

Leucemia Linfoblástica aguda

Dr. Pablo Soto Vargas.
Residente Hematología
Universidad de Chile
Hospital Salvador

Introducción

- Patología infrecuente, incidencia aproximada de $1,2 \times 100.000$ hbt/año (adultos).
- 20-30% de las leucemias agudas del adulto.
 - LLA B → 75 a 80%
 - LLA T → 15 a 25%
- LLA Ph (+) → 25%

Introducción

- Chile: Edad media de presentación 35 años.
- Menores 30 años → 50%
- Predominio hombres levemente.
- **LLA adultos sobrevida global $\approx$ 50%**

Introducción

- La edad es el factor pronóstico más importante.
- Factor pronóstico relevante: Intensidad QT.
 - Mejores resultados en adolescentes y adultos jóvenes tratados con esquemas intensivos y rigurosos.
 - Esquemas intensificados en pacientes adultos (15 y 45 años)
 - Sobrevida global >60% a 5 años

Cuadro clínico

- 25% pacientes presentan síntomas inespecíficos.
- 15% dolores osteoarticulares (niños).
- 50% síndrome febril.
- Hepato – esplenomegalia y adenopatías hasta en 50%de los pacientes

Laboratorio inicial

- Citopenia única o múltiple > 90% pacientes.
- 50% Hb < 10 g/dl.
- Recuento plaquetario medio $\approx 55000 \times \text{mm}^3$.
 - 60 a 70% < $100000 \times \text{mm}^3$.
- Recuento leucocitos medio $19.3 \times 10^9/\text{L}$.
 - 1/3 leucocitosis > $30 \times 10^9/\text{L}$.
- Eosinofilia: t(5;14)(q31;q32) / 8p11 (menos frecuente)

Factores pronóstico

Table 19-2 Prognostic factors used for risk stratification.

Prognostic factors	Favorable	Adverse
Adult		
Age (years)	<35	>60
Leukocyte count ($3 \times 10^9/\text{L}$)	<30 for B-cell	>100 for T-cell
Immunophenotype	Thymic T-ALL	Early T-cell precursor
Genotype	–	<i>BCR-ABL1</i> ; <i>MLL-AF4</i> ; Hypodiploidy <44;
Minimal residual disease after induction	<0.01%	>0.01%
Pediatric		
Age (years)	1 to 9	<1 or >10
Leukocyte count ($\times 10^9/\text{L}$)	<50	>50
Immunophenotype	B-lymphoblastic	Early T-cell precursor
Genotype	Hyperdiploidy >50; <i>ETV6-RUNX1</i>	Hypodiploidy <44; <i>MLL-AF4</i> , <i>IKZF1</i> deletions or mutations
Minimal residual disease after induction	<0.01%	>1%

Citogenética

Table 19-1 Clinical and biologic characteristics of selected genetic subtypes of ALL.

Genetic abnormality	Frequency (%)		Estimated event-free survival (%)		Therapeutics
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	
B-cell					
Hyperdiploidy >50 chromosomes	6-7	23-29	30-50 at 5 years	80-90 at 5 years	Antimetabolites
Hypodiploid <44 chromosomes	2	1	10-20 at 3 years	30-40 at 3 years	
t(8;14); t(2;8); t(8;22); <i>c-MYC</i> overexpression	5	2	50-80 at 3 years	75-85 at 3 years	Short-term intensive multiagent chemotherapy with rituximab
t(12;21)(p13;q22)/ <i>ETV6-RUNX1</i> fusion	0-3	20-25	Unknown	85-95 at 5 years	Intensive asparaginase
t(1;19)(q23;p13.3)/ <i>TCF3-PBX1</i> fusion	2-3	4-5	40-70 at 3 years	85-90 at 5 years	High-dose methotrexate
t(9;22)(q34;q11)/ <i>BCR-ABL1</i> fusion	25-30	2-3	40-60 at 2 years	80-90 at 3 years	ABL1 tyrosine kinase inhibitors (imatinib/dasatinib)
t(4;11)(q21;q23)/ <i>MLL-AF4</i> fusion	3-7	2	10-20 at 3 years	30-40 at 5 years	<i>FLT3</i> inhibitors (PKC412/CEP-701)
<i>BCR-ABL1</i> -like/ <i>IKZF1</i> alterations	Unknown	15-20	Unknown	40-50 at 5 years	Tyrosine kinase inhibitors in some cases
iAMP21	Unknown	2	Unknown	60-70 at 5 years	Intensive glucocorticoid, asparaginase and vincristine
T-cell					
<i>NOTCH1</i> mutations	60-70	50	~50 at 4 years	90 at 5 years	? γ -secretase inhibitors
<i>HOX11</i> overexpression	30	7	70-80 at 3 years	90 at 5 years	
<i>HOX11L2</i>	13	20	~20 at 2 years	~45 at 5 years	
t(9;9)(q34;q34)/ <i>NUP214-ABL1</i> fusion	5	4	Unknown	Unknown	ABL kinase inhibitors (imatinib/dasatinib)

ALL = acute lymphoblastic leukemia; iAMP21 = intrachromosomal amplification of chromosome 21.

Tratamiento

- Programa Nacional de Cáncer del Adulto (PANDA).
- El Protocolo PANDA 88.
 - Adaptación protocolo BFM infantil.
 - Remisión completa = 62%.
 - Mortalidad precoz = 24%.
 - SLE a 5 años = 18%.
 - SG a 5 años = 25%.

Tratamiento

- BFM modificado.
 - RC 73%.
 - Mortalidad precoz = 12%
 - Sobrevida libre de enfermedad a 5 años = 23 %.
 - Sobrevida global a 5 años = 36% .

