

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO
CLASIFICACIÓN
BASES DEL TRATAMIENTO

DR: GUSTAVO CEA SANHUEZA.
HCRV-UACH.

INCIDENCIA DE CÁNCER

- 120 a 150 casos por millón de niños < 15 años por año.
- Cada año se producirá 1 caso nuevo de cáncer infantil por cada 7000 niños < de 15 años.
- La posibilidad de curar → SLE a 5 años → 70 a 75%.

TIPOS DE CANCER INFANTIL

■ Leucemias.	30%
■ Tumores del SNC.	20%
■ Linfomas.	13%
■ Neuroblastoma.	8%
■ Tumor de Wilms.	6%

TIPOS DE LEUCEMIA INFANTIL

■ LLA 80% - 85%

■ LMA 15% - 20%

■ LMC 3% - 4%

■ LMMJ < 1%

DIAGNÓSTICO LLA

- “*Presencia simultanea*” de síntomas y signos de:
 - Síndrome anémico.
 - Síndrome febril.
 - Síndrome purpúrico.
 - Síndrome infiltrativo
- Hemograma con compromiso de las 3 series.
- Mielograma con infiltración > 25% por linfoblastos.

Examen	Resultado	Unidades	Valor de Referencia
HEMATOLOGIA GENERAL			
HEMOGRAMA			
Recuento de Eritrocitos	*	3.47	x 10 ⁶ /ul [3.90 - 5.70]
Hemoglobina	*	9.7	g/dl. [11.5 - 17.2]
Hematocrito	*	29.8	% [35.0 - 52.0]
MCV		85.9	Fl. [82.2 - 98.0]
MCH		28.0	Pg. [27.0 - 32.0]
MCHC		32.6	g/dl. [32.0 - 36.0]
Anisocitosis		++	
Hipocromia		++	
Recuento de Leucocitos		8.97	x 10 ³ /ul [4.0 - 10.0]
Basofilos		0.0	% [0 - 2.0]
Eosinofilos		1.0	% [0.5 - 6.0]
Blastos		32	
Baciliformes		0.0	%
Neutrofilos (Segmentados)	*	0.0	% [40.0 - 69.0]
Linfocitos	*	65.0	% [20.0 - 50.0]
Monocitos	*	2.0	% [2.5 - 10.0]
Recuento Abs. de Basofilos		0.0	x 10 ³ /ul [.0 - 0.2]
Recuento Abs. de Eosinofil		0.1	x 10 ³ /ul [.0 - 0.7]
Recuento Abs de Neutrofilos	*	0.0	x 10 ³ /ul [1.4 - 7.5]
Recuento Abs. de Linfocitos	*	5.8	x 10 ³ /ul [1.2 - 3.4]
Recuento Abs. de Monocitos		0.2	x 10 ³ /ul [.0 - 0.7]
Recuento de Plaquetas	*	24	x 10 ³ /ul [150 - 400]
MPV		9.0	Fl. [7.0 - 11.0]
Caracteristicas Plaquetas :		Disminuidas +++	
VHS	*	60	mm./Hora [0 - 10]
Reticulocitos		0.9	% [0.5 - 1.5]
Reticulocitos Corregido		0.6	% [0.5 - 1.5]
NOTA :			
Frotis revisado al microscopio por T.M. Soledad Rybertt			

TABLE 19.6**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES
AT DIAGNOSIS IN CHILDREN WITH ACUTE
LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA**

Clinical and Laboratory Features	Percentage of Patients
Symptoms and Physical Findings	
Fever	61
Bleeding (e.g., petechiae or purpura)	48
Bone pain	23
Lymphadenopathy	50
Splenomegaly	63
Hepatosplenomegaly	68
Laboratory Features	
Leukocyte count (mm ³)	
<10,000	53
10,000–49,000	30
>50,000	17
Hemoglobin (g/dL)	
<7.0	43
7.0–11.0	45
>11.0	12
Platelet count (mm ³)	
<20,000	28
20,000–99,000	47
>100,000	25
Lymphoblast morphology	
L1	84
L2	15
L3	1

