

# 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

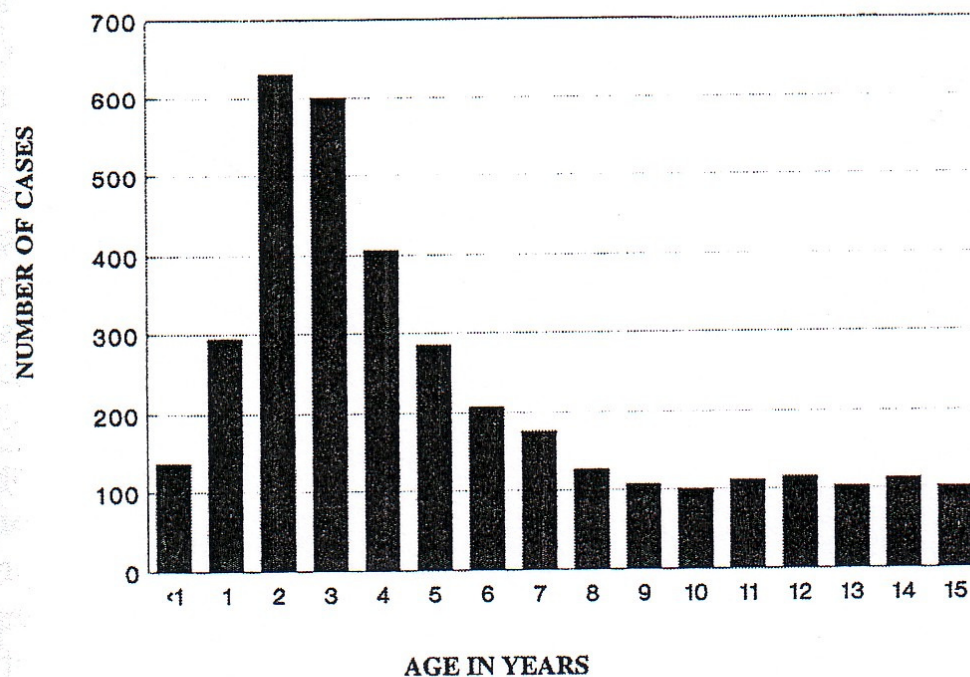
- “*Presencia simultanea*” de síntomas y signos de:
  - Síndrome anémico.
  - Síndrome febril.
  - Síndrome purpúrico.
  - Síndrome infiltrativo
- Hemograma con compromiso de las 3 series.
- Mielograma con infiltración > 25% por linfoblastos.

Examen	Resultado	Unidades	Valor de Referencia
<b>HEMATOLOGIA GENERAL</b>			
<b>HEMOGRAMA</b>			
Recuento de Eritrocitos	*	3.47	x 10 <sup>6</sup> /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 <sup>3</sup> /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 <sup>3</sup> /ul [ .0 - 0.2 ]
Recuento Abs. de Eosinofil		0.1	x 10 <sup>3</sup> /ul [ .0 - 0.7 ]
Recuento Abs de Neutrofilos	*	0.0	x 10 <sup>3</sup> /ul [ 1.4 - 7.5 ]
Recuento Abs. de Linfocitos	*	5.8	x 10 <sup>3</sup> /ul [ 1.2 - 3.4 ]
Recuento Abs. de Monocitos		0.2	x 10 <sup>3</sup> /ul [ .0 - 0.7 ]
Recuento de Plaquetas	*	24	x 10 <sup>3</sup> /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 ]
<b>NOTA :</b>			
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
<b>Symptoms and Physical Findings</b>	
Fever	61
Bleeding (e.g., petechiae or purpura)	48
Bone pain	23
Lymphadenopathy	50
Splenomegaly	63
Hepatosplenomegaly	68
<b>Laboratory Features</b>	
Leukocyte count (mm <sup>3</sup> )	
<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 <sup>3</sup> )	
<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.)