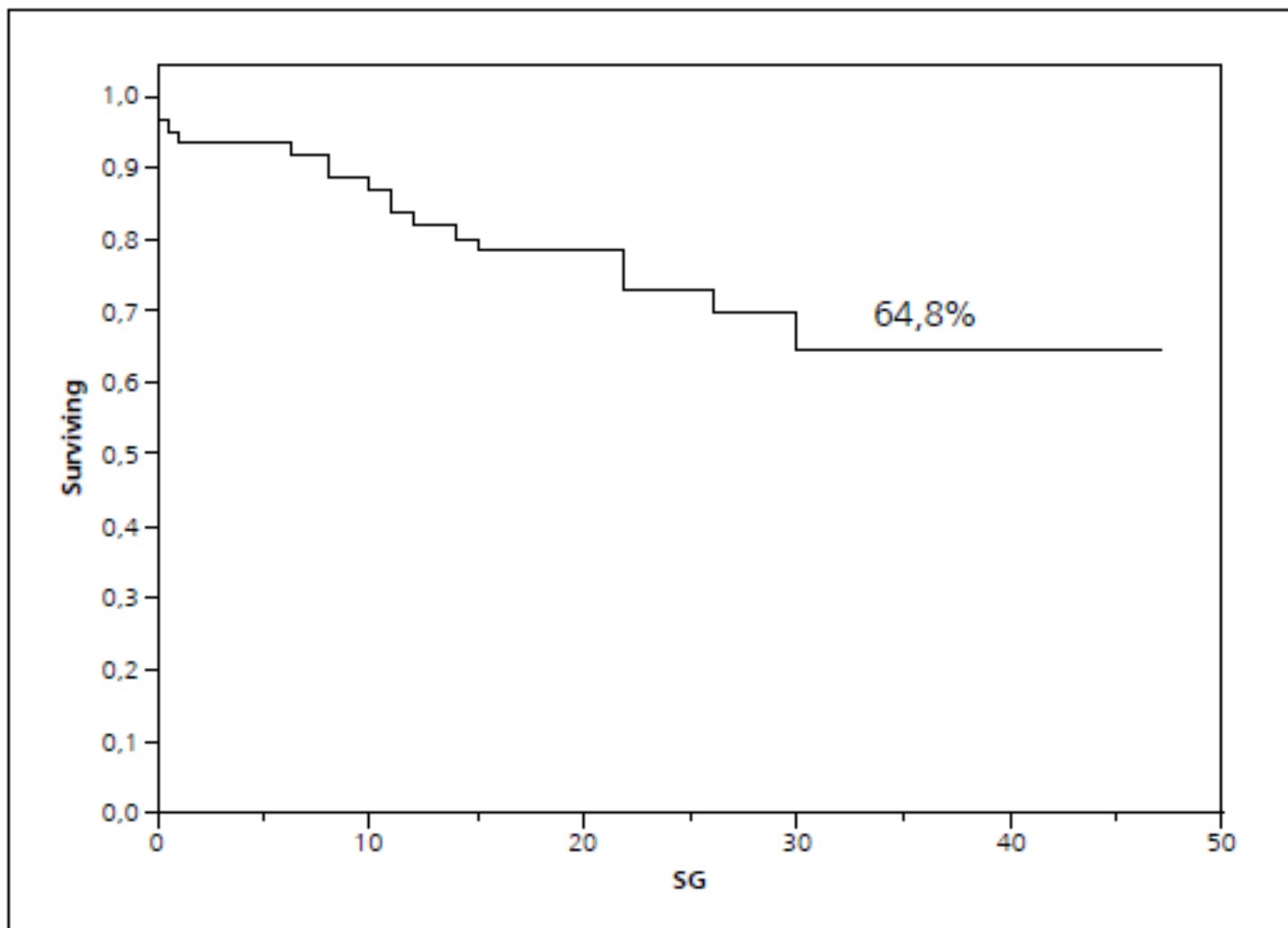
Tratamiento

- 2007 Protocolo LLA 15-30.
 - Protocolo para pacientes entre 15 y 30 años.
 - Basado en protocolo Children`s Oncology Group (COG) AALL0232
 - SLE a 5 años = 78% (pacientes pediátricos de alto riesgo).
 - Aumento de dosis de drogas no mielosupresoras, intensificación profilaxis de SNC y mantención.

Recaída

- Tasa de recaída global LLA $\approx$ 50% en adultos.
 - Variable según IF, Cy y grupos de riesgo.
 - Ej: 10% del grupo LLA Ph (+), RC breve y sobrevida muy pobre.
- Mayoría recaídas primeros 3 a 5 años desde diagnóstico.
 - Pequeño porcentaje más allá de 5 años (10 hasta 20 años).
- Recaída aislada MO pareciera tener peor pronóstico que recaída aislada extramedular o combinada.

Sobrevida global protocolo LLA 15-30, 2007 a 2010 en Chile



RESULTADOS HOSPITAL SALVADOR

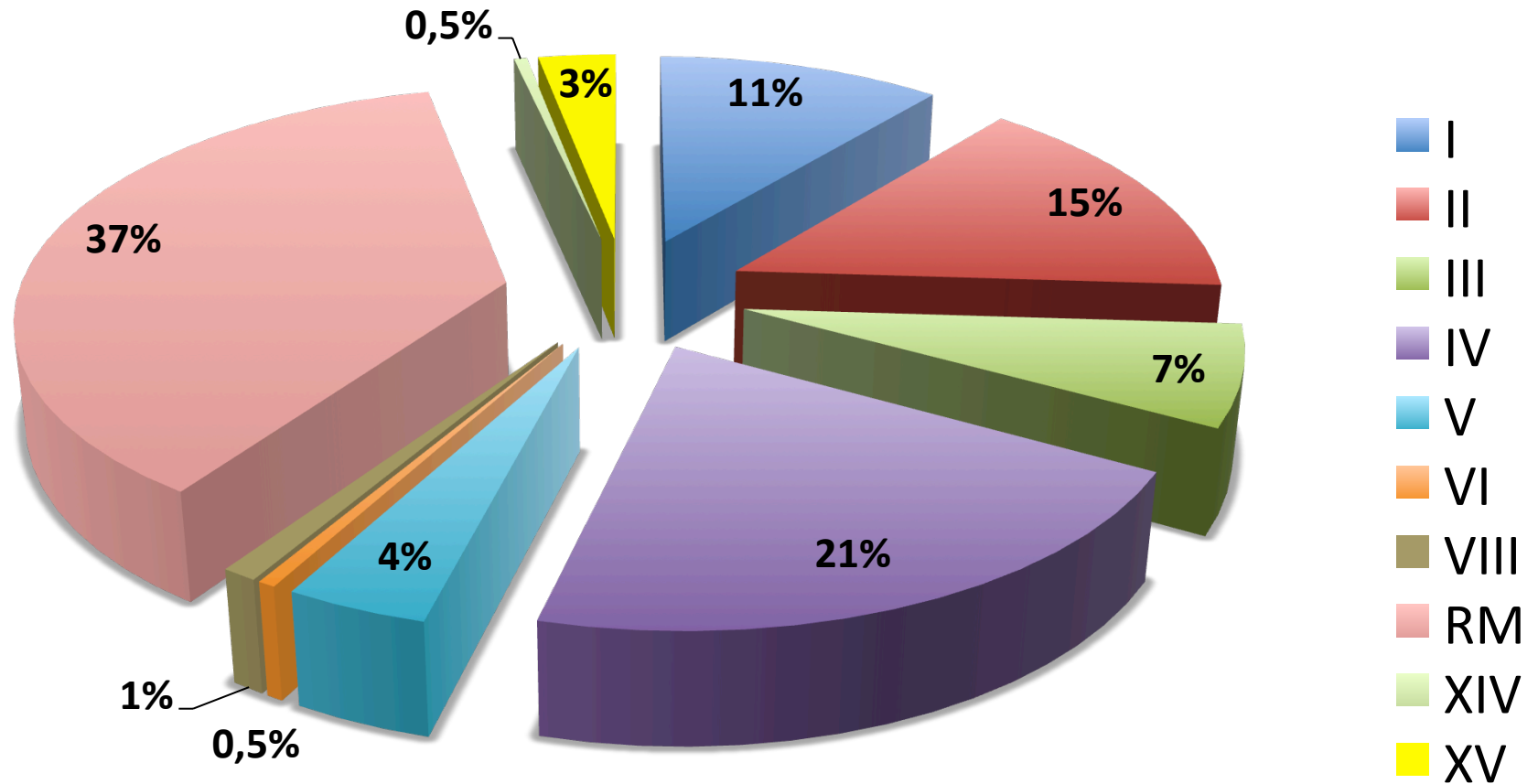
1997 a 2014

Leucemia Linfoblástica aguda

- Leucemia linfoblástica aguda: 202 pacientes.
- Leucemias B = 174 pacientes (86%)
- Leucemias T= 28 pacientes (14%)

Leucemia Linfoblástica aguda

Región de procedencia



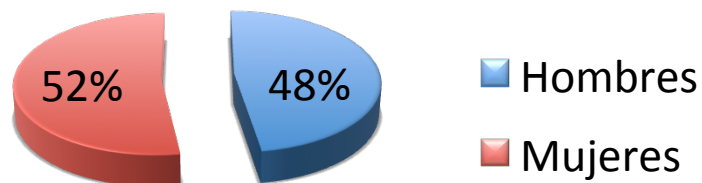
Leucemia Linfoblástica aguda

- Mediana edad = 28,5 años
 - Rango = 15 a 72 años.
- Menores de 30 años = 52%
- Distribución por sexo:
 - Mujeres 48%
 - Hombres 52%

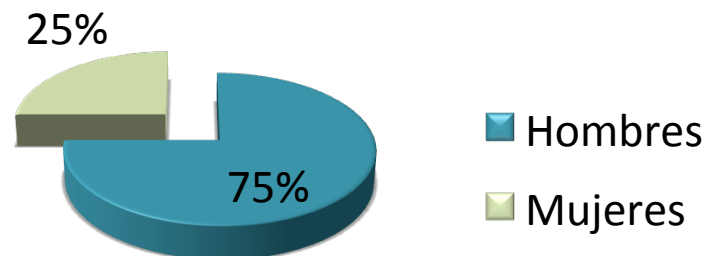
Leucemia Linfoblástica aguda

- LLA B
 - Mediana edad 30 años (15 – 65).
- LLA T.
 - Mediana edad 24 años (15 – 72).

