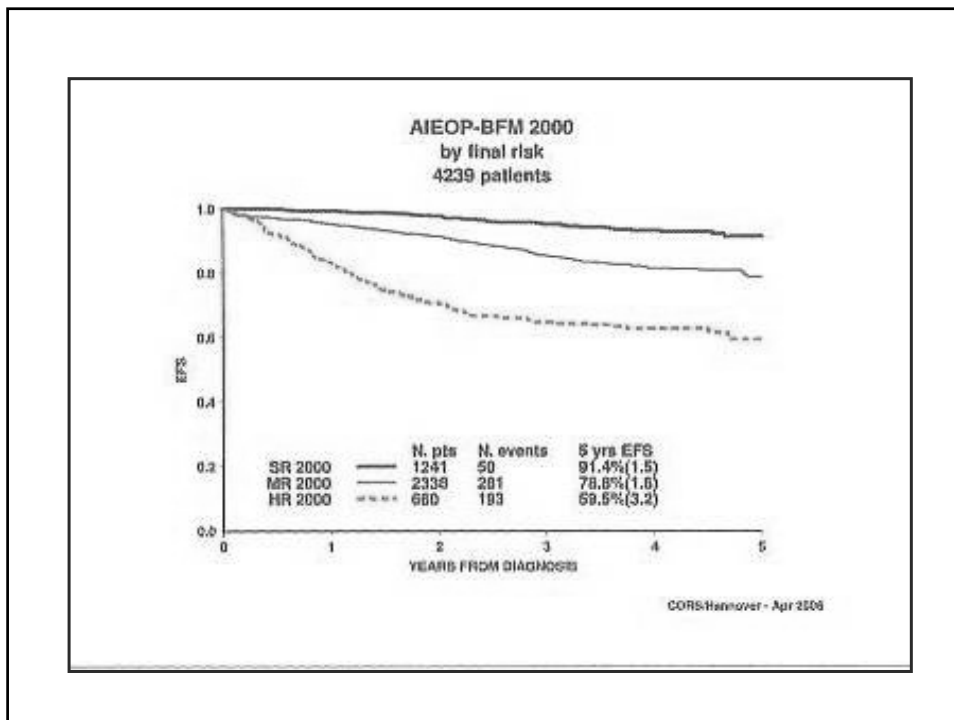
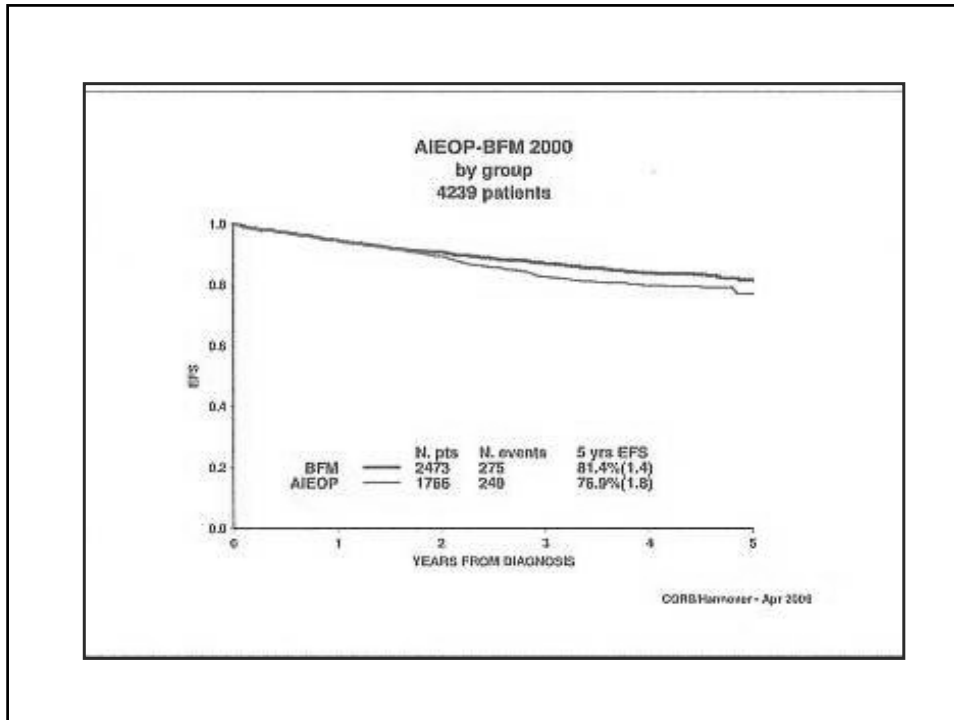
## **Terapia di mantenimento o "citoriduttrice complementare"**

**Obiettivi**  **Bloccare la crescita leucemica**  
**Continuare la citoriduzione, fino allo azzeramento delle cellule leucemiche**

**Modalità**  **6-MP + MTX fino al completamento di due anni di trattamento**

**(per tutte le fasce di rischio)**





## 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.