DISTRIBUCIÓN ETARIA

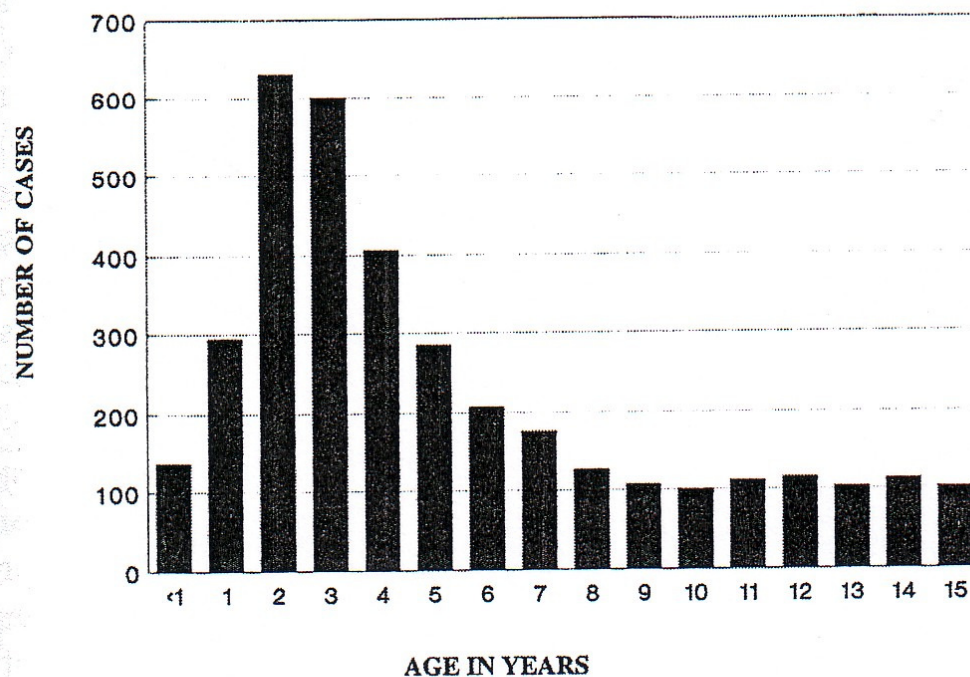


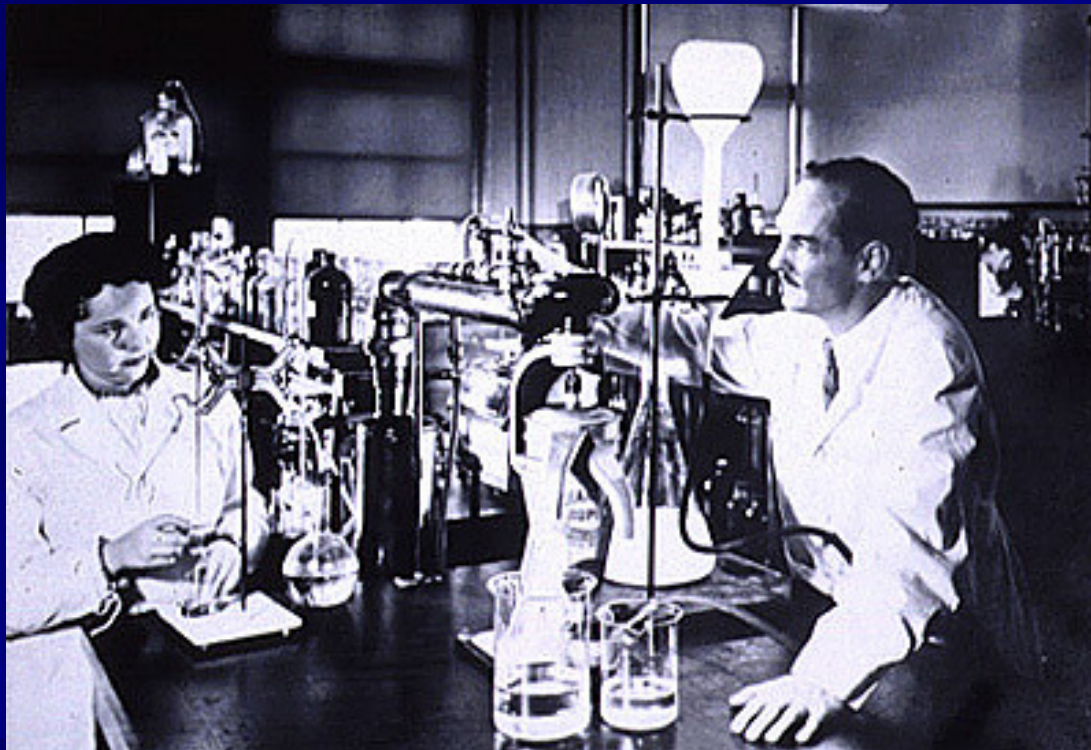
Figure 19.2 Age distribution of 3,620 children with acute lymphoblastic leukemia. (Data from the Children's Cancer Group, courtesy of H. Sather.)

EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO EN EL TIEMPO

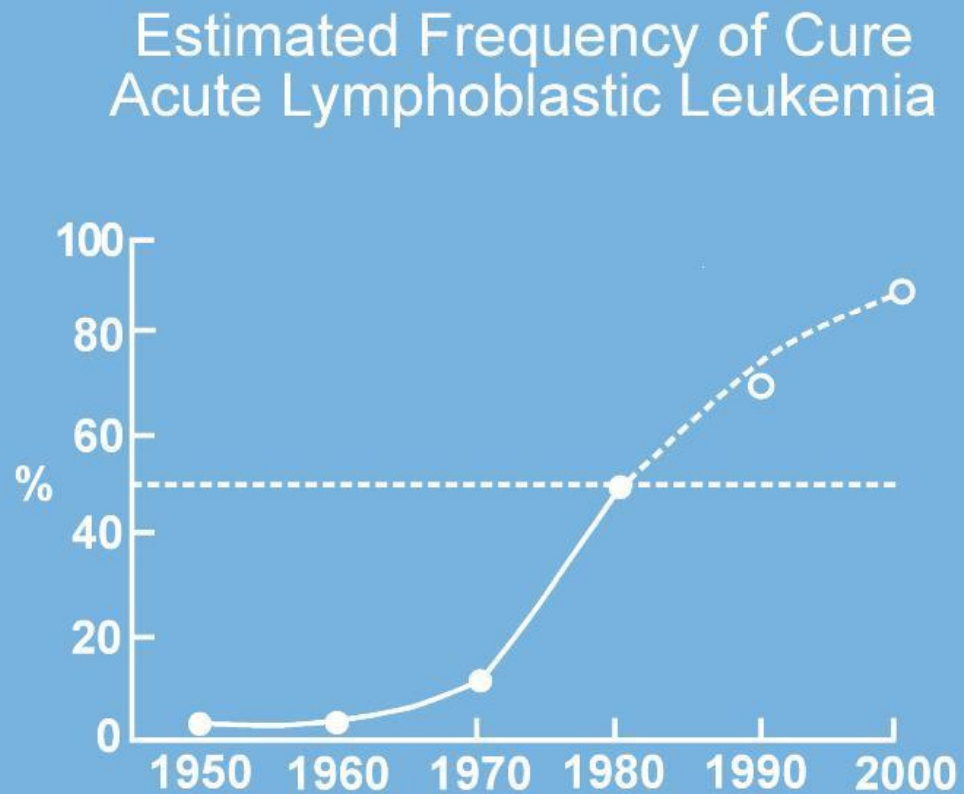
DR. Sidney Farber 1948



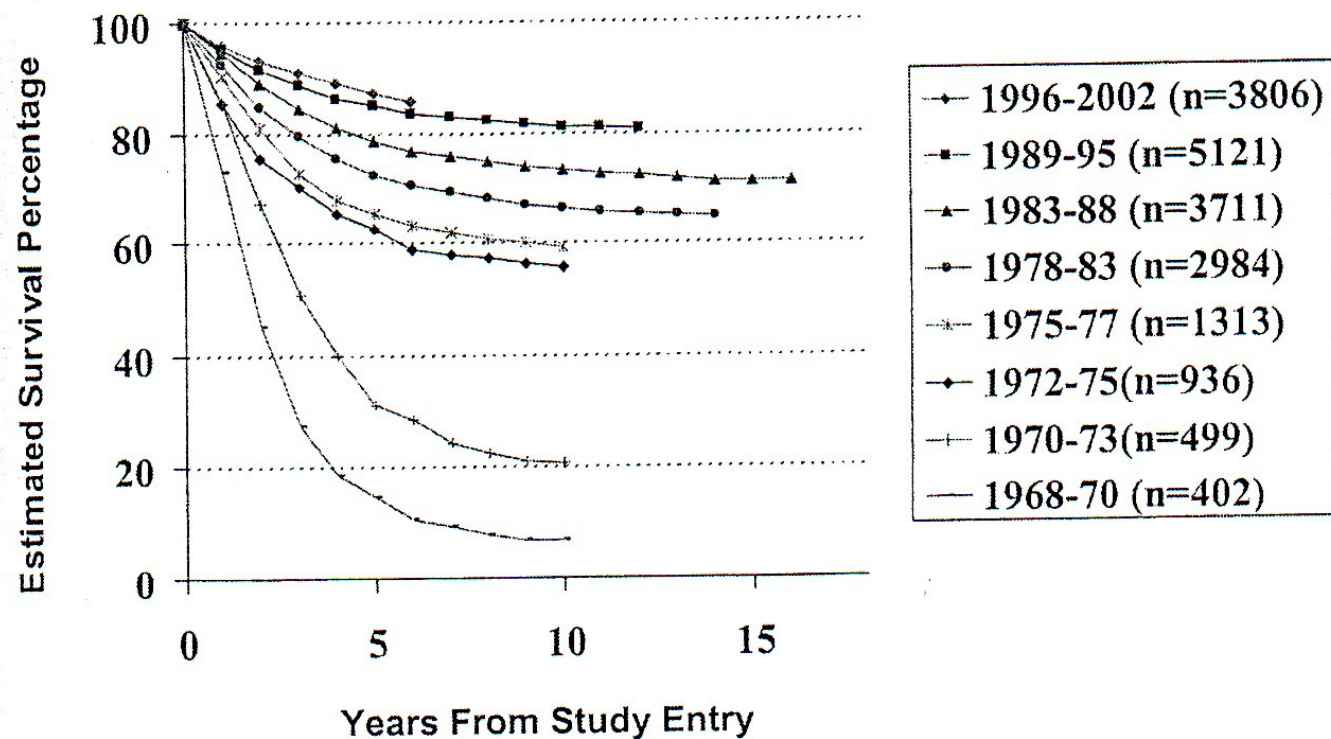
Gertrude Elion y George Hitchings 1950



EVOLUCIÓN DEL PRONOSTICO



PROTOCOLOS CCG 1968 al 2002



GRUPOS COLABORATIVOS

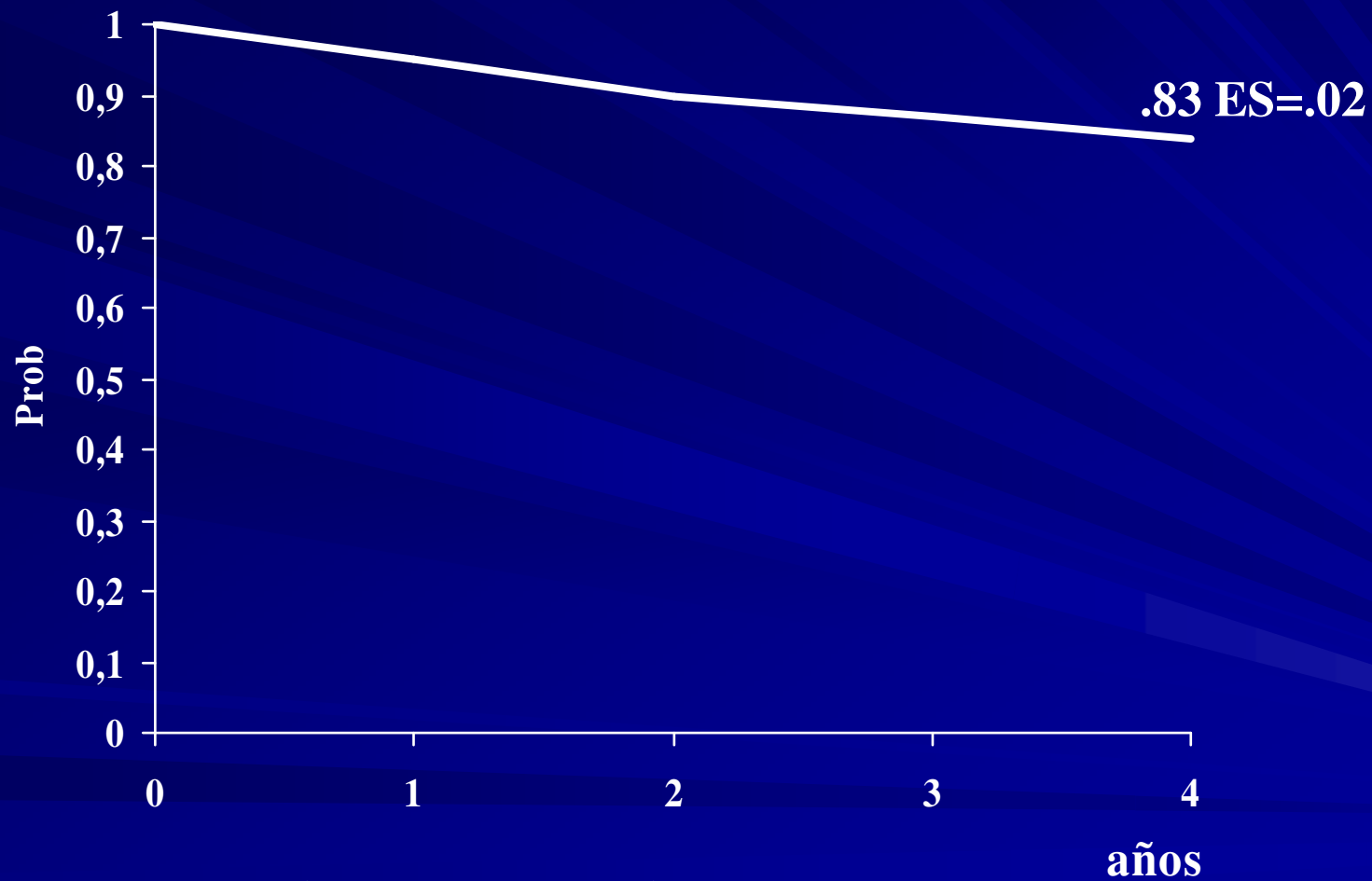
Table 1. Overall Treatment Results for Childhood ALL on Selected Clinical Trials Reported in the Literature