Distribución por sexo

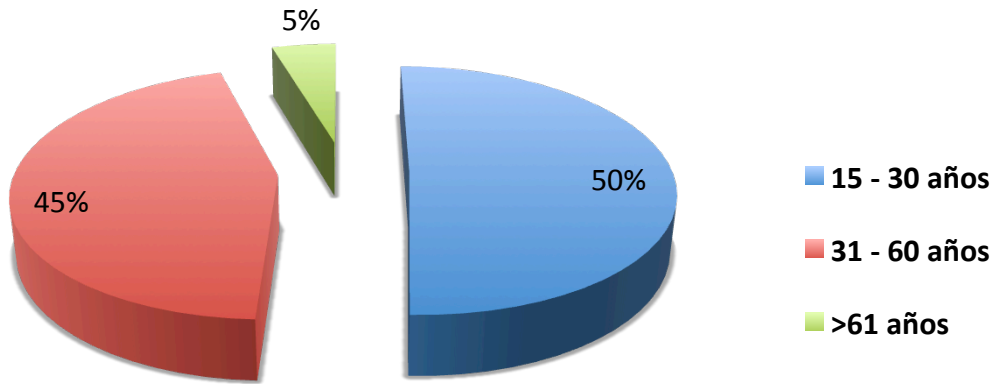


Distribución por sexo

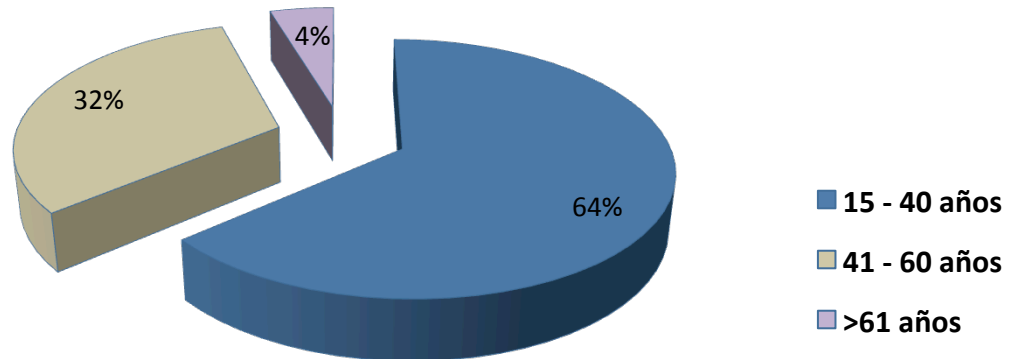


Leucemia Linfoblástica aguda B

Distribución por grupo etario

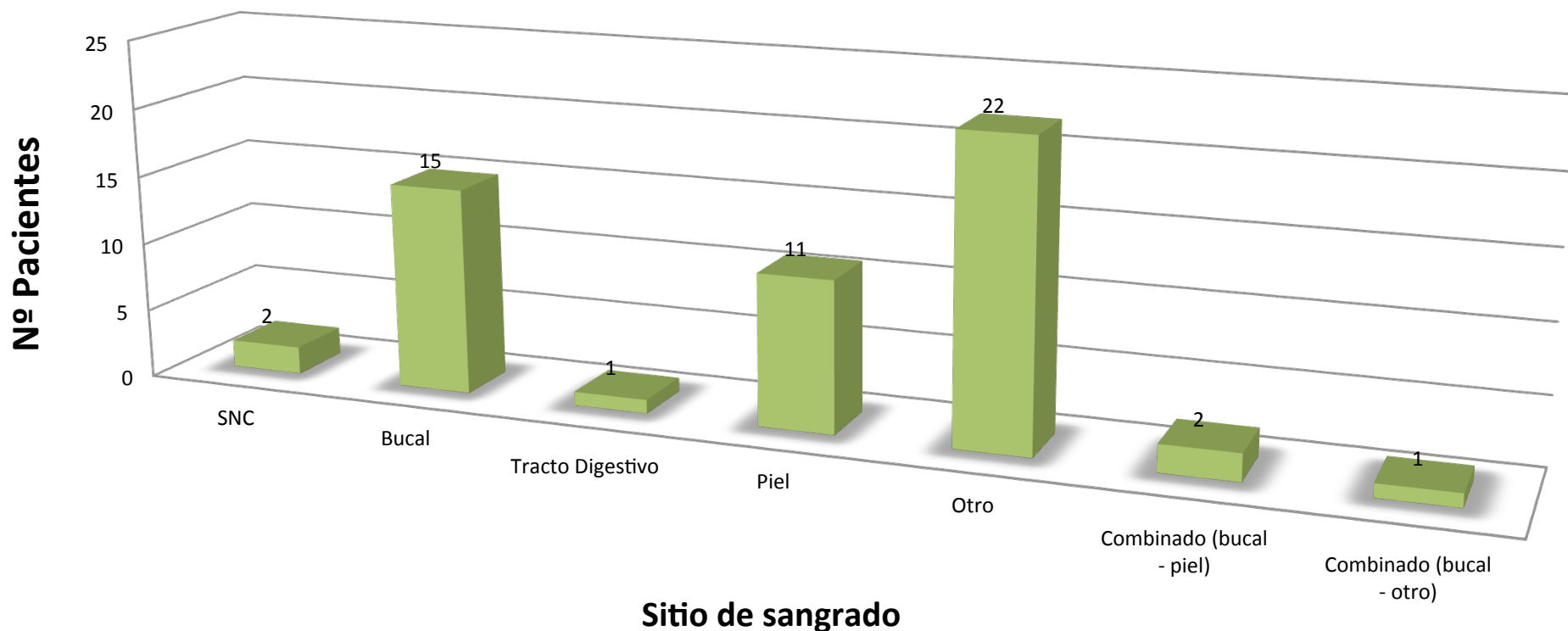


Distribución por grupo etario



Características clínicas al diagnóstico

Sangrado al diagnóstico, Leucemia Linfoblástica B, menores de 60 años



Características clínicas al diagnóstico

- Sangrado al diagnóstico, Leucemia Linfoblástica T, menores de 60 años.
- Sangrado consignado solo en 5 pacientes:
Dos pacientes sangrado bucal, 1 tracto gastrointestinal y 2 en otros sitios.

Características clínicas al diagnóstico

- Leucemia Linfoblástica B.

Adenopatías	28 %
Esplenomegalia	36 %
Hepatomegalia	25 %
Compromiso testicular	4 %
Compromiso mediastino	0 %

**Dos pacientes con compromiso óseo*

Características clínicas al diagnóstico

- Leucemia Linfoblástica T.

Adenopatías	76 %
Esplenomegalia	36 %
Hepatomegalia	28 %
Compromiso testicular	4 %
Compromiso mediastino	48 %

Características clínicas al diagnóstico

- Compromiso SNC:
 - 4 pacientes (2 LLA común y 2 LLA T)
 - Sin datos en 14 pacientes.