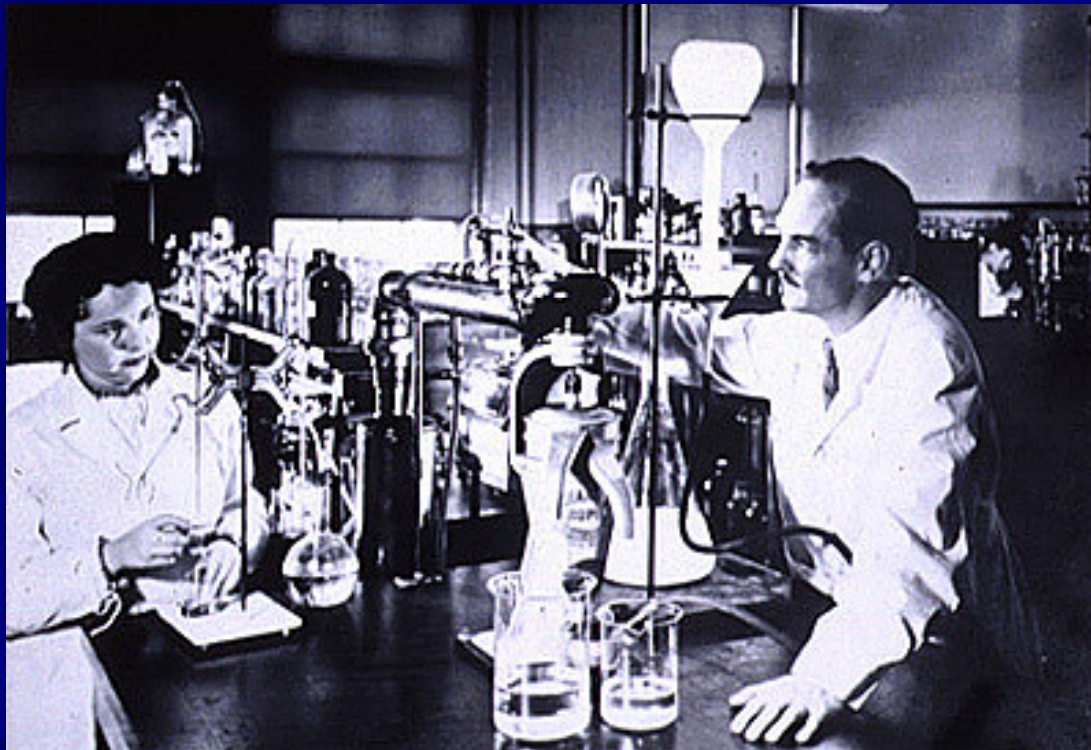
# EVOLUCIÓN DEL PRONÓSTICO EN EL TIEMPO

# DR. Sidney Farber 1948

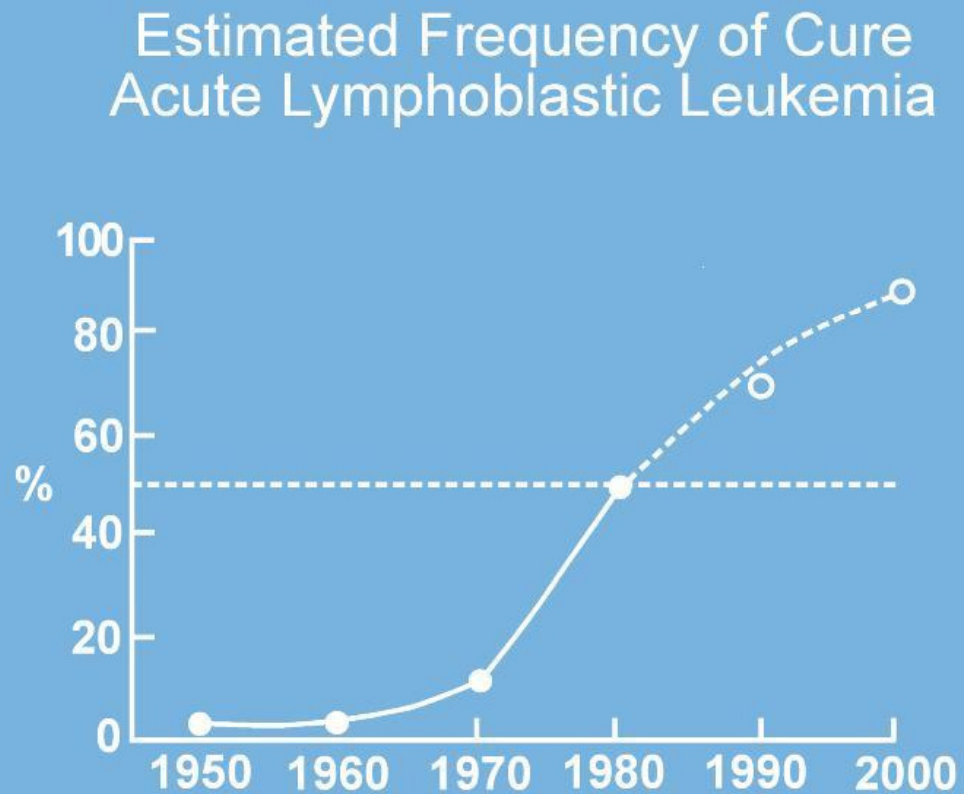




# Gertrude Elion y George Hitchings 1950

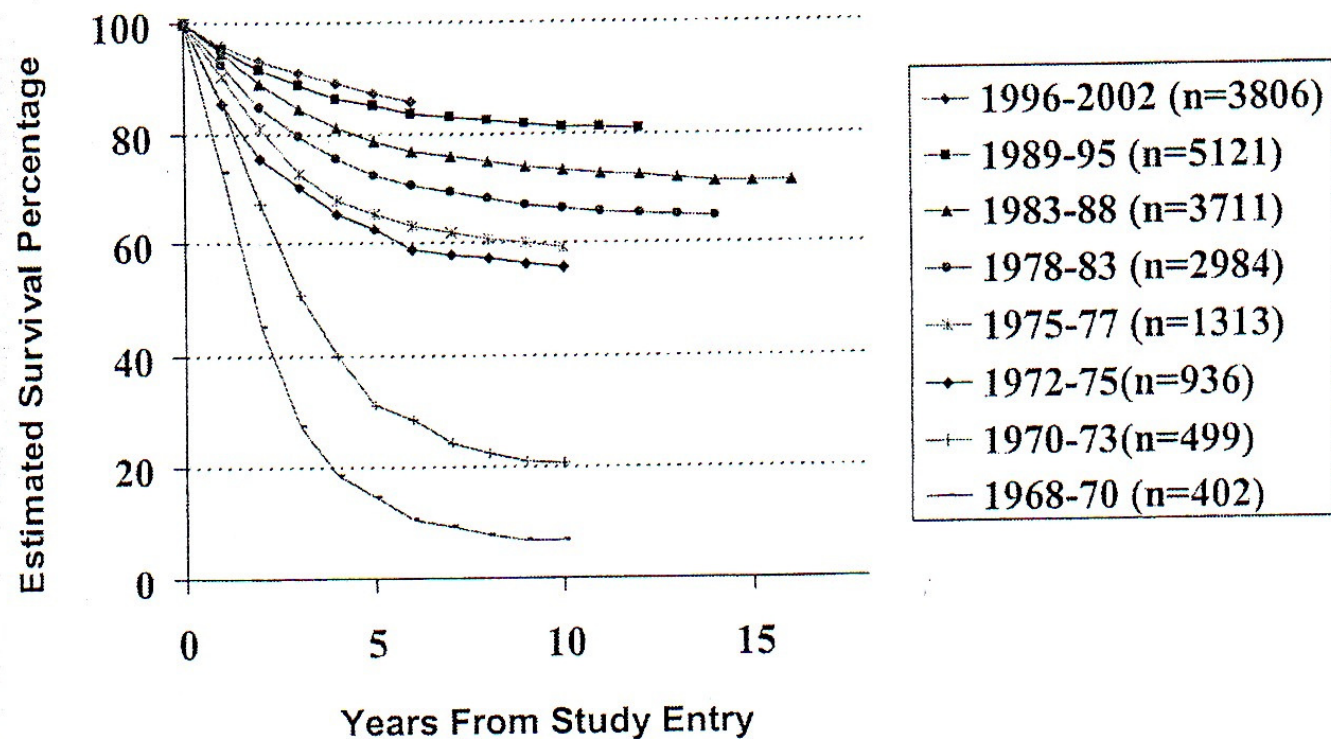


# EVOLUCIÓN DEL PRONOSTICO





# PROTOCOLOS CCG 1968 al 2002



# GRUPOS COLABORATIVOS

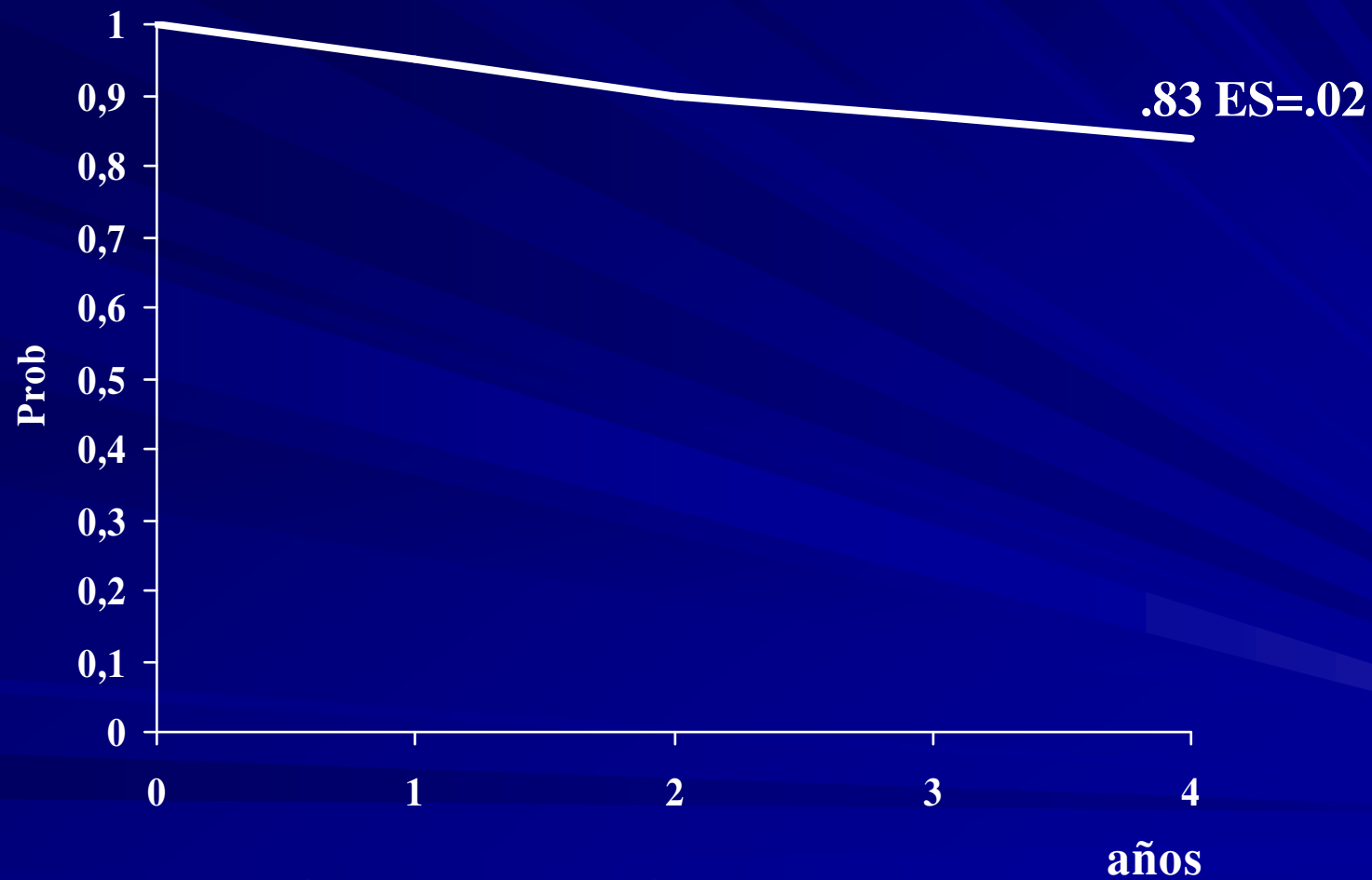
**Table 1. Overall Treatment Results for Childhood ALL on Selected Clinical Trials Reported in the Literature**

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 1999-2002	997 938	74 ± 1% 81 ± 2%	17