Trial (country)	Years	No. of Patients	Event-Free Survival at 5 Years	Reference
AIEOP-ALL 95 (Italy)	1995-2000	1,744	76 ± 1%	7
ALL-BFM 95 (Germany, Austria, Switzerland)	1995-2000	2,169	80 ± 1%	8
CCG series (USA)	1989-1995	5,121	75 ± 1%	9
COALL-92 (Germany)	1992-1997	538	77 ± 2%	10
DCLSG ALL VIII (The Netherlands)	1991-1996	467	73 ± 2%	11
DFCI 95-01 (USA)	1996-2000	491	82 ± 2%	12
EORTC CLG 58881 (France, Belgium, Portugal)	1989-1998	2,065	71 ± 1%	13
NOPHO ALL92 (Denmark, Finland, Iceland, Norway, Sweden)	1992-1998	1,143	78 ± 1%	14
SJCRH XIII B (USA)	1994-1998	247	81 ± 3%	15
TCCSG L99-15 (Japan)	1999-2003	754	80 ± 2% (at 4 years)	16
UK MRC ALL97 and ALL97/99 (United Kingdom)	1997-1999	997	74 ± 1%	17
	1999-2002	938	81 ± 2%	

M. Schrappe, Seminars in Hematology, vol 46, January 2009.

LLA PINDA 2002. SLE (4años)

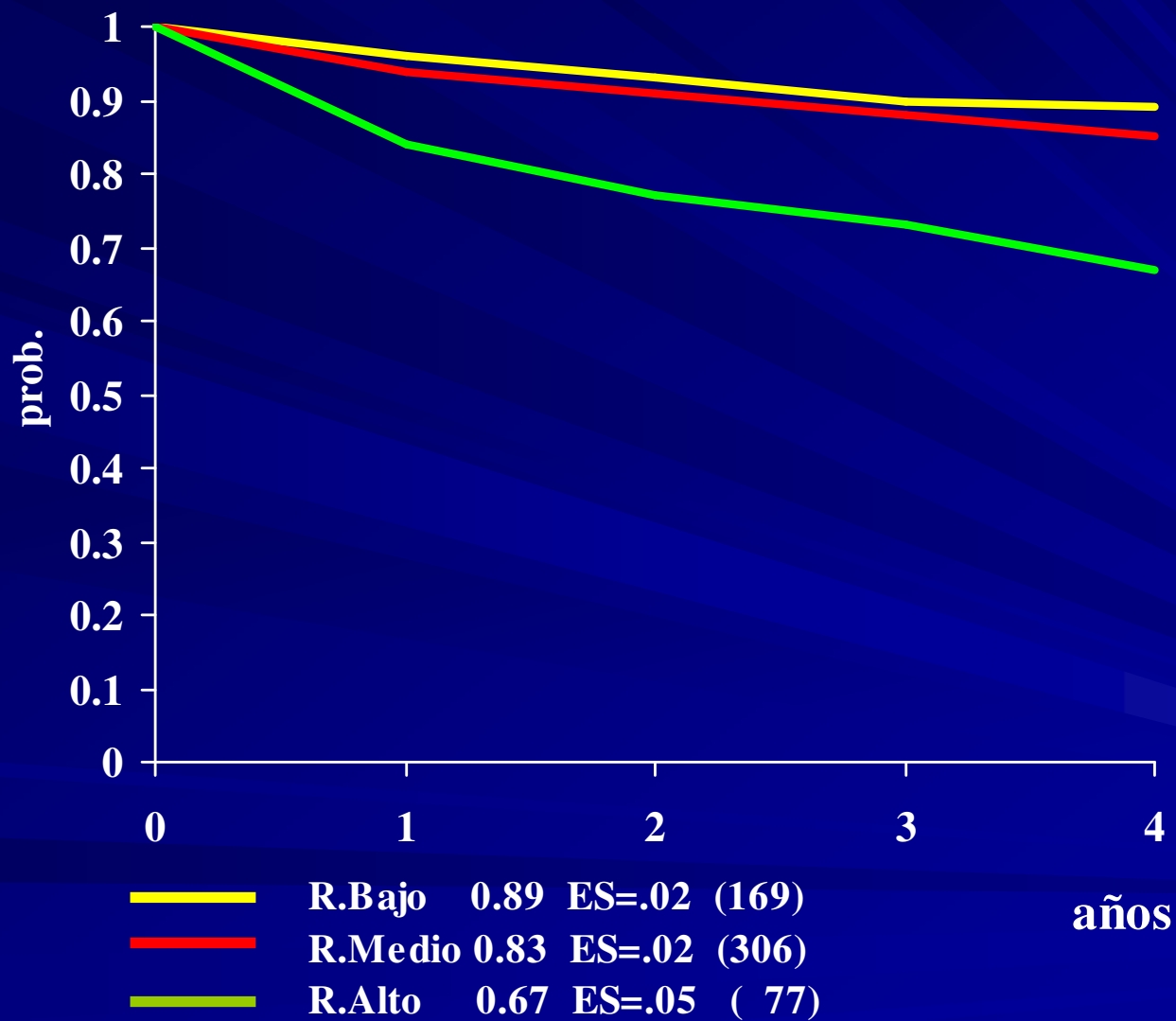
mediana obs 31m



Total (552, 96 eventos)