Laboratorio

Leucemia Linfoblástica aguda B

Recuento leucocitos X 10 ⁹ /L	%
< 29.9	57
> 30	40
Sin datos	3

Mediana 11500 x mm³

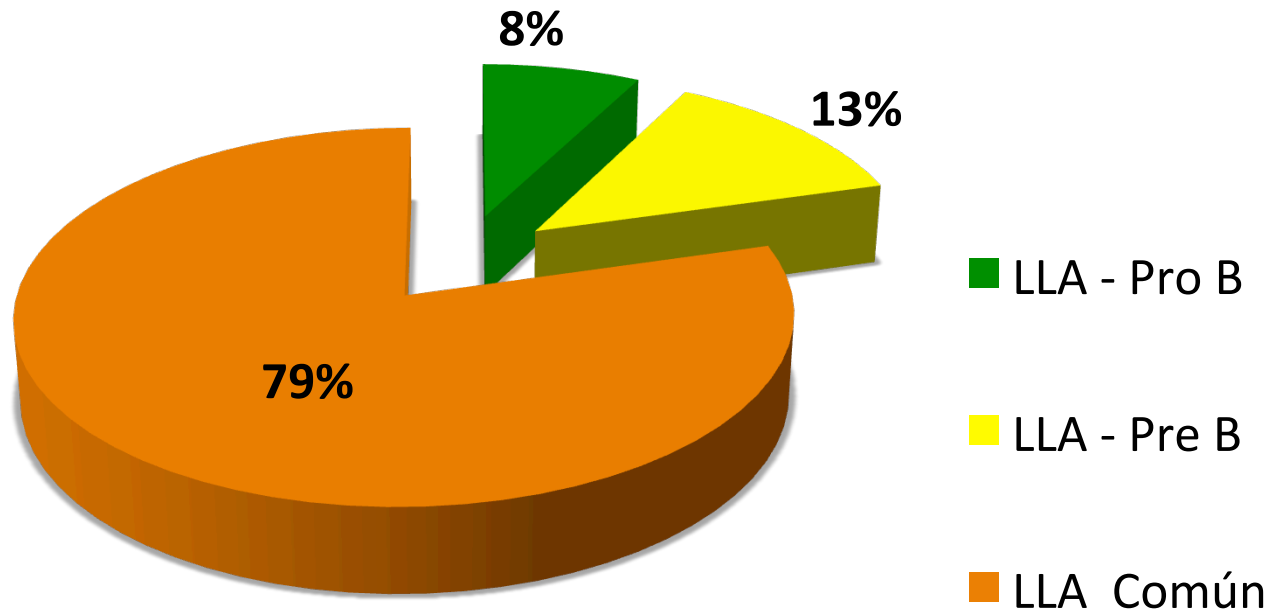
Leucemia Linfoblástica aguda T

Recuento leucocitos X 10 ⁹ /L	%
< 99	75
> 100	25
Sin datos	0

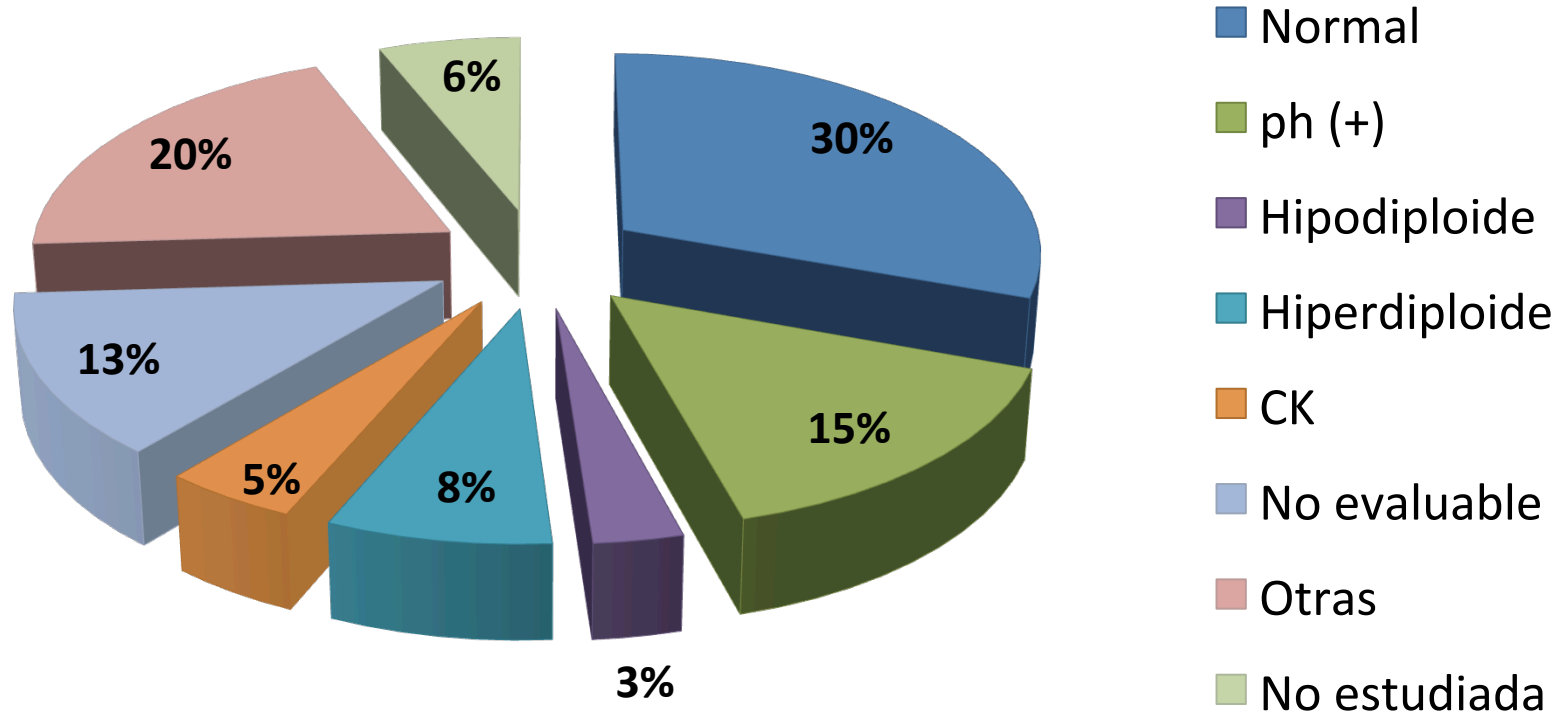
Mediana 22200 x mm³

Leucemia linfoblástica aguda B