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

# LLA PINDA 2002. SLE (4años)

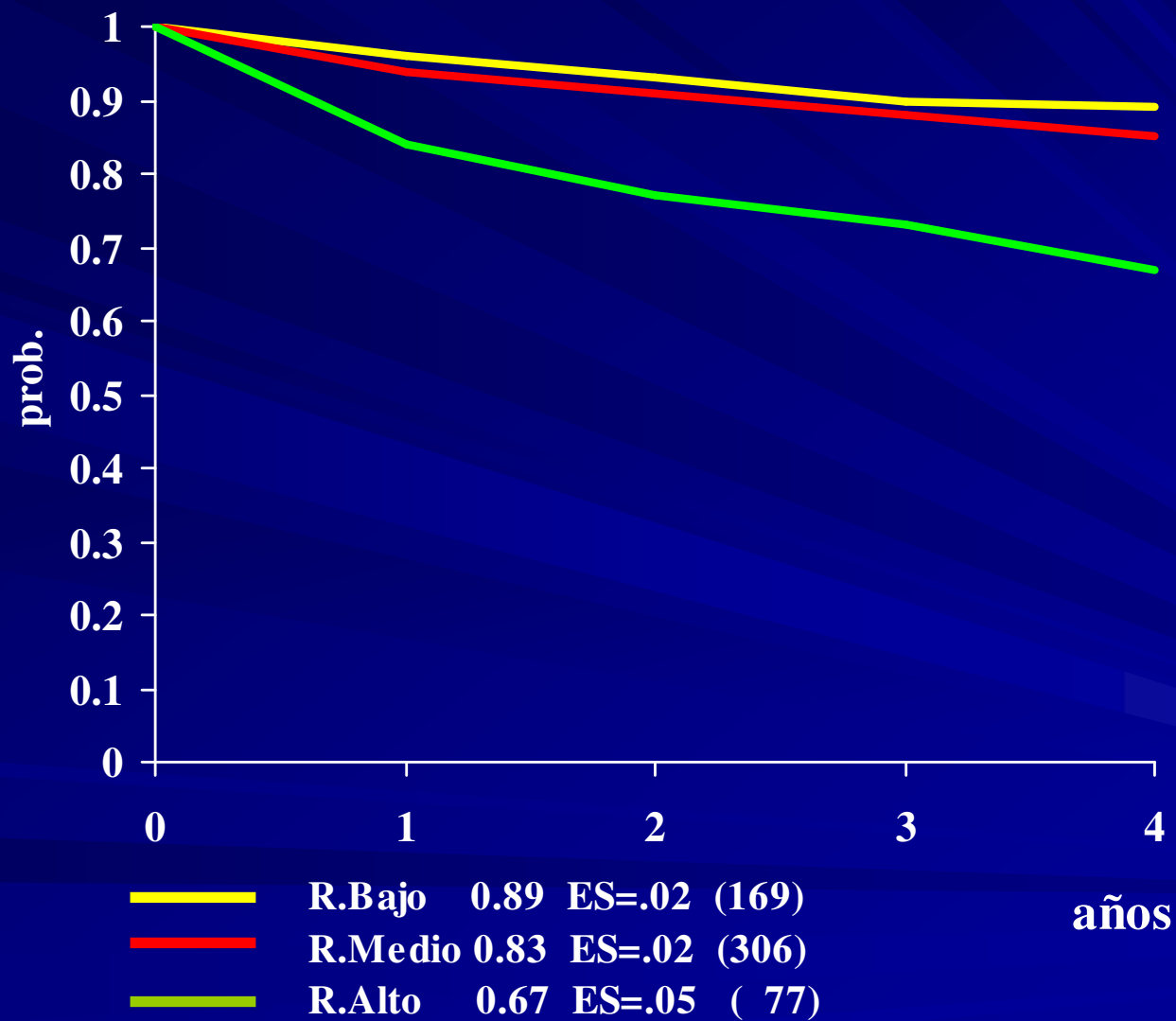
mediana obs 31m



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+

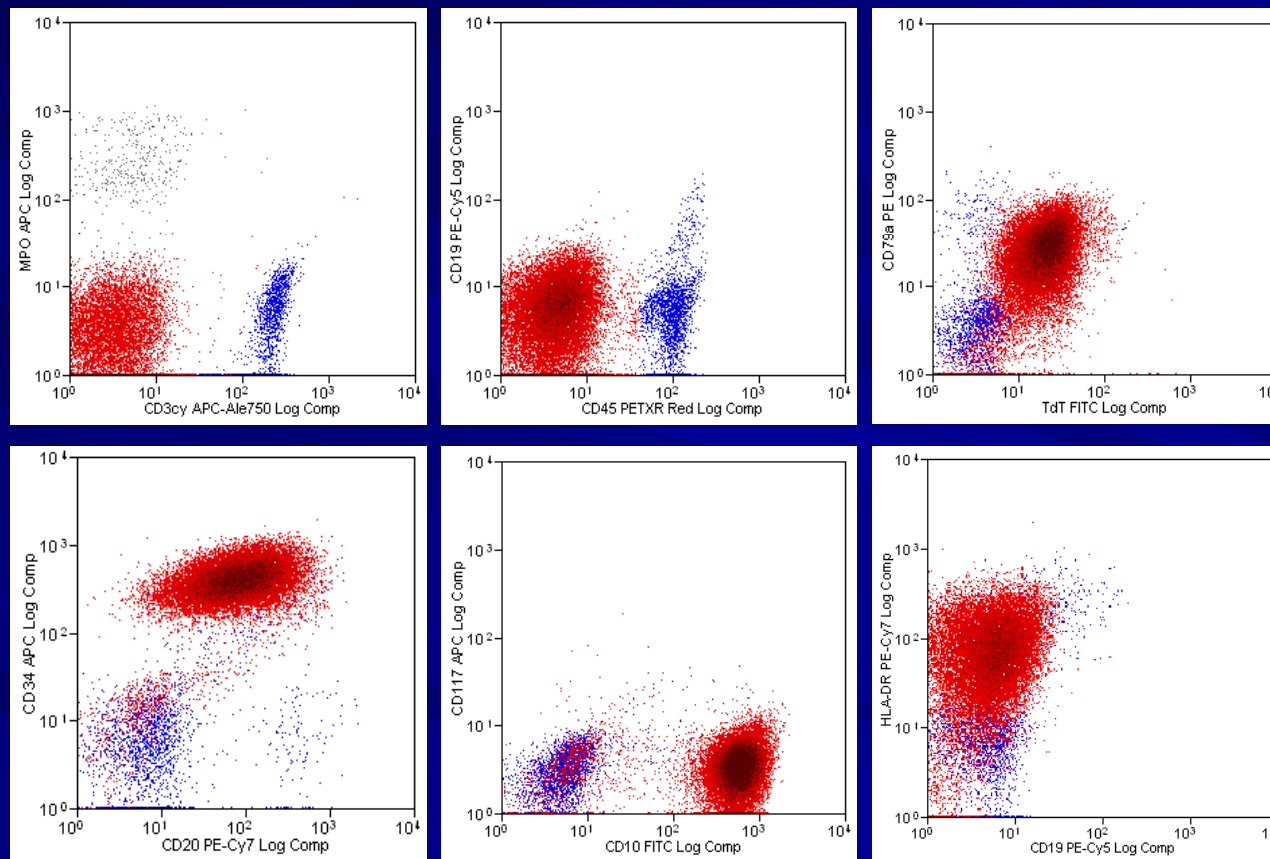
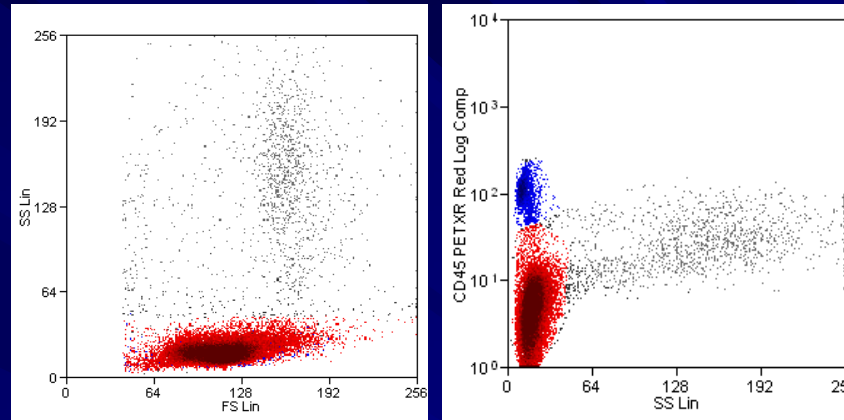
LLA ProB : sin expresión de otros antígenos de diferenciación.

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 +

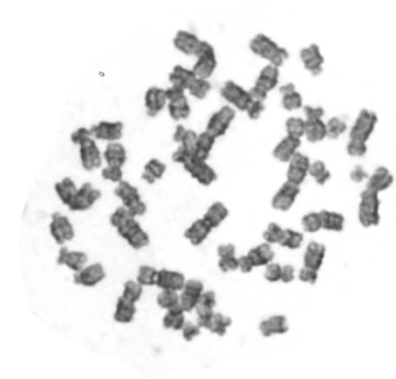
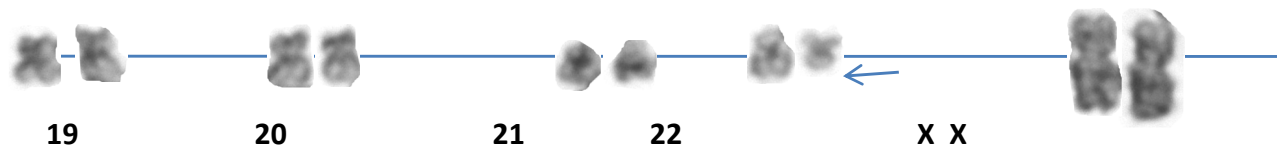
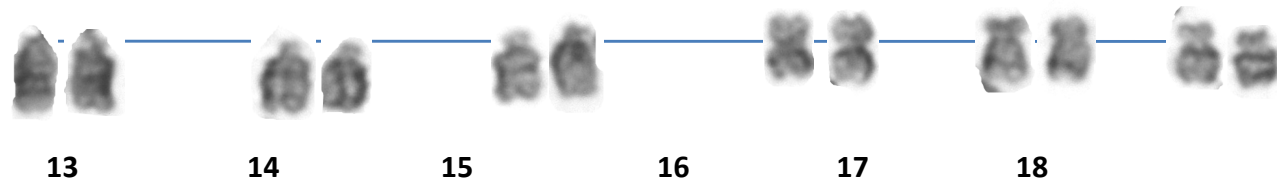
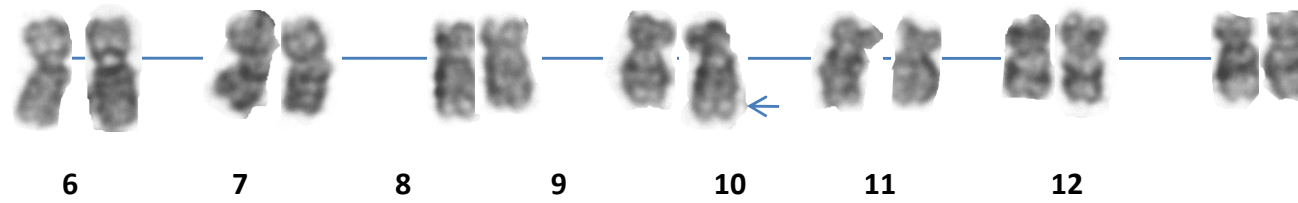
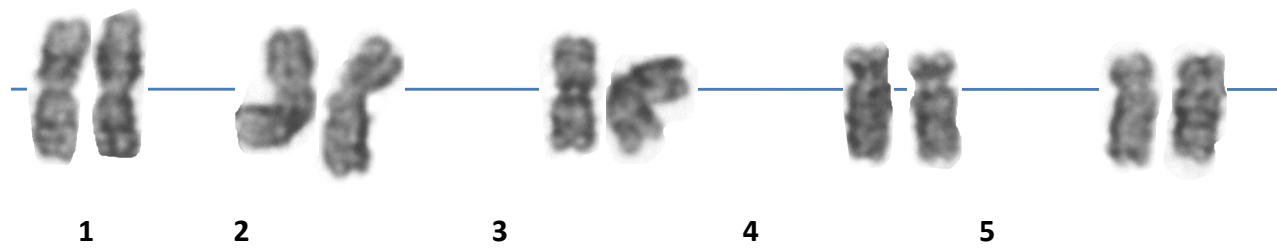
LLA **T madura** : CD3 + en membrana.

# CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA

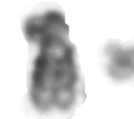
Grupos por Ploidía	%	Pronostico
Casi haploide	< 1.0	Muy malo
Hipodiploide, 30-40	< 1.0	Malo
Hipodiploide, 41-45	6.0	Regular
Pseudodiploide	41.5	"Bueno"
Hiperdiploide, 47-50	15.5	Bueno +
Hiperdiploide, > 50	27.0	Bueno ++
Casi triploide,	< 1.0	Bueno ++
Casi tetraploide	1.0	Regular
Normal	8.0	

**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) <sup>1</sup>	
Del9p	del(9)(p21)	PAX5		30-35 (40-45) <sup>1</sup>	
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 <sup>2</sup>	8 (15-20) <sup>3</sup>	PKC412/CEP-701
SHP-2		PTPN11	ND	7	Farnesyl transferase inhibitor
RAS/MAPK		KRAS or nRAS	ND	16-58 <sup>4</sup>	

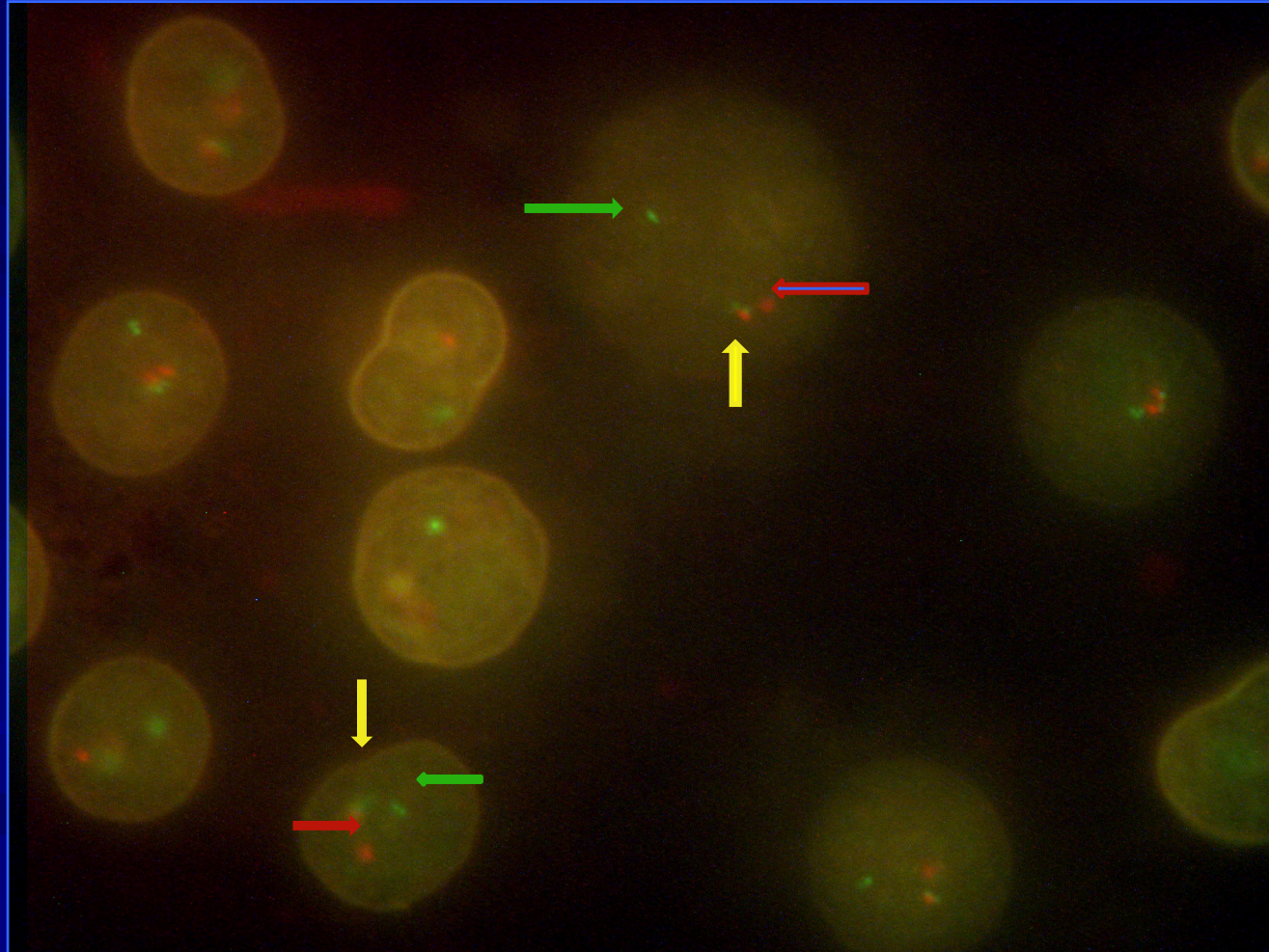


Traslocación (9;22)



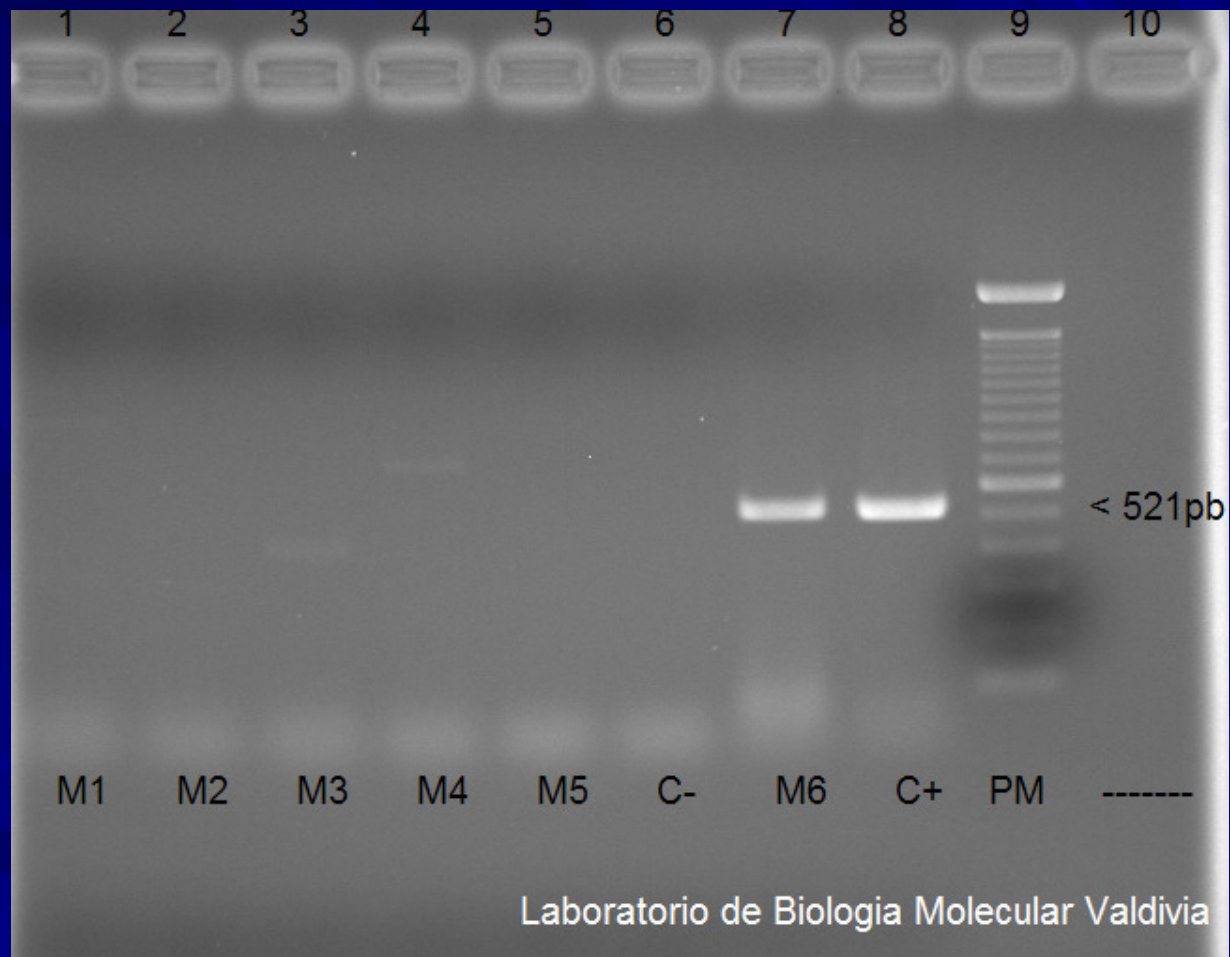


# Traslocación (9;22)



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-	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	

# BASES DEL TRATAMIENTO



# PRINCIPIOS BÁSICOS

- Regímenes de **quimioterapia** intensiva multidroga.
- Adición de **Radioterapia** a un subgrupo específico de pacientes.
- Adición de **HSCT** a otro subgrupo específico de pacientes.
- Adaptación de la intensidad del tratamiento al **riesgo individual** del niño.