LLA PINDA 2002. SLE por grupos de riesgo

n= 552



CLASIFICACIÓN

CLASIFICACIÓN FAB

- **L1** Población homogénea . Células pequeñas, escaso citoplasma, núcleo de cromatina fina, escasos nucléolos.
- **L2** Población heterogénea tanto en tamaño como forma del núcleo. Células con más citoplasma. Nucléolos 1 o más, prominentes.
- **L3** Población homogénea. Células grandes. Nucléolos prominentes. Citoplasma basófilo con vacuolas.

CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

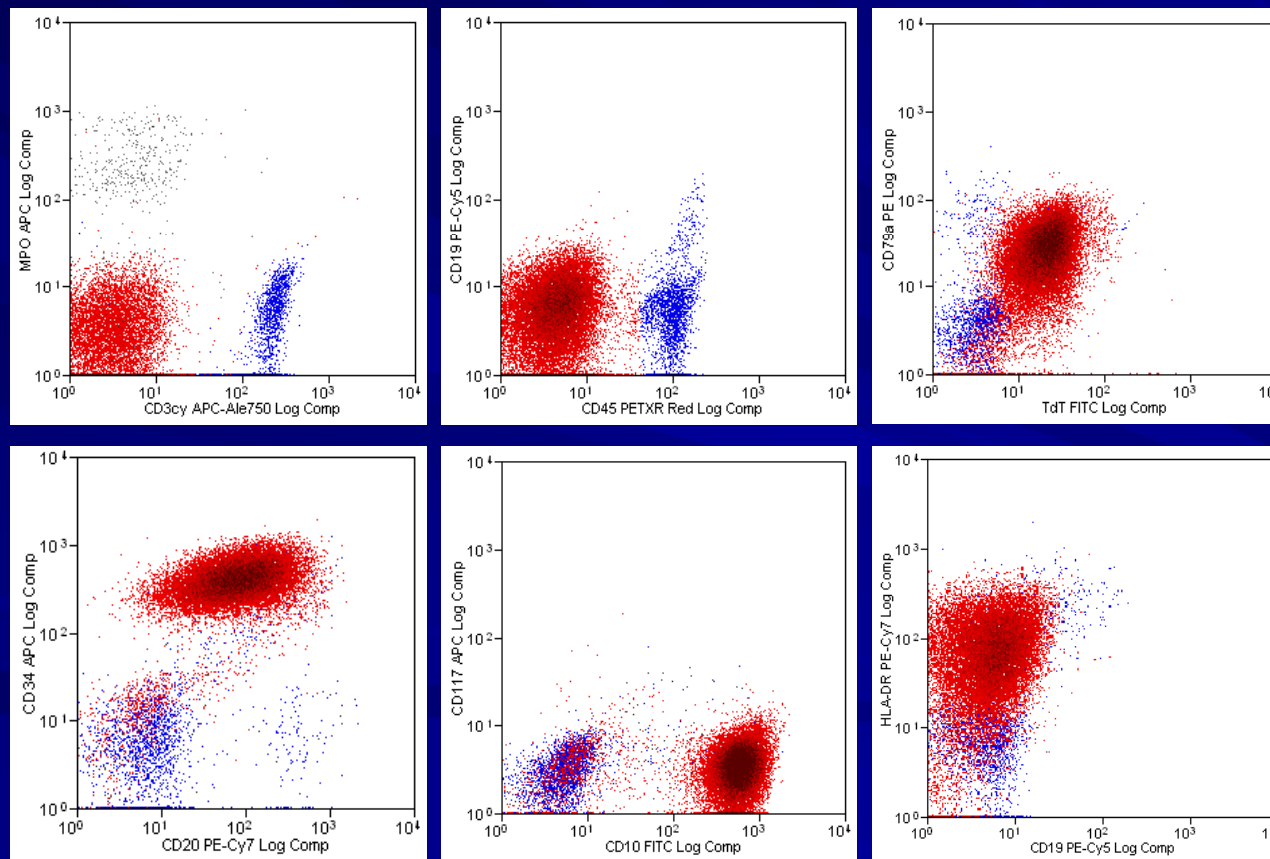
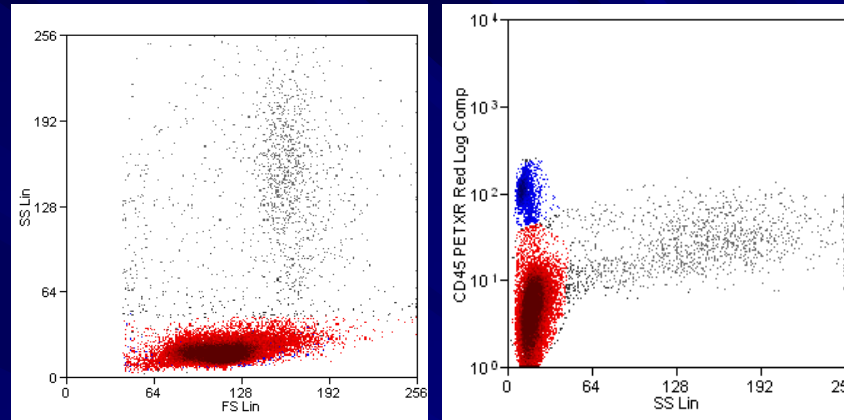
LLA de estirpe B : CD19+ y/o CD79+ y/o CD20+ (al menos 2 +)
La mayoría Tdt+ (excepto LLA B) y HLA-DR+

LLA ProB : sin expresión de otros antígenos de diferenciación.