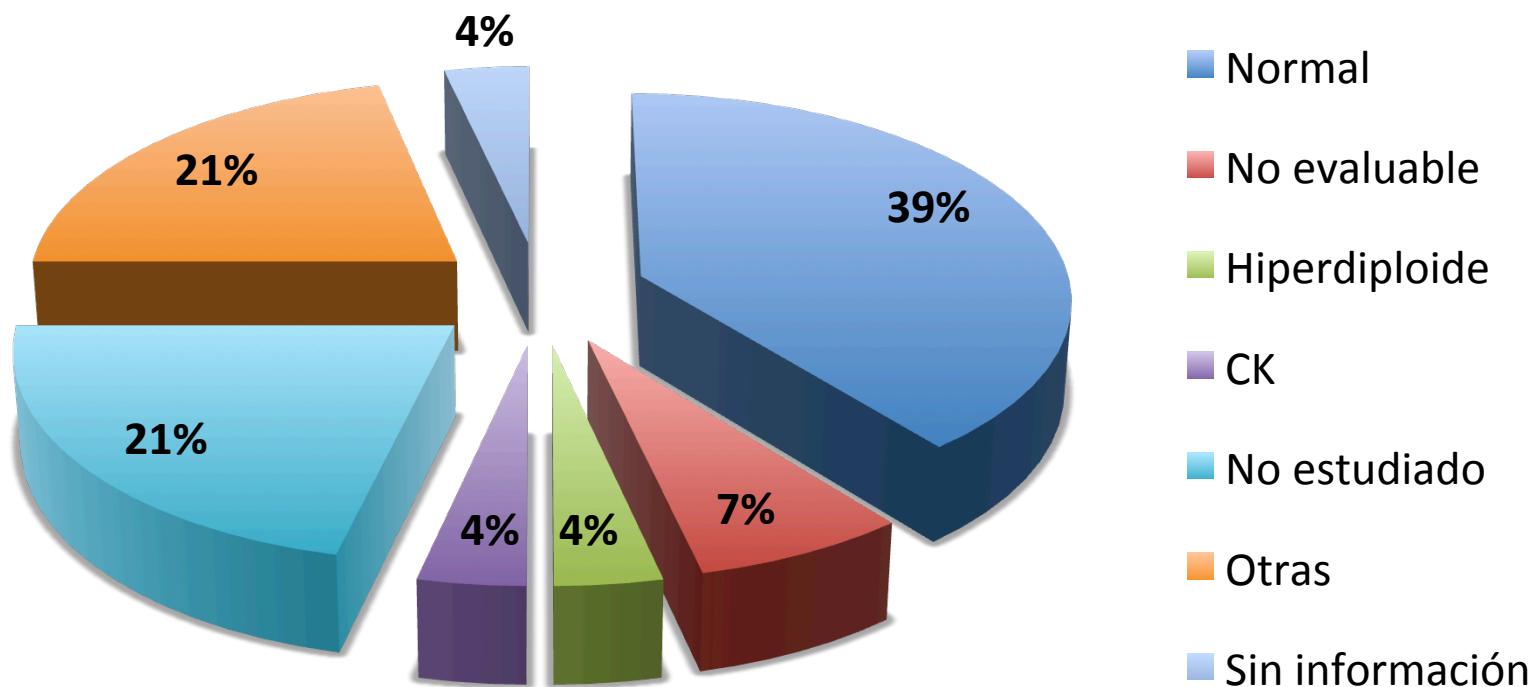
Inmunofenotipo



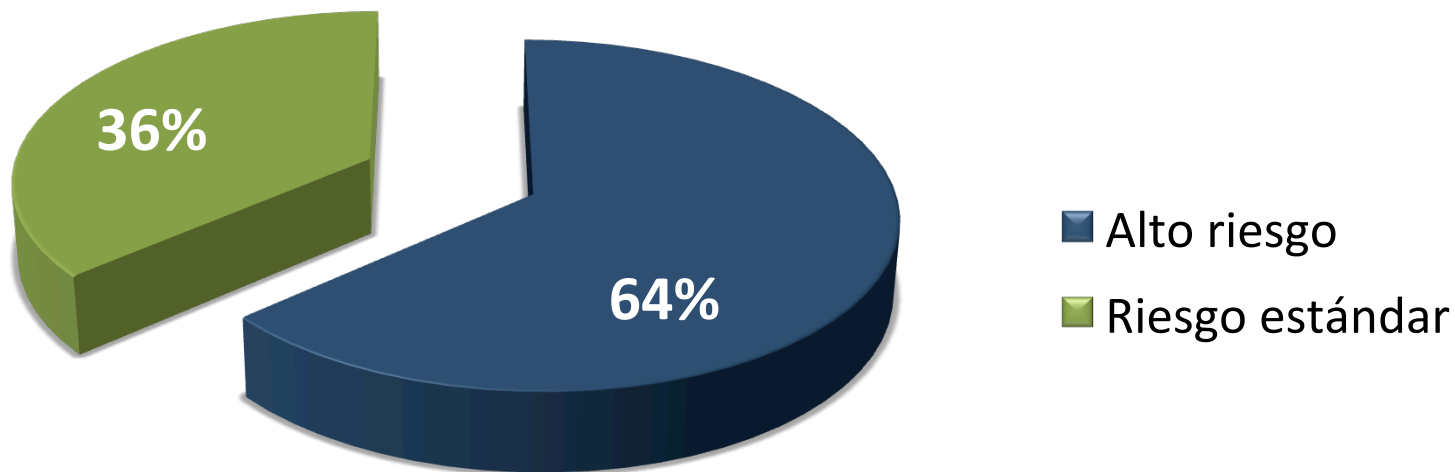
Citogenética Leucemia linfoblástica aguda B



Citogenética Leucemia linfoblástica aguda T

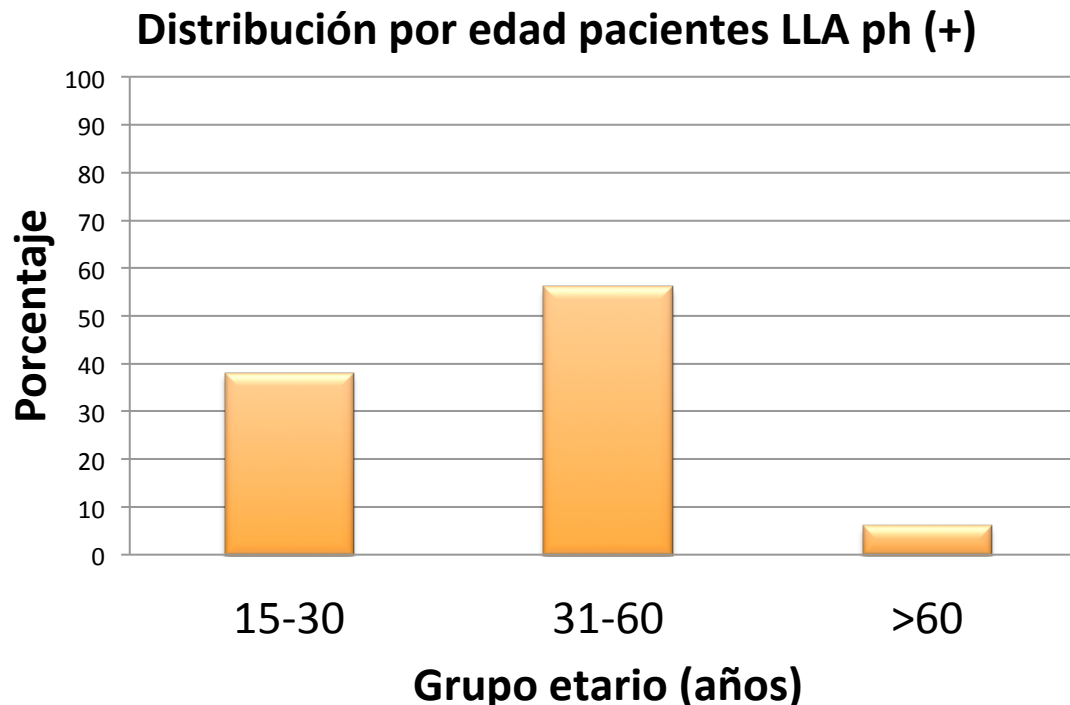


Clasificación de riesgo Leucemia Linfoblástica aguda B Ph (-)



Leucemia Linfoblástica aguda Philadelphia (+)