# FACTORES PRONOSTICO

**Table 2. Important Prognostic Factors and Their Approximate Incidences in Childhood ALL**

Factor	Favorable Prognostic Factors and Their Approximate Incidence (%)	Unfavorable or Less Favorable Prognostic Factors and Their Approximate Incidence (%)
Age at diagnosis	$\geq 1$ and $< 10$ years (77%)	$< 1$ year (3%) or $\geq 10$ years (20%)
Gender	Female (45%)	Male (55%)
White blood cell count at diagnosis	$< 50,000/\mu\text{L}$ (80%)	$\geq 50,000/\mu\text{L}$ (20%)
Immunophenotype	CD10 <sup>+</sup> precursor B-cell ALL (83%)	CD10 <sup>-</sup> precursor B-cell ALL (4%), T-ALL (13%)
CNS disease*	CNS 1 (80%)	CNS 3 (3%), TLP+ (7%)
Genetic features†	Hyperdiploidy (20%), TEL/AML1 positivity (20%)	Hypodiploidy (1%), t(9;22) or BCR/ABL positivity (2%), t(4;11) or MLL/AF4 positivity (2%)
Prednisone response‡	$< 1,000/\mu\text{L}$ blood blasts (90%)	$\geq 1,000/\mu\text{L}$ blood blasts (10%)
Early bone marrow response	$< 5\%$ blasts (M1) on day 15 of induction treatment (60%)	$\geq 25\%$ blasts (M3) on day 15 of induction treatment (15%)
Remission status after induction therapy in the bone marrow (morphologically assessed)	$< 5\%$ blasts (M1) after 4 to 5 weeks of induction treatment (98%)	$\geq 5\%$ blasts (M2 or M3) after 4 to 5 weeks of induction therapy (2%)
Minimal residual disease§ in the bone marrow (molecularly assessed)	$< 10^{-4}$ blasts after 5 weeks of induction treatment (40%)	$\geq 10^{-3}$ blasts after 12 weeks of treatment (induction and consolidation) (10%)

M. Schrappe, Seminars in Hematology, vol 46, January 2006.

# ESTRATIFICACIÓN POR RIESGO

## 1.12 ASIGNACION POR GRUPOS DE RIESGO

### 1.12.1 GRUPO RIESGO STANDARD (RS)

Blastos en Periferia día 8: < 1000 blastos/ $\mu$ L

- y Edad  $\geq$  1 año – < 6 años
- y LEU Iniciales < 20000/ $\mu$ L
- y M1 o M2 en médula ósea del día 15
- y M1 en médula ósea del día 33

*Se deben cumplir todos los criterios*

### 1.12.2 GRUPO RIESGO INTERMEDIO (RI)

1. Blastos en Periferia día 8: < 1000 blastos/ $\mu$ L

- y Edad < 1 año o  $\geq$  6 años y/ó LEU  $\geq$  20000/ $\mu$ L
- y M1 o M2 en médula ósea del día 15
- y M1 en médula ósea del día 33

ó:

2. Criterio de Riesgo Standard

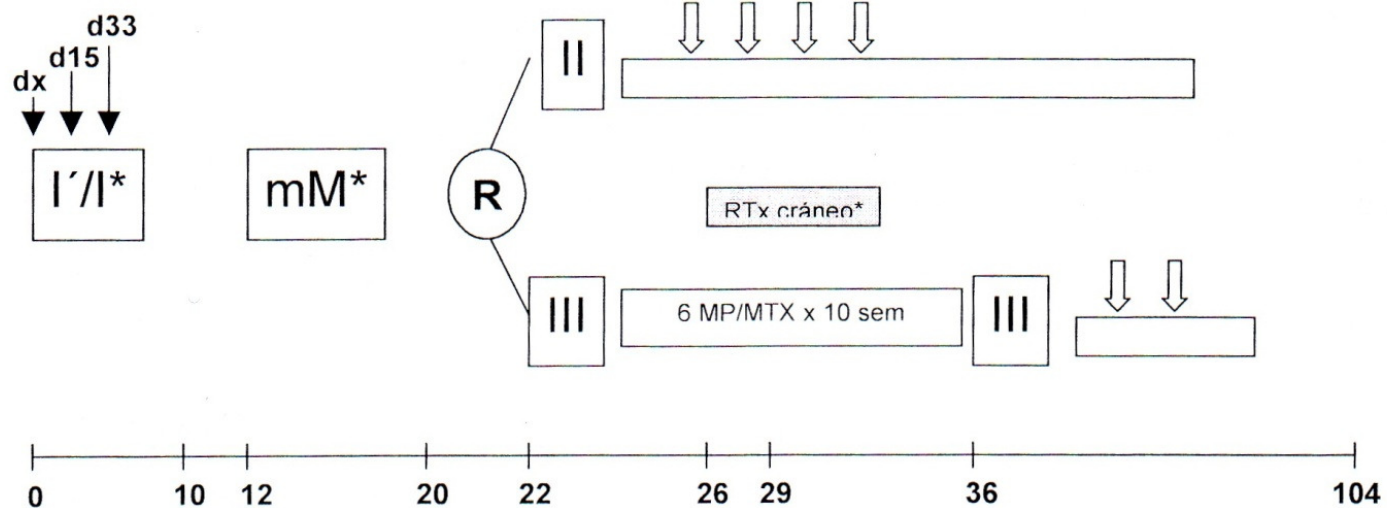
- con M3 en médula ósea del día 15
- y M1 en médula ósea del día 33

### 1.12.3 GRUPO RIESGO ALTO (RA)

1. Riesgo Medio con M3 en médula ósea del día 15
2. Blastos en Periferia día 8:  $\geq$  1000 blastos/ $\mu$ L
3. M2 o M3 en médula ósea del día 33
4. Translocación t(9;22) [BCR/ABL] ó t(4;11) [MLL/AF4]