LLA Común : CD10+

LLA PreB : IgM citoplasmática +

LLA B madura : Ig superficie +



Dr C. Carrasco Laboratorio Citometría Hospital Valdivia.

CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA

LLA **estirpe T** : CD3 citoplasmático +
La mayoría Tdt +, HLA-DR - y CD34 -

LLA **ProT** : CD7 +

LLA **PreT** : CD2 + y/o CD5 + y/o CD8 +

LLA **T intermedia** : CD1a +

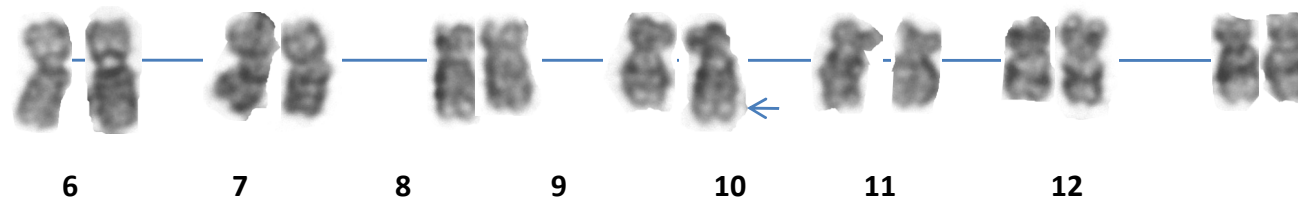
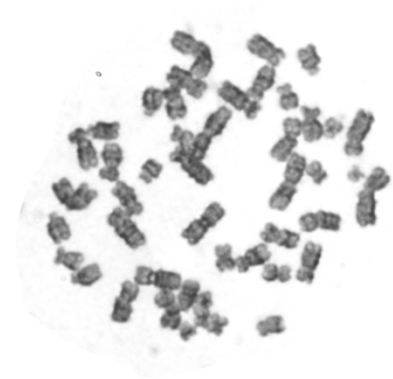
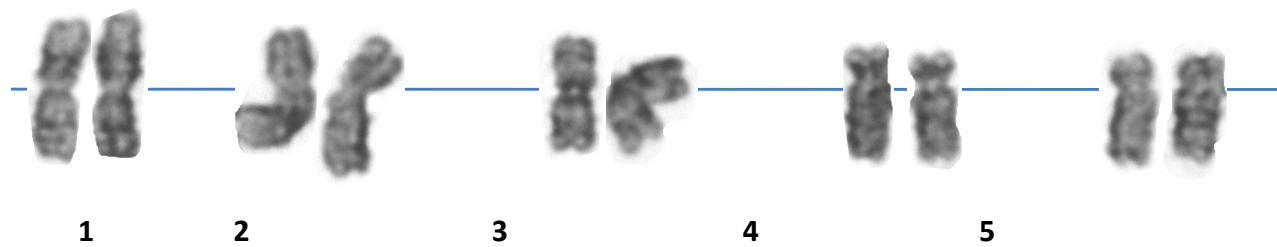
LLA **T madura** : CD3 + en membrana.

CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA

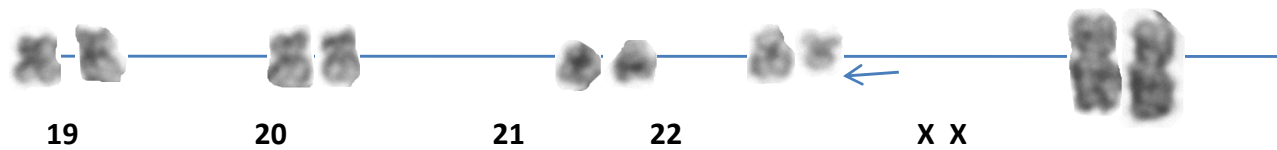
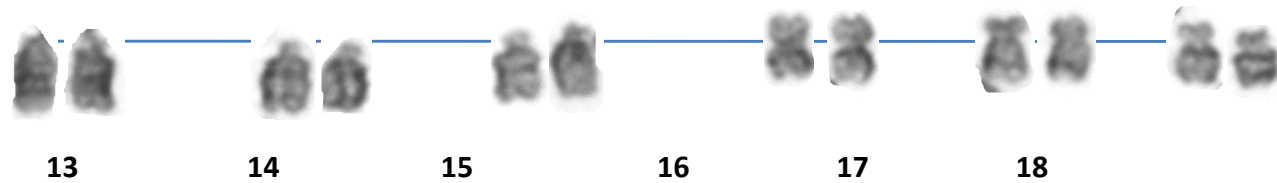
Grupos por Ploidía	%	Pronostico
Casi haploide	< 1.0	Muy malo
Hipodiploide, 30-40	< 1.0	Malo
Hipodiploide, 41-45	6.0	Regular
Pseudodiploide	41.5	"Bueno"
Hiperdiploide, 47-50	15.5	Bueno +
Hiperdiploide, > 50	27.0	Bueno ++
Casi triploide,	< 1.0	Bueno ++
Casi tetraploide	1.0	Regular
Normal	8.0	

Table 1. Summary of Genetic Lesions and Outcome in Pediatric Precursor B-ALL (older than 1 year)