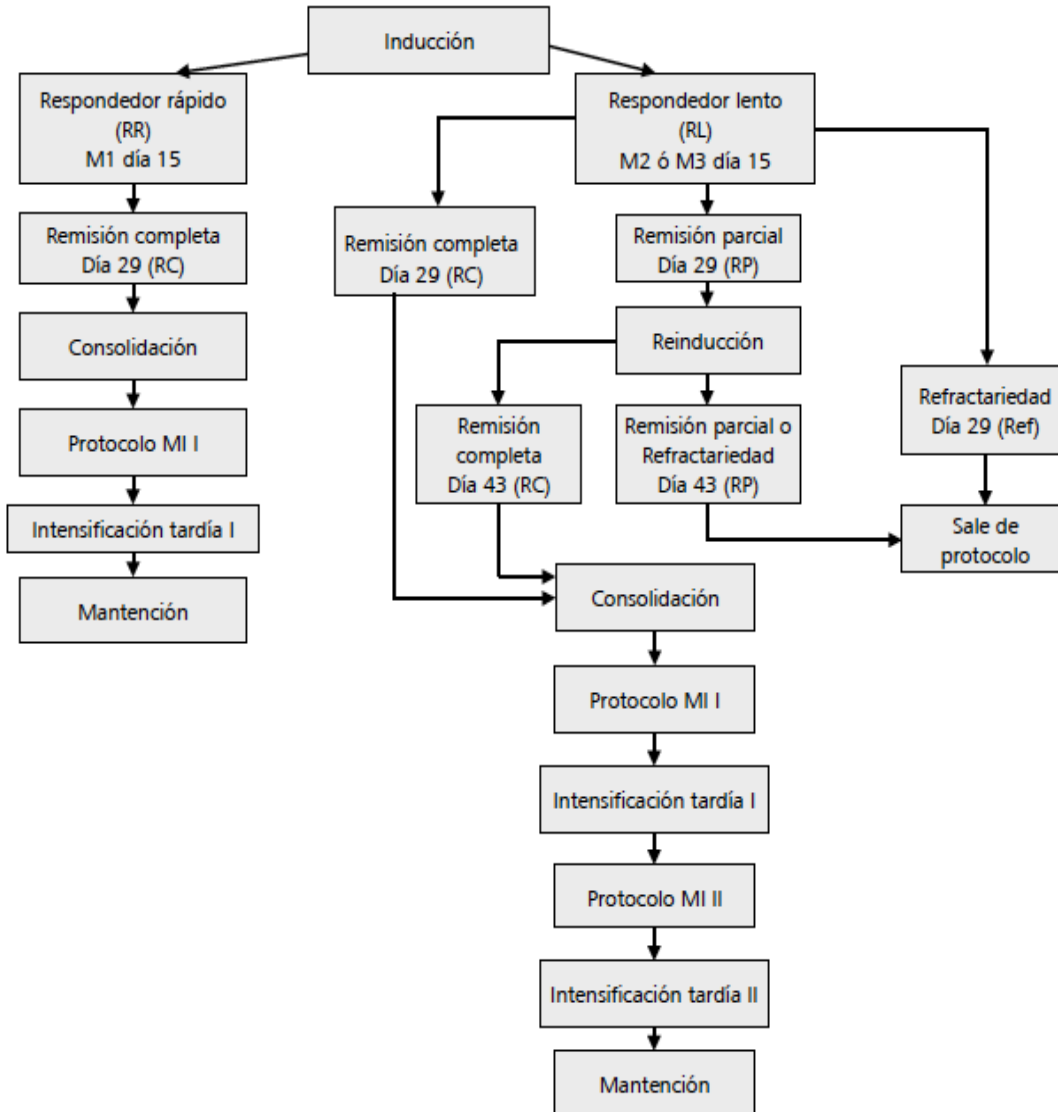
- 16 pacientes.
- Mediana edad ➡ 38,5 años (15 a 63 años).



Tratamiento

LLA 15-30

Plan de tratamiento



BFM modificado

Protocolo I Fase 1 (Inducción, días 1 al 29)

-Evaluación de respuesta a corticoides el día 8 de la quimioterapia de inducción

-Evaluación de respuesta a la inducción en el día 29 de la quimioterapia

Protocolo I Fase 2

Protocolo M

Protocolo II Fase 1

Protocolo II Fase 2

Mantención (24 meses)

Tratamiento LLA 15 -30

Respuesta a prednisona día 8	%
BRC	78
MRC	6
No evaluado por mortalidad precoz	4
No evaluado	12

Respuesta a tratamiento	%
Remisión completa	96
Remisión parcial	0
Fracaso	0
Mortalidad precoz	4

Tratamiento Leucemia linfoblástica aguda T

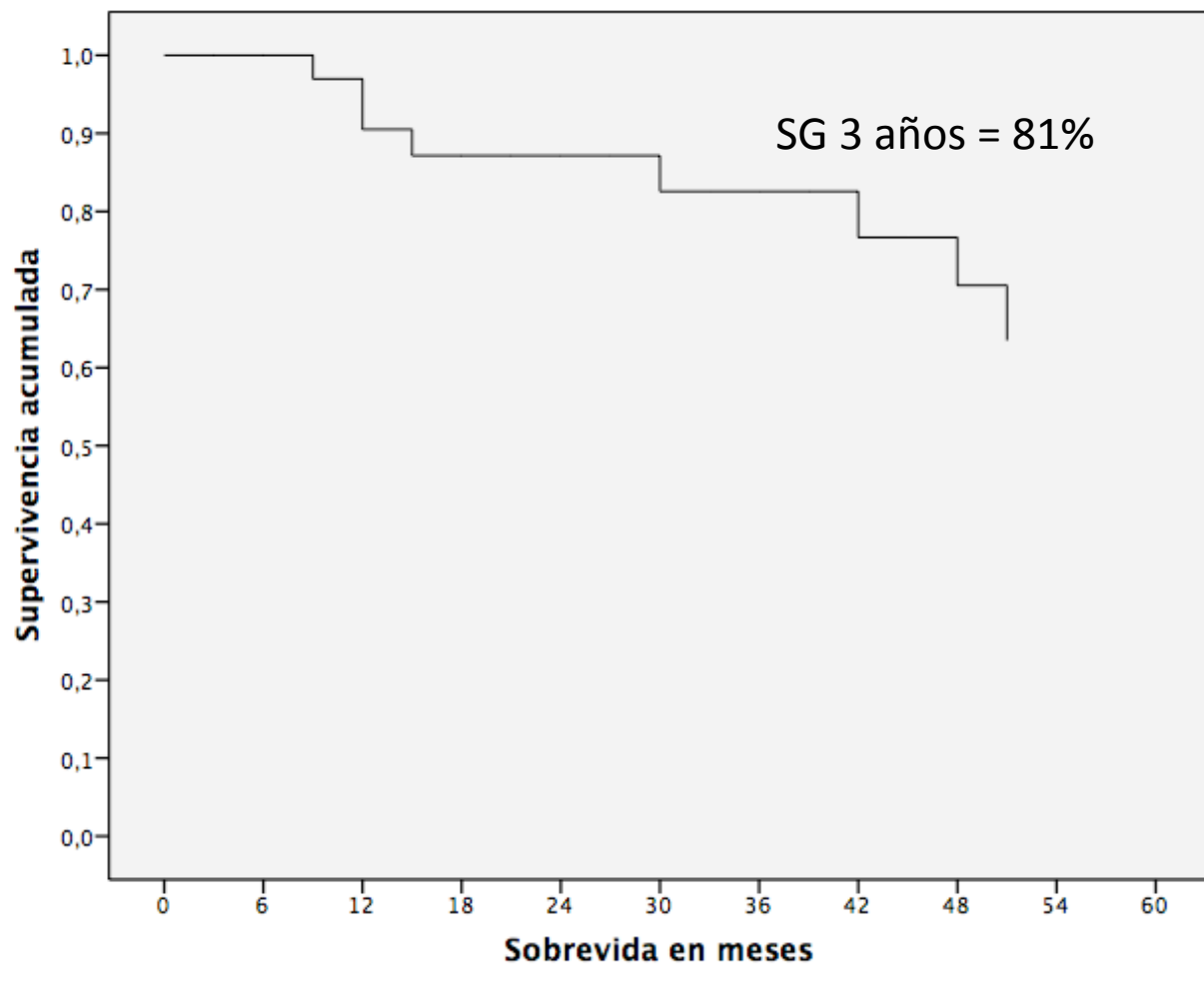
- Remisión completa = 19 pacientes (67%)
- Recaída: Mayoría medular aislada, 1 paciente SNC, 1 paciente combinada.
- Cuatro pacientes vivos.
 - Resto fallecidos por leucemia.