*Al menos debe cumplirse un criterio.*

## LLA PINDA 2002 Riesgo Standard

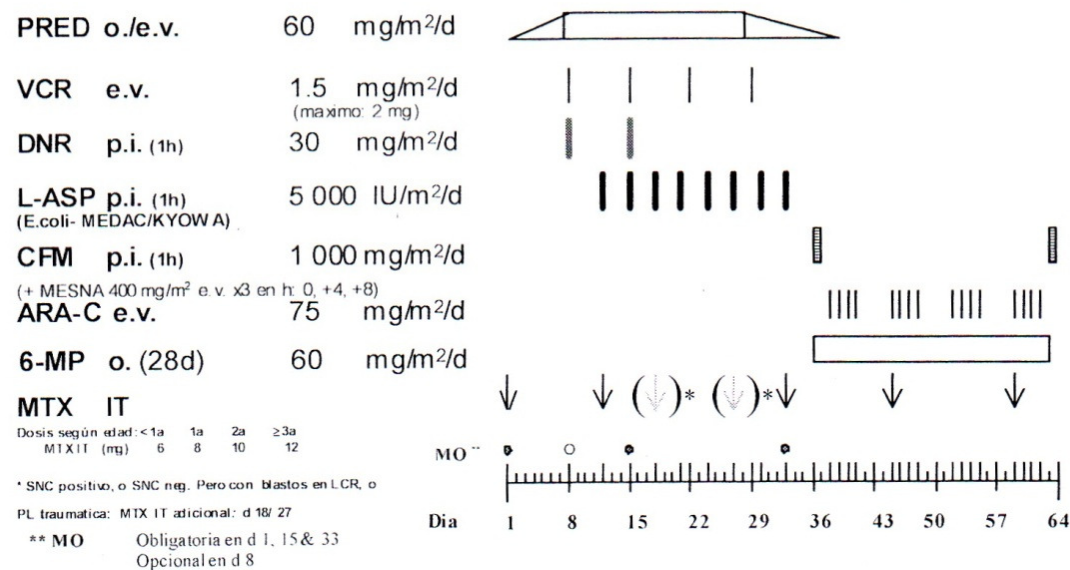


\* LLA-T :protocolo I y protocolo M

\* Radioterapia de cráneo en LLA T = 12 Gy  
SNC (+) = 18 Gy

## Protocolo I'

### Terapia Inducción: RIESGO STANDARD -LLA estirpe B

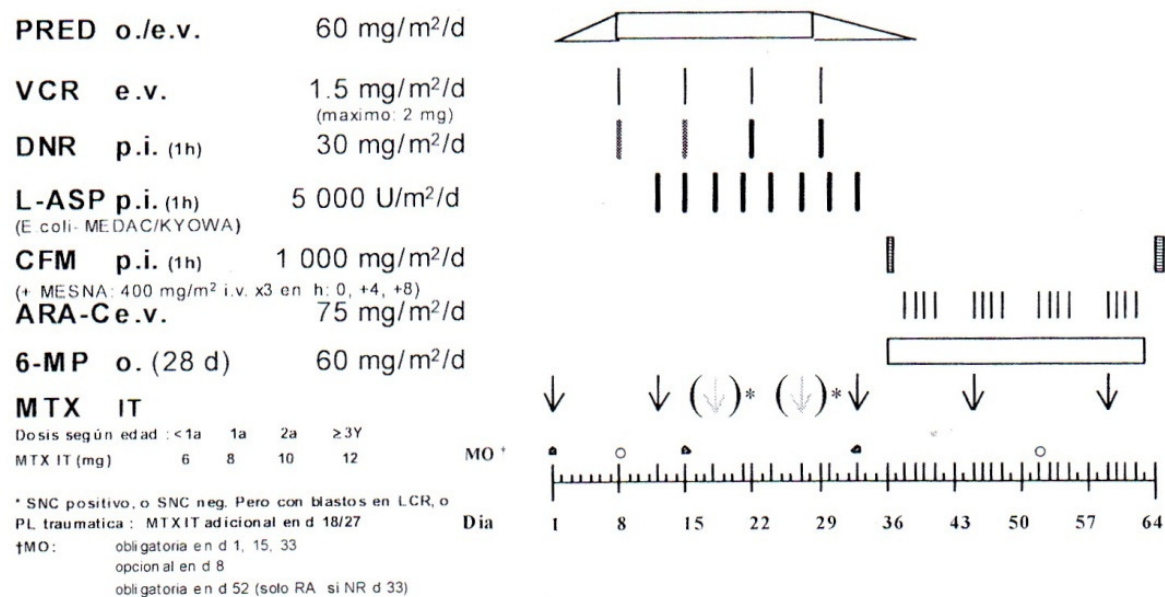


**Figura 6: Protocolo I' para Terapia de Inducción en LLA estirpe B- sólo Riesgo Standard**



## Protocolo I

### Terapia Induccion: LLA RStandard -T & RIntermedio & RAlto



**Figura 7: Protocolo I para Terapia de Inducción en RS LLA -T & RI & RA**

## Protocolo mM Consolidacion LLA estirpe B en RS y RI

**6-MP** o. (56 d) 25 mg/m<sup>2</sup>/d  
(en la noche, con estomago vacío, sin leche)

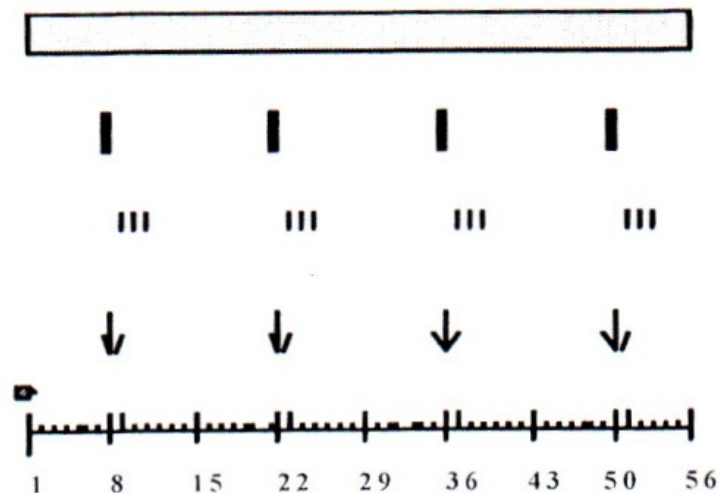
**MTX** p.i. (24h) 10% en 0.5h  
2 000 mg/m<sup>2</sup> 90% en 23.5h

Leucovonna 15 mg/m<sup>2</sup> c.v. x3 en h: +42, +48, +54

**MTX** i.t.  
Dosis según edad:  
< 1 a 6 mg  
≥ 1 < 2 a 8 mg  
≥ 2 < 3 a 10 mg  
≥ 3 a 12 mg

MO

Día



## Protocolo M

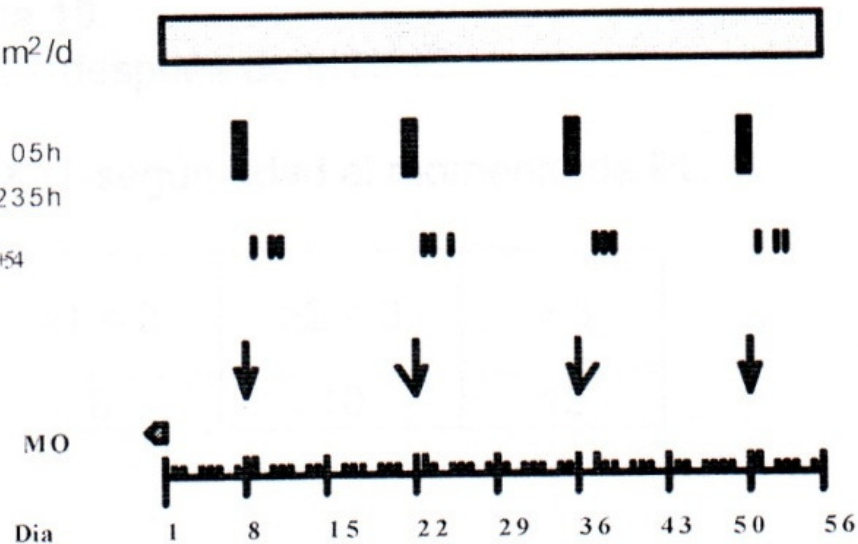
### Consolidación LLA-T Riesgo Standard y Rintermedio

**6-MP** o. (56 d) 25 mg/m<sup>2</sup>/d  
(en las che, sin che)

**MTX** p.i. (24h) 10% in 05h  
5 000 mg/m<sup>2</sup> 90% in 235h

Leucovorin al 5 mg/m<sup>2</sup> ex. x 3 en h: +42, +48, +54

**MTX** i.t.  
Dosis según edad  
 < 1a 6mg  
 ≥ 1 < 2a 8mg  
 ≥ 2 < 3a 10mg  
 ≥ 3a 12mg





## Protocolo II

### Terapia Reinduccion: RS-1 / RI-1/ RA-2A / RA-2B

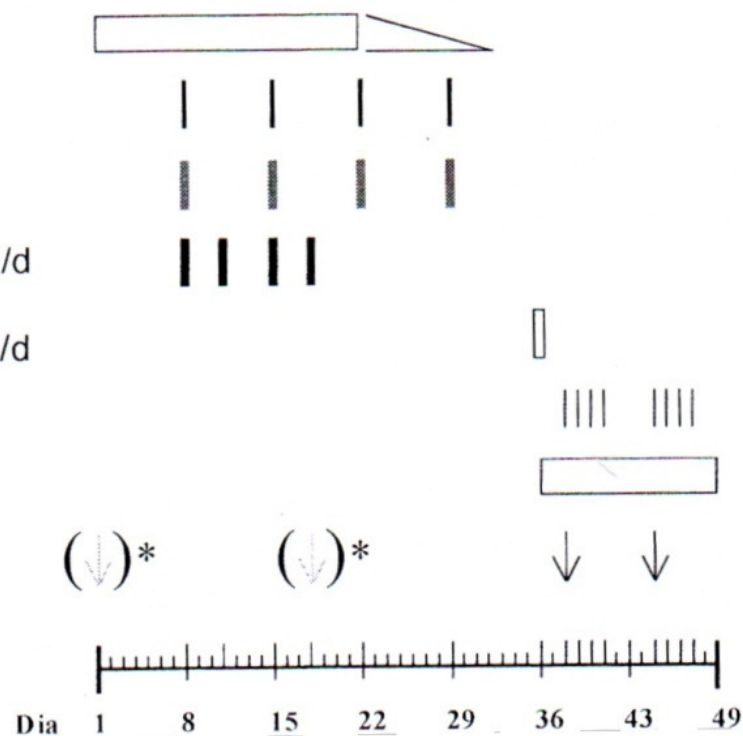
<b>DEXA</b>	O/EV	10 mg/m <sup>2</sup> /d
<b>VCR</b>	EV	1.5 mg/m <sup>2</sup> /d (maximo: 2 mg)
<b>DOX</b>	PI (1h)	30 mg/m <sup>2</sup> /d
<b>L-ASP</b> (native E. coli ASP)	PI (1h)	10 000 IU/m <sup>2</sup> /d
<b>CFM</b> (+MESNA 400 mg/m <sup>2</sup> e.v. x3 en hora: 0, +4, +8)	PI (1h)	1 000 mg/m <sup>2</sup> /d
<b>ARA-C</b>	EV	75 mg/m <sup>2</sup> /d
<b>6-TG</b>	O.	60 mg/m <sup>2</sup> /d