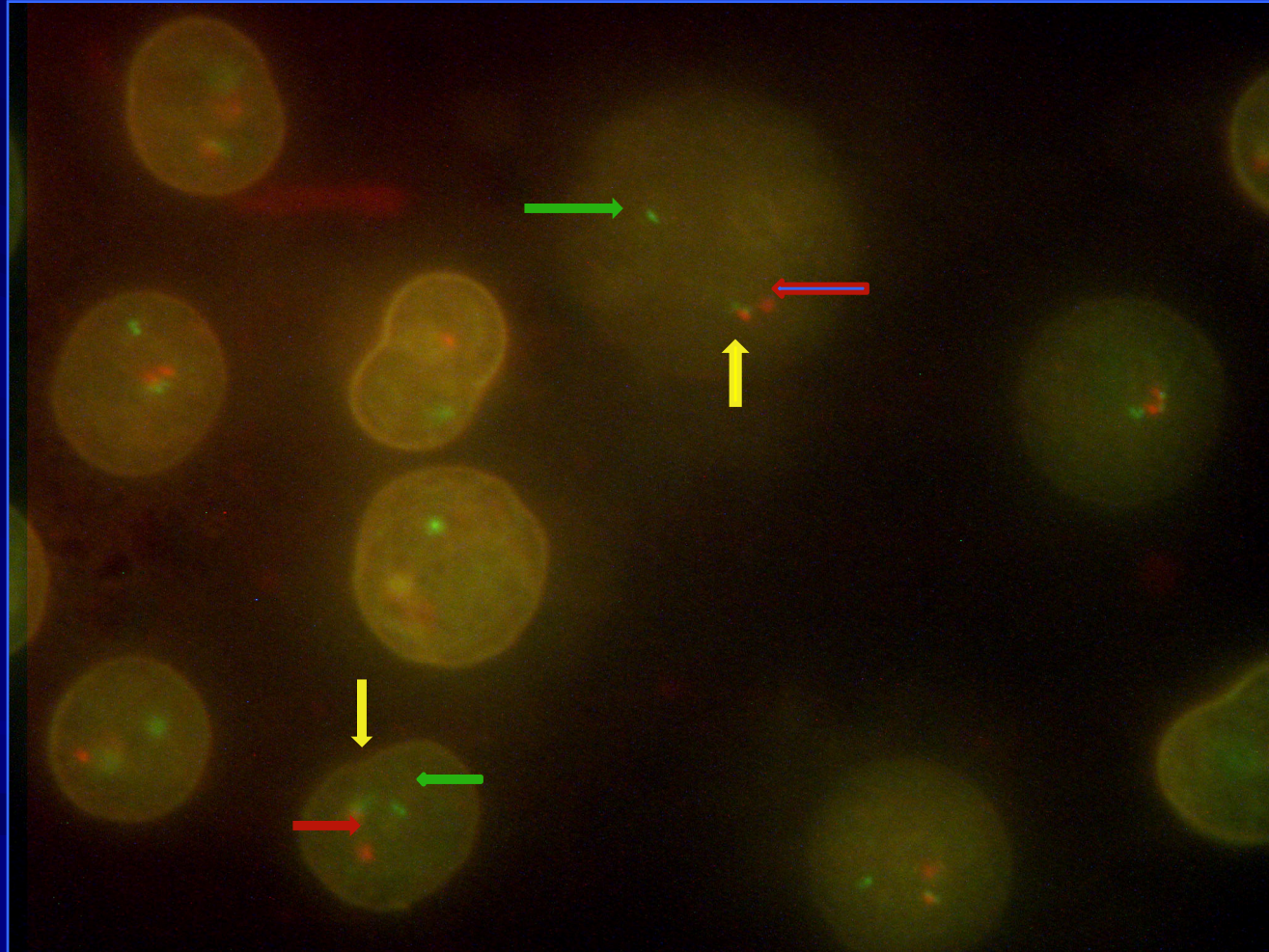
Genetic Abnormality	Rearrangement	Gene(s)	5-Year DFS (%)	Frequency (%)	Therapeutic Inhibitor
Known genotype					
TEL-AML1	t(12;21)(p13;q22)	TEL; AML1	80-85	20-25	Imatinib/dasatinib
Hyperdiploid	>50 chromosomes		95-90	25	
E2A-PBX1	t(1;19)(q23;p13)	E2A; PBX1	85	5	
BCR-ABL1	t(9;22)(q34;q11)	BCR; ABL1	25-40	3-5	
MLL	11q23	MLL; various fusion partners	<30	2	
New recurrent abnormalities					
Del9p	del(9)(p21)	CDKN2A/B	75	30-35 (40-45) ¹	
Del9p	del(9)(p21)	PAX5		30-35 (40-45) ¹	
iAMP21	+21 or dup(21)(q22q22)	AML1	29	2	
Dic(9;20)	dic(9;20)(p11-13;q11)	ND	ND	2	
BCR-ABL1-like	ND	ND	60	15-20	
Mutations					
FLT3		FLT3	<20 ²	8 (15-20) ³	PKC412/CEP-701
SHP-2		PTPN11	ND	7	Farnesyl transferase inhibitor
RAS/MAPK		KRAS or nRAS	ND	16-58 ⁴	



Traslocación (9;22)



Traslocación (9;22)



Dra. X. Barraza, Laboratorio Citogenética Hospital Valdivia.

