

# 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%
•Linfadenomegalia	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**

## 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**

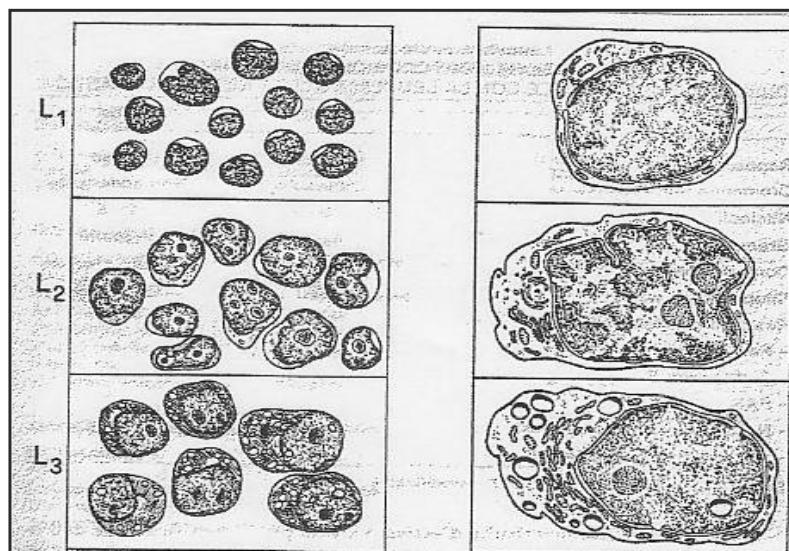
**Agoaspirato midollare**

- \* **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 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

	Linfoblasto	Mieloblasto	Monoblasto
<b>Perossidasi</b>	-	+	+/-
<b>PAS</b>	+	-	-
<b>Naftol-AS-CI-Ac- esterasi</b>	-	+	+
<b><math>\alpha</math>- Naftil-Acetano 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

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

	<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

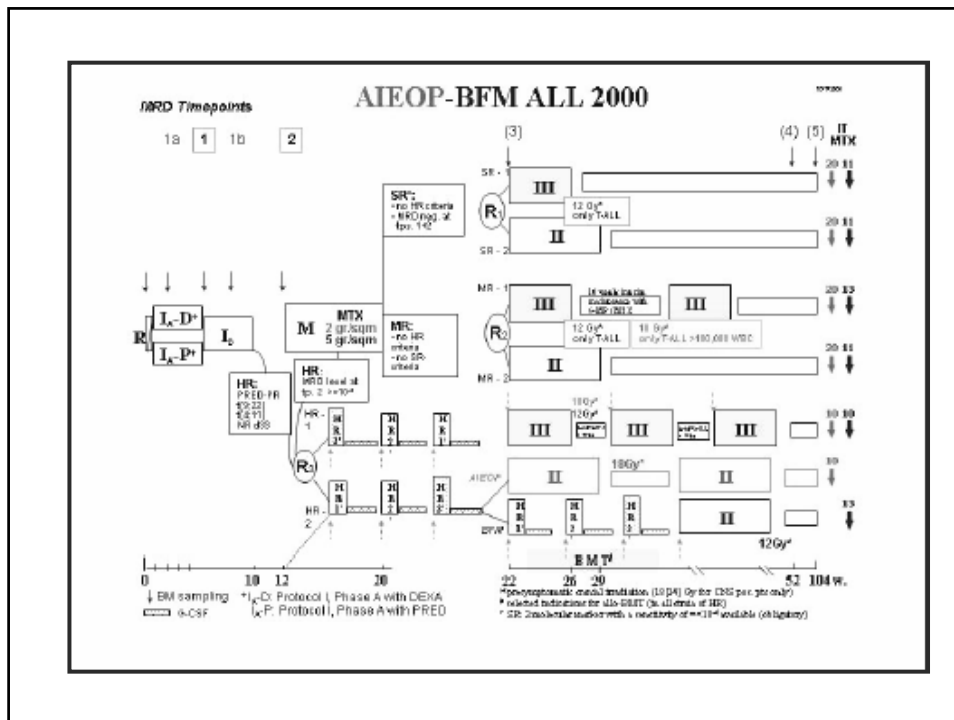
### Gruppo di rischio alto (HR)

• 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>a</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