Recaídas

- Recaídas Pacientes LLA 15 – 30:

MO	3
SNC	1
Combinada	0

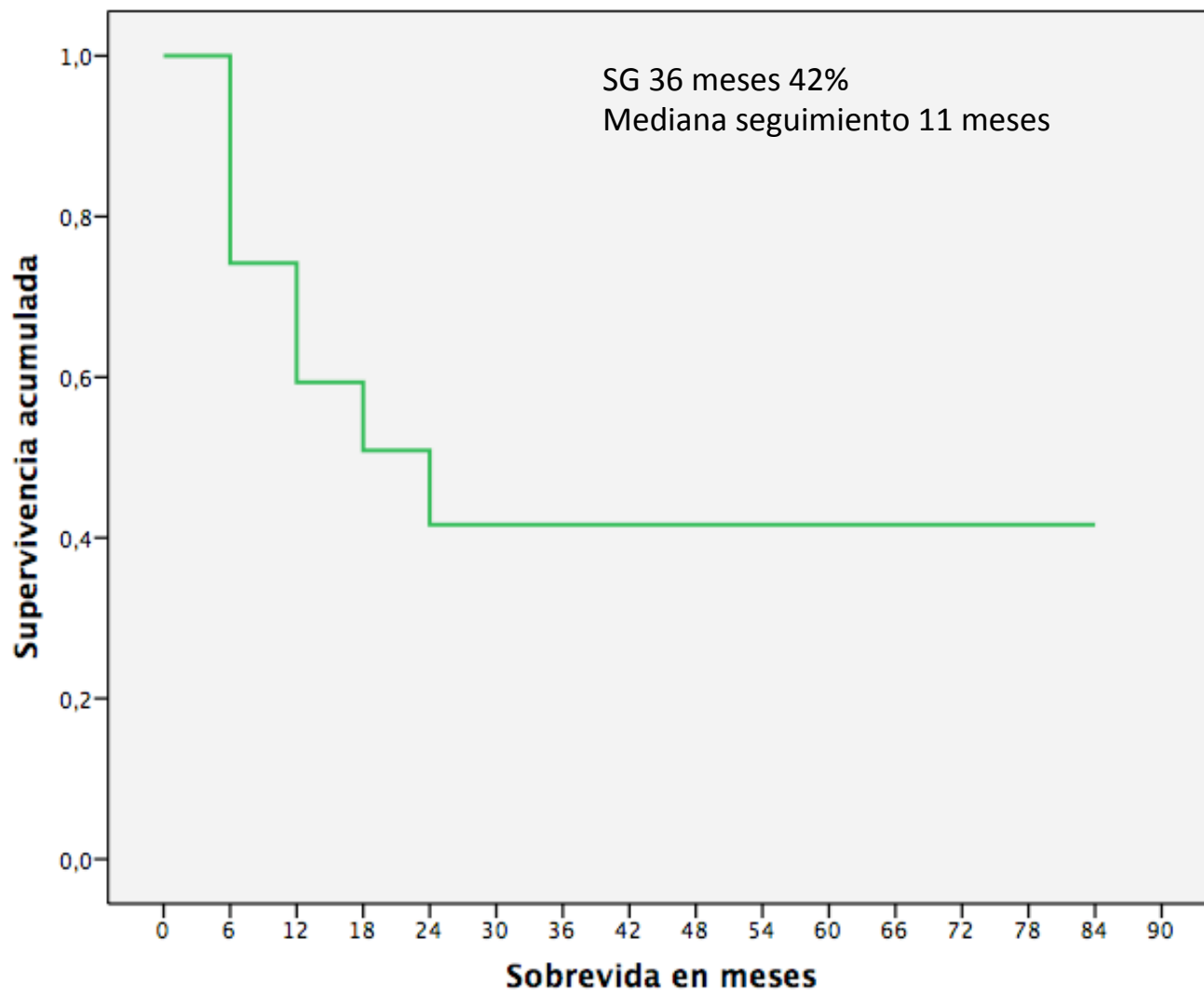
Sobrevida global protocolo 15-30



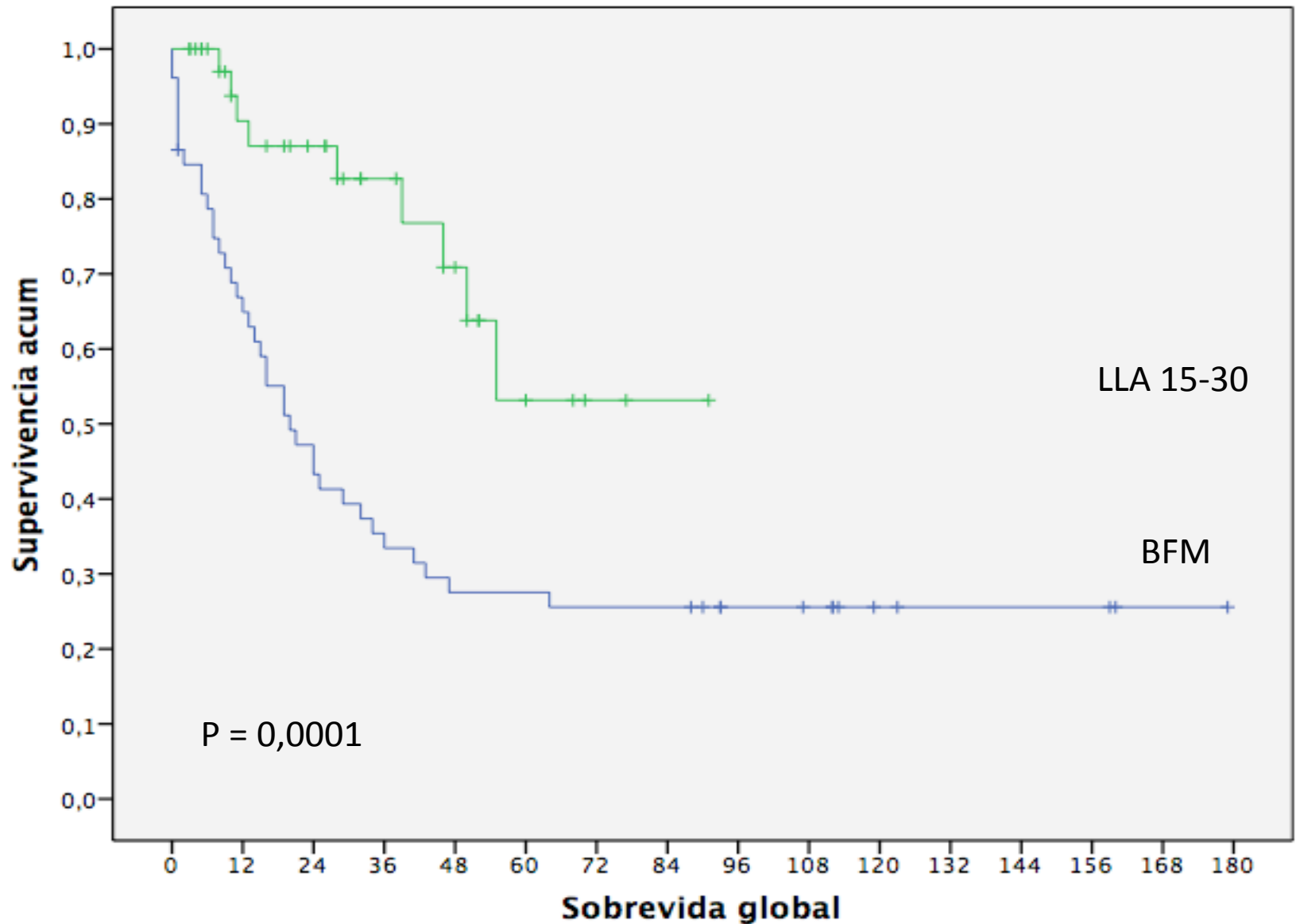
n = 39

Mediana seguimiento = 28 meses

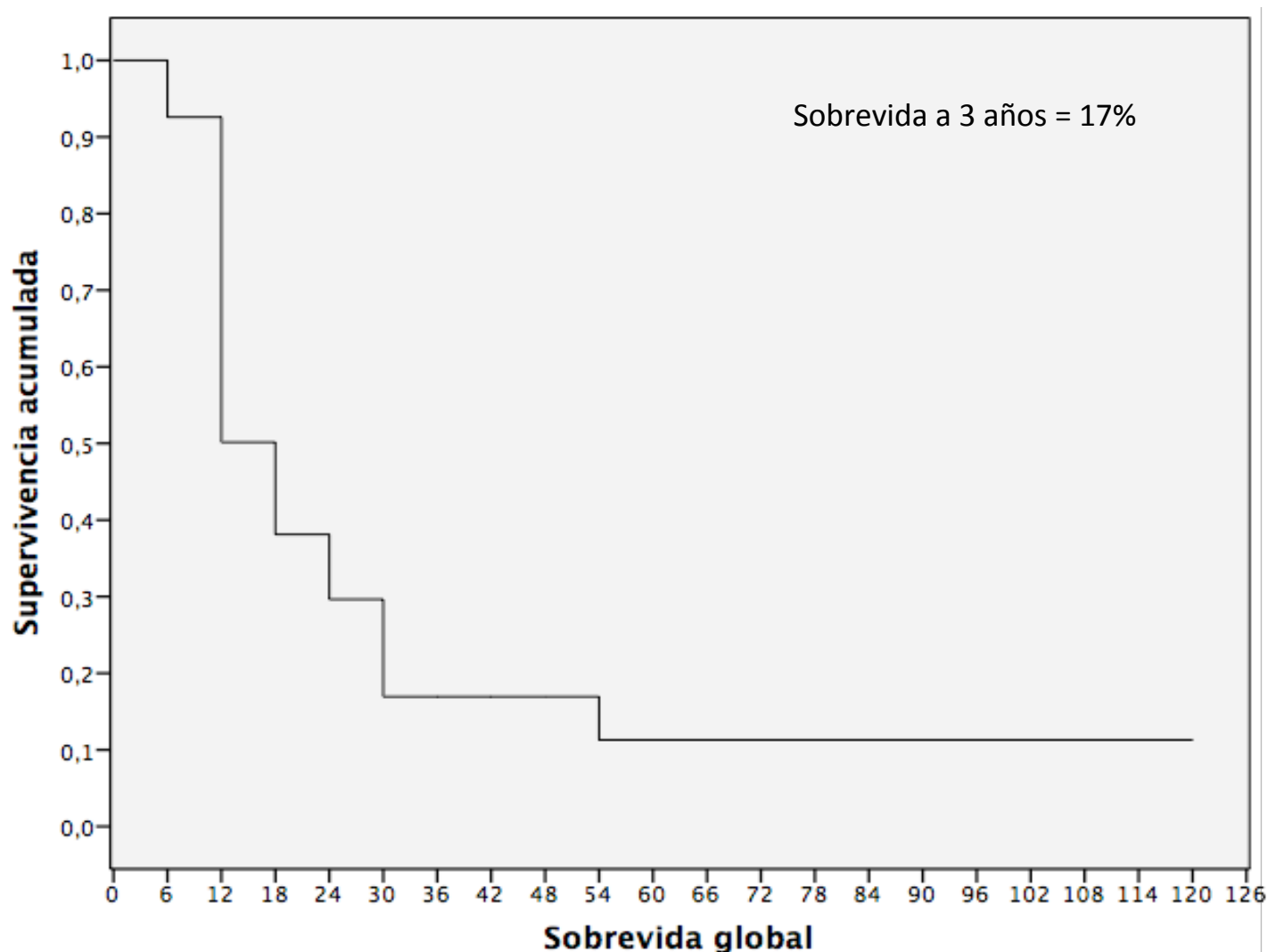