t(9;22) p190 (+) en RT-PCR

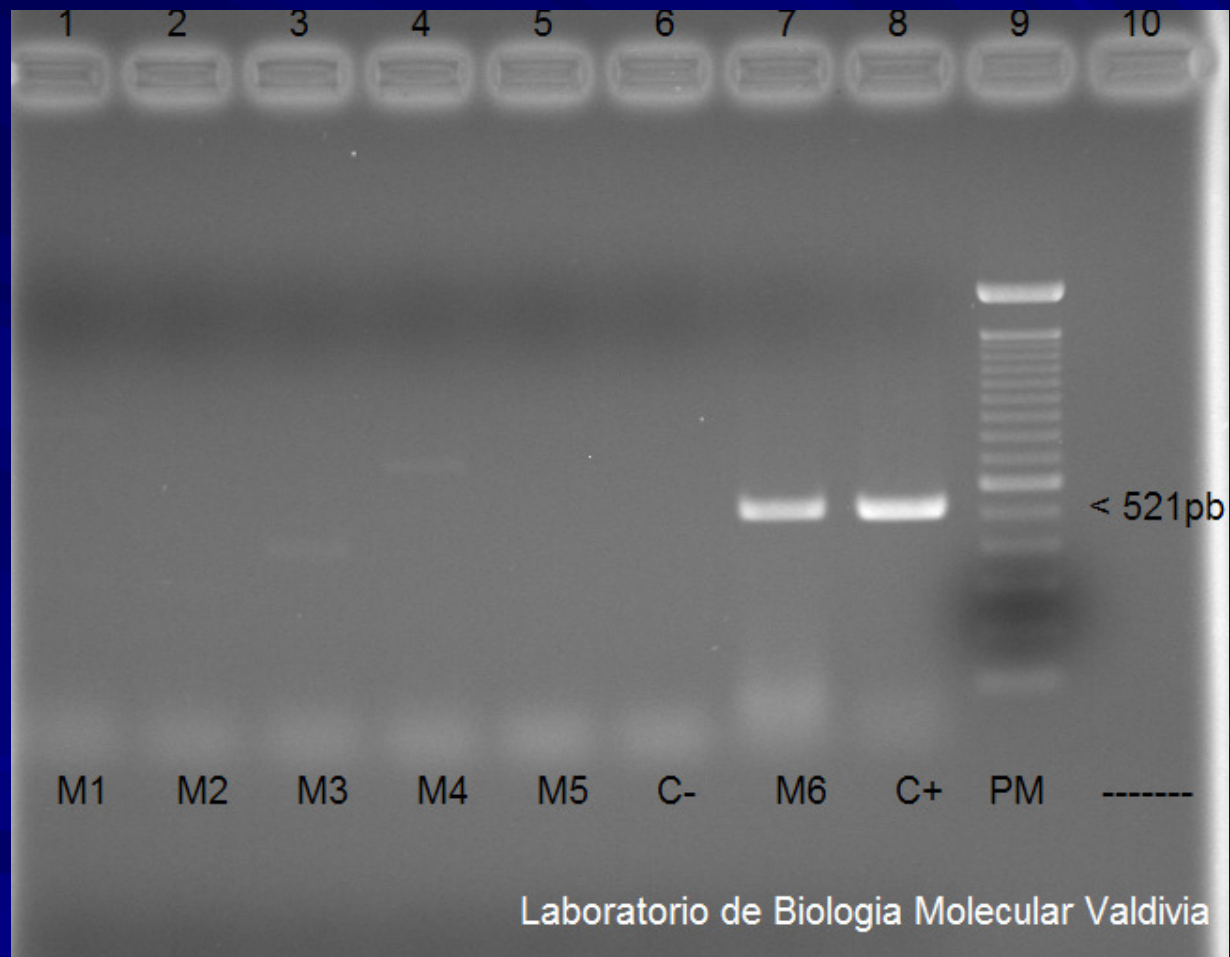


Table 2. Frequency of Molecular–Cytogenetic Aberrations in T-All, Relation to Outcome, and Potential Therapeutic Targets

Type A Mutations/ T-ALL Subgroups		Rearrangement	Gene(s)	Outcome	Frequency (%)	Therapeutic Inhibitor
TAL/LMO		t(1;14)(p32;q11)/t(1;7)(p32;q34)	TAL1	Good?	15	HDAC inhibitor
		1p32 deletion	SIL/TAL1	Good?	4	
		t(7;9)(q34;q32)	TAL2	Unknown	<1	
		t(11;14)(p15;q11)/t(7;11)(q34;p15)	LMO1	Unknown	<1	
		t(11;14)(p13;q11)/t(7;11)(q34;p13)	LMO2	Unknown	7	
		11p13 deletions	LMO2	Unknown	3	
HOX11		t(10;14)(q24;q11)/t(7;10)(q34;q24)	HOX11	Good	8	Histone H3K79 methyltransferase inhibitor
HOX11L2		t(5;14)(q35;q32)	HOX11L2	Poor	24	
HOXA		inv(7)p15q34/t(7;7)(p15;q34)	HOXA	Undefined	5	
		t(10;11)(p13;q14)	CALM-AF10	Poor	4	
		t(11;19)(q23;p13)	MLL-ENL	Unknown	<1	
		9q34 deletions	SET-NUP214	Unknown	3	
Unknown		t(7;19)(q34;p13)	LYL1	Unknown	<1	
		t(14;21)(q11.2;q22)	BHLHB1	Unknown	<1	
		t(6;7)(q23;q34)	MYB	Unknown	3	
Type B Mutations		Rearrangement	Gene(s)	Outcome	Frequency (%)	Therapeutic Inhibitor
Cell cycle		9p21 deletions hypermethylation	CDKN2A/2B	Unknown	70	DNA methyltransferase inhibitor
			CDKN2A/2B			
NOTCH1		t(7;12)(q34;p13)/t(12;14)(p13;q11)	CCND2	Unknown	<1	γ-secretase inhibitors
		t(7;9)(q34;q34)	NOTCH1	Unknown	<1	
	Mutations		NOTCH1	Good	>50	
	Mutations		FBXW7	Good	9-30	
(pre)TCR		t(1;7)(p34;q34)	LCK	Unknown	<1	SRC kinase inhibitor
	Mutations		RAS	Unknown	10	
		17q11.2 deletion	NF1	Unknown	3	PI3K/AKT inhibitors
		10q23.31 deletion	PTEN	Unknown	<1	
	Mutations		PTEN	Unknown	17	
Differentiation		6q23 duplication	MYB	Unknown	8-15	ABL kinase inhibitor
Tyrosine kinases		9q34 amplification	NUP214-ABL1	Poor	4	
			ABL1			
		t(9;14)(q34;q32)	EML1-ABL1	Unknown	<1	
		t(9;12)(q34;p13)	ETV6-ABL1	Unknown	<1	
		t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL1	Unknown	<1	
		t(9;12)(p24;p13)	ETV6-JAK2	Unknown	<1	
	Mutations		FLT3	No impact	3	