#### MTX IT

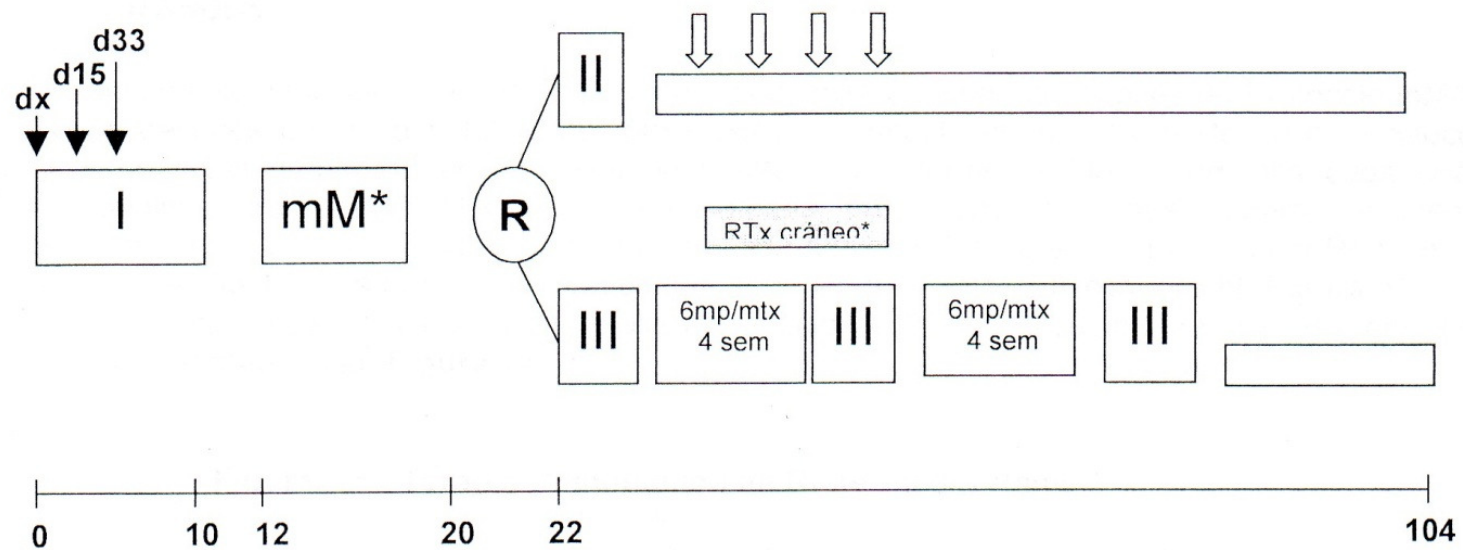
Dosis según edad

Edad (a):	<1	1	2	≥3
MTX IT (mg):	6	8	10	12

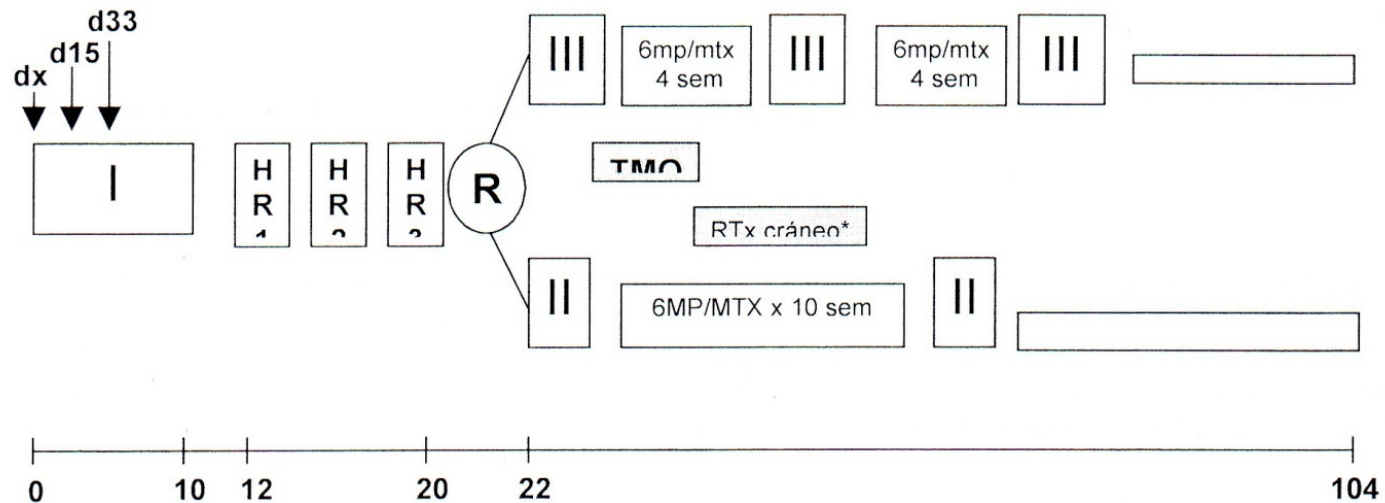
\* SNC positivo: MTX IT adicional: d 1, d 18



## LLA PINDA 2002 Riesgo Intermedio



## LLA PINDA 2002 Riesgo Alto

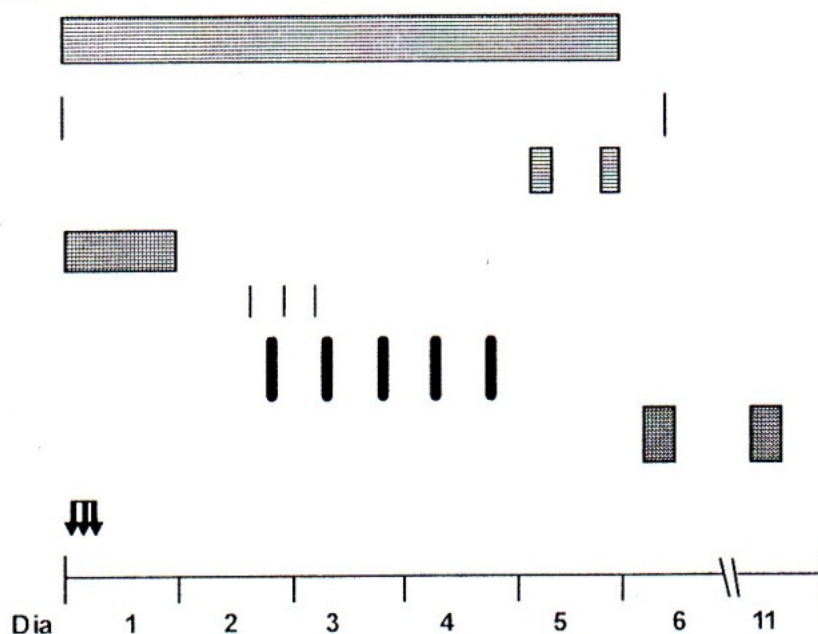


Radioterapia de cráneo en LLA de R Alto = 12 Gy  
SNC (+) = 18 Gy

## Block HR-1'

### Terapia Consolidacion: RA todos

MO



DEXA P.O./EV. 20 mg/m<sup>2</sup>/d

VCR EV. 1.5 mg/m<sup>2</sup>/d  
(maximo: 2 mg)

HD ARA-C P.I. (3h) 2 g/m<sup>2</sup> x2

HD MTX P.I. (24h) 5 g/m<sup>2</sup>

LCV: 15 mg/m<sup>2</sup> iv. x3 at +42, +48, +54 h

CPM P.I. (1h) 200 mg/m<sup>2</sup> x5  
(+ MESNA: 70 mg/m<sup>2</sup> iv. x3 en hora 0, +4, +8)

L-ASP P.I. (2h) 25 000 IU/m<sup>2</sup>  
(d: 6 & 11) (native E.coli ASP)

MTX/ARA-C/PRED I.T: 1 h d / inicio HDMTX  
dosis según edad

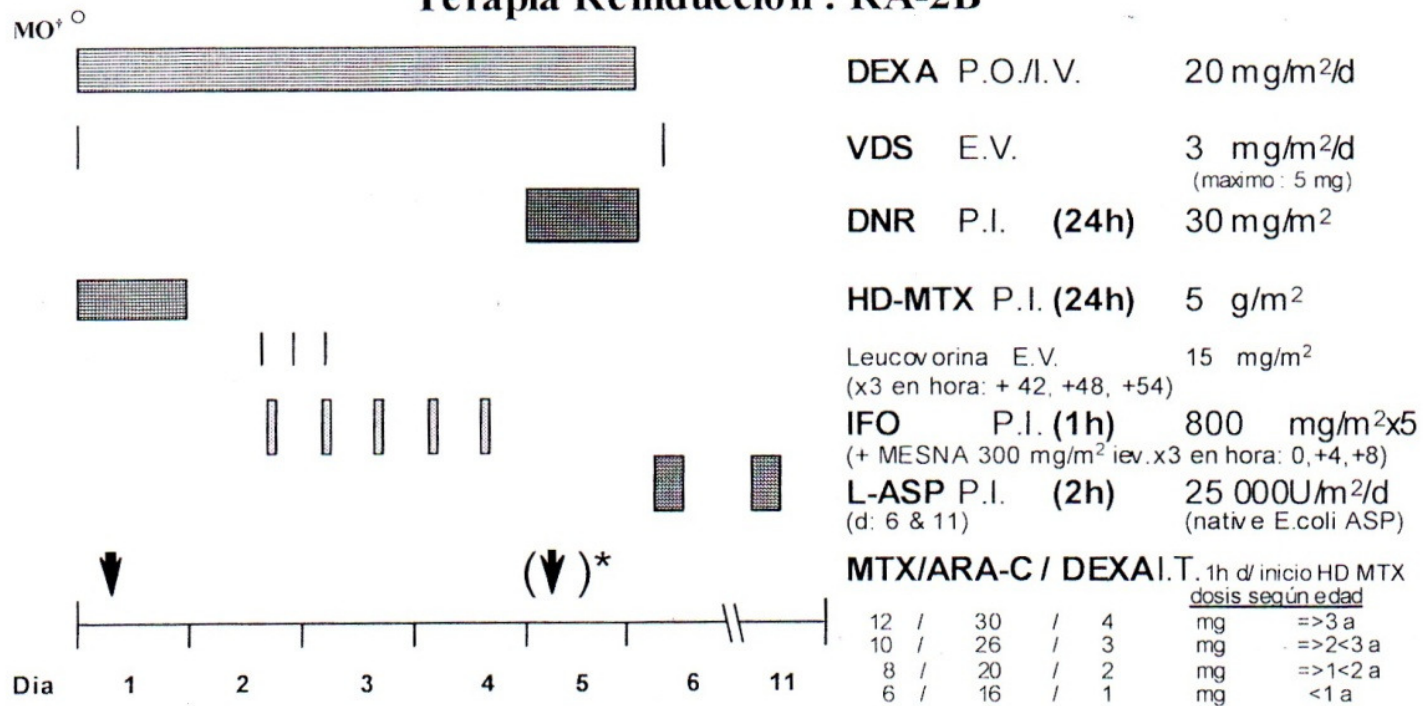
12	30	4 mg	=> 3 a
10	26	3 mg	=> 2 < 3 a
8	20	2 mg	=> 1 < 2 a
6	16	1 mg	< 1 a