Sobrevida global LLA Ph (+)



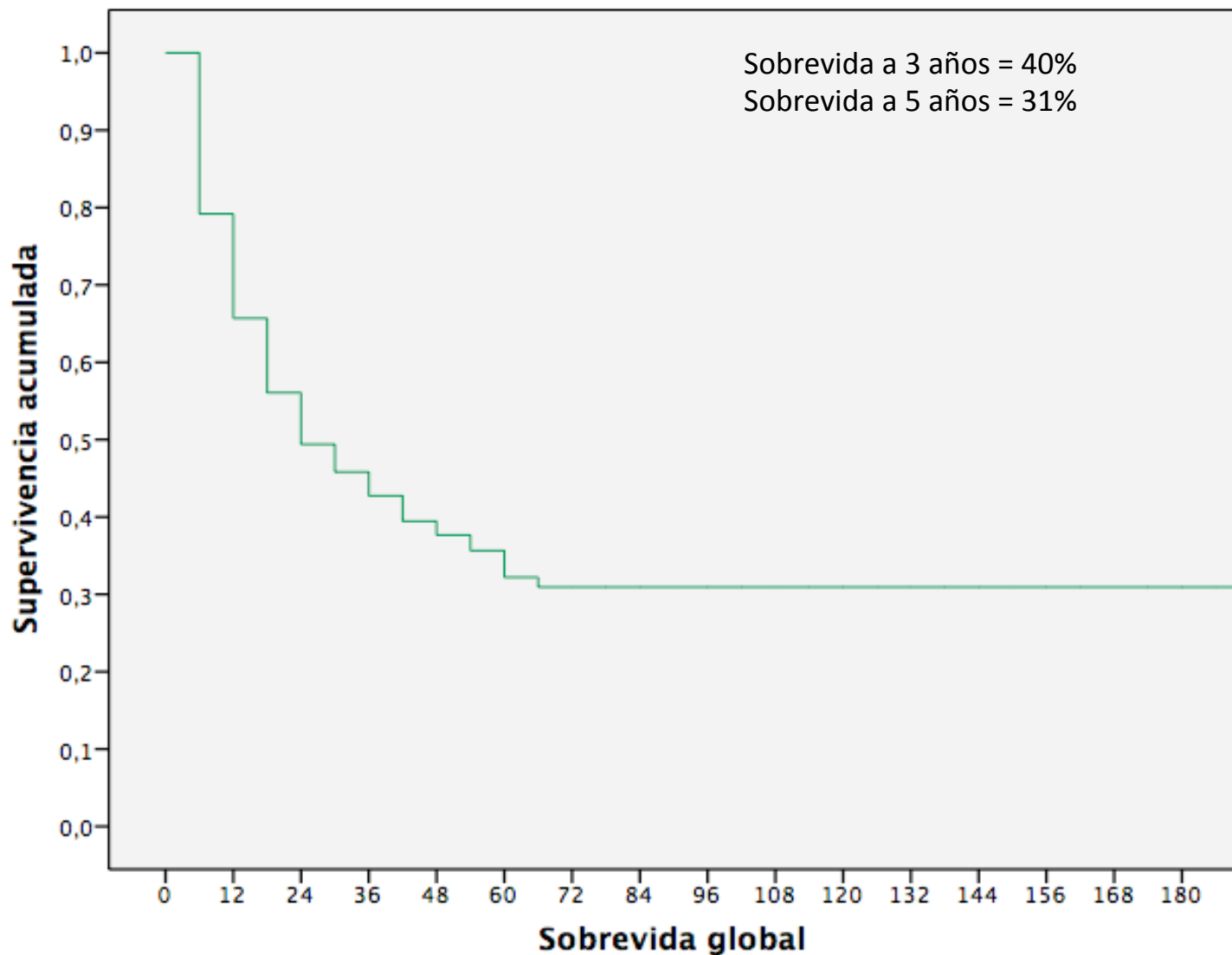
Sobrevida global protocolo LLA 15-30, comparación histórica con protocolo PANDA anterior



Sobrevida global LLA T Hospital Salvador



Sobrevida global LLA Hospital Salvador



Gracias