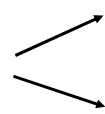
### Efficace

⇒ Riduzione delle complicanze dal 60 al 5-10%

## **Profilassi delle complicanze SNC**

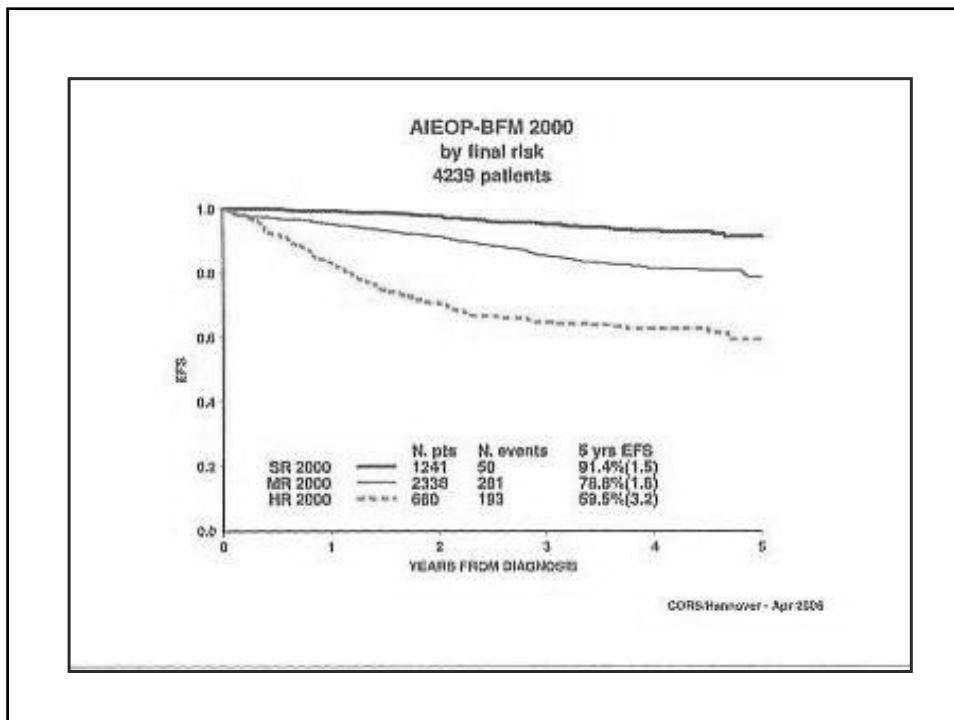
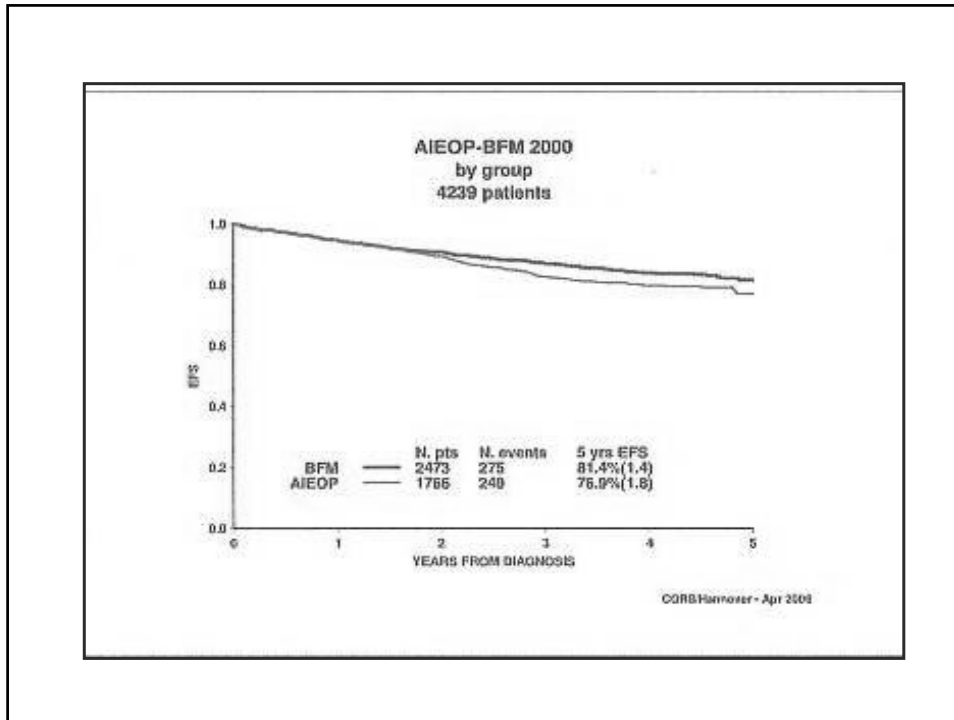
- **Rachicentesi medicate con citostatici**
- **Chemioterapia sistemica ad alte dosi**
- **Radioterapia craniale solo in pazienti selezionati (pazienti stratificati nella fascia ad alto rischio e nelle LAL T-cells con GB >100.000/mmc)**

## **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.