†MO solo en consolidacion si NR d 52 induccion

## Block HR-2'

### Terapia Consolidacion : RA todos

### Terapia Reinduccion : RA-2B



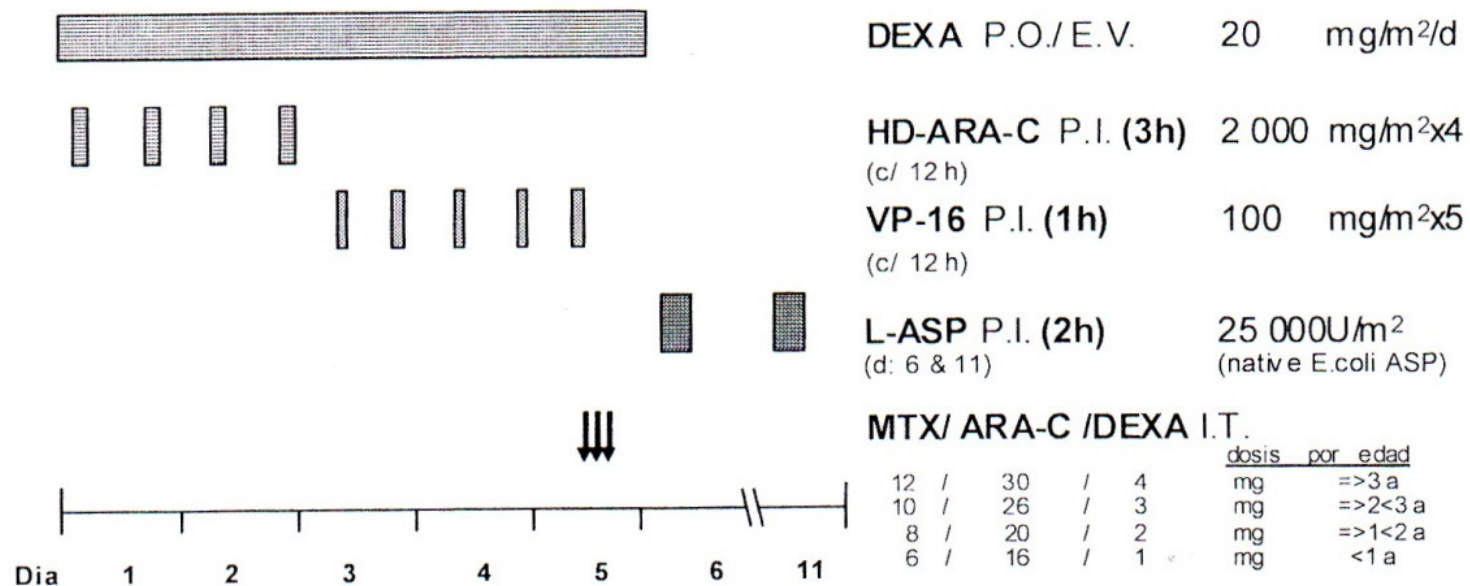
\* solo en pts con SNC positivo

† MO: solo en primer HR-2' si no hay CR en primer HR-1'

## Block HR-3'

**Terapia Consolidacion: RA todos**

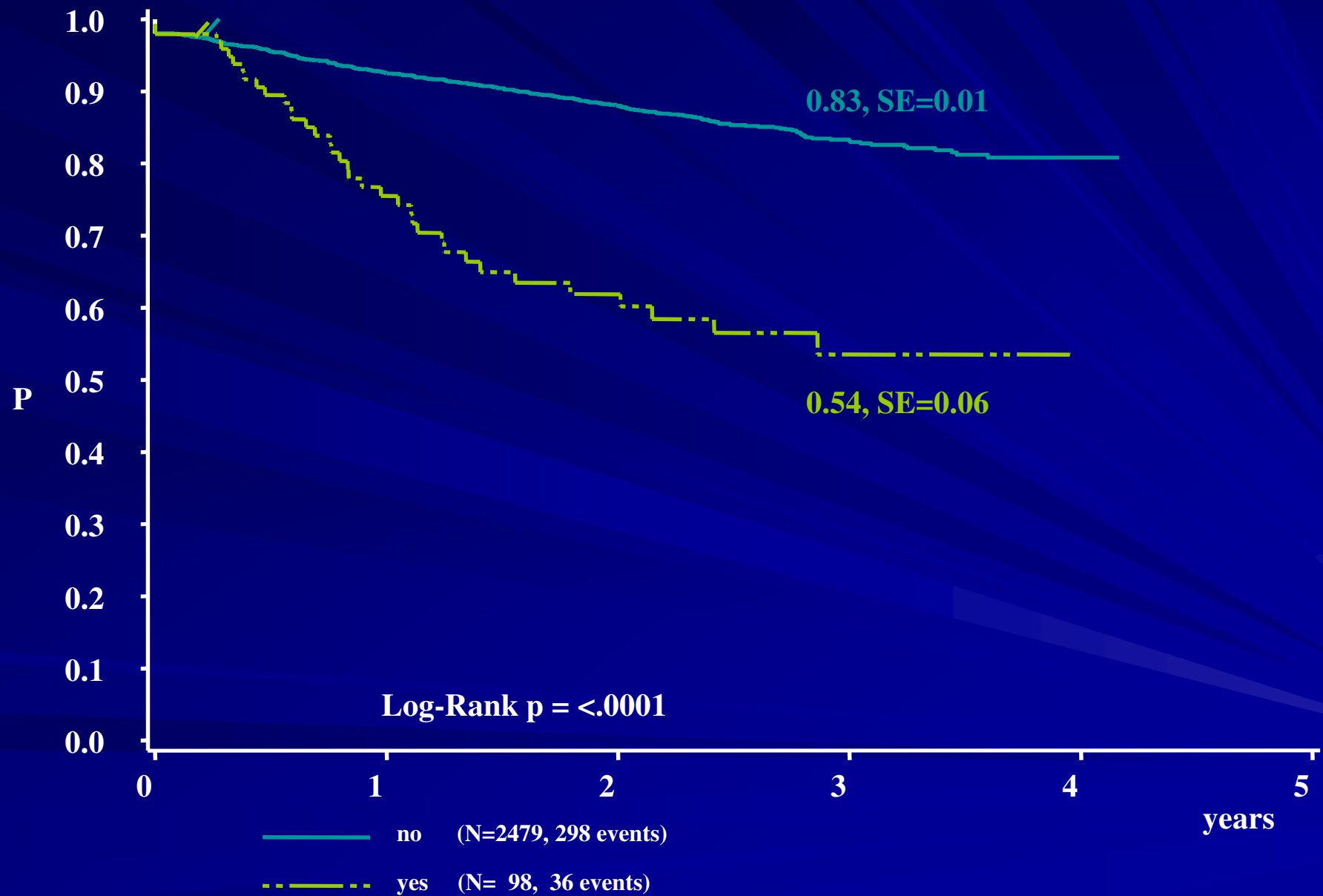
**Terapia Reinduccion : RA-2B**





LLA Ph (+)  $\rightarrow$  EsPhALL

## ALLIC estirpe B BCR/ABL SLE (4 years)



# ESTRATIFICACIÓ LLA Phy+

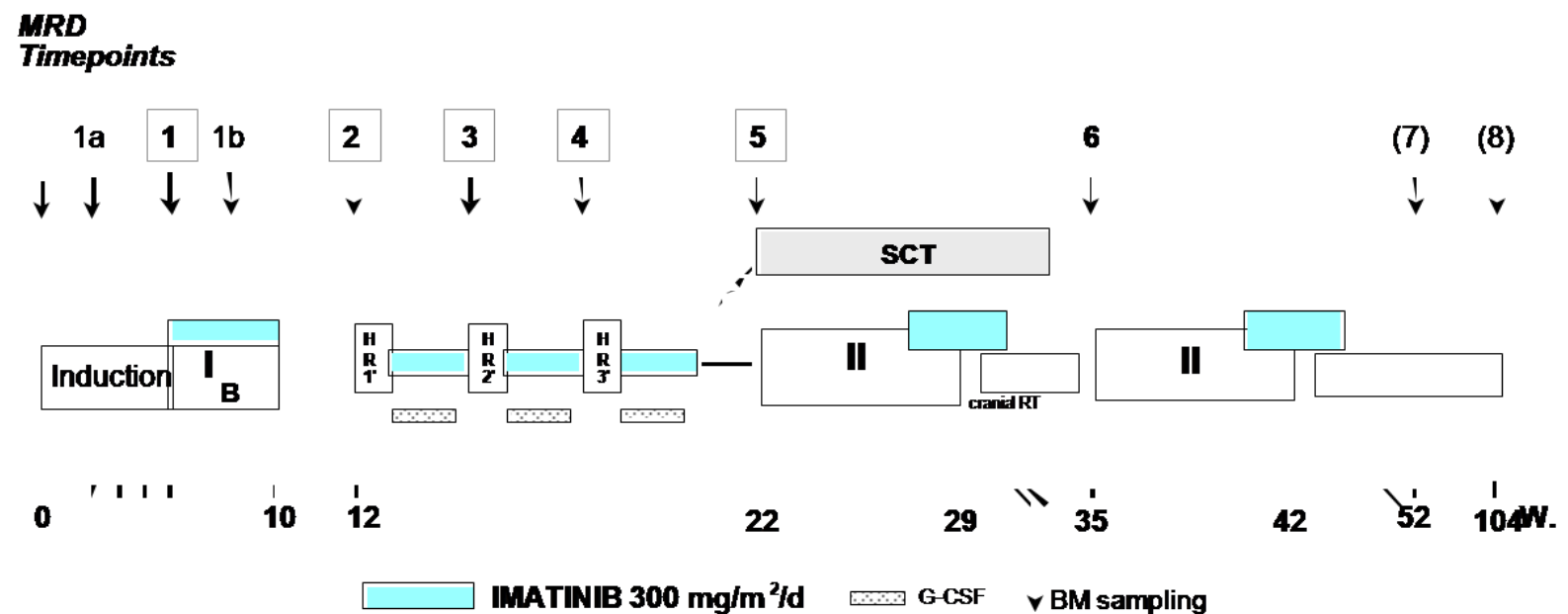
## ■ **Phy RIESGO ALTO:**

- MRP
- ó MO M3 día 15
- ó MO M2/M3 día 21
- ó No Remite día 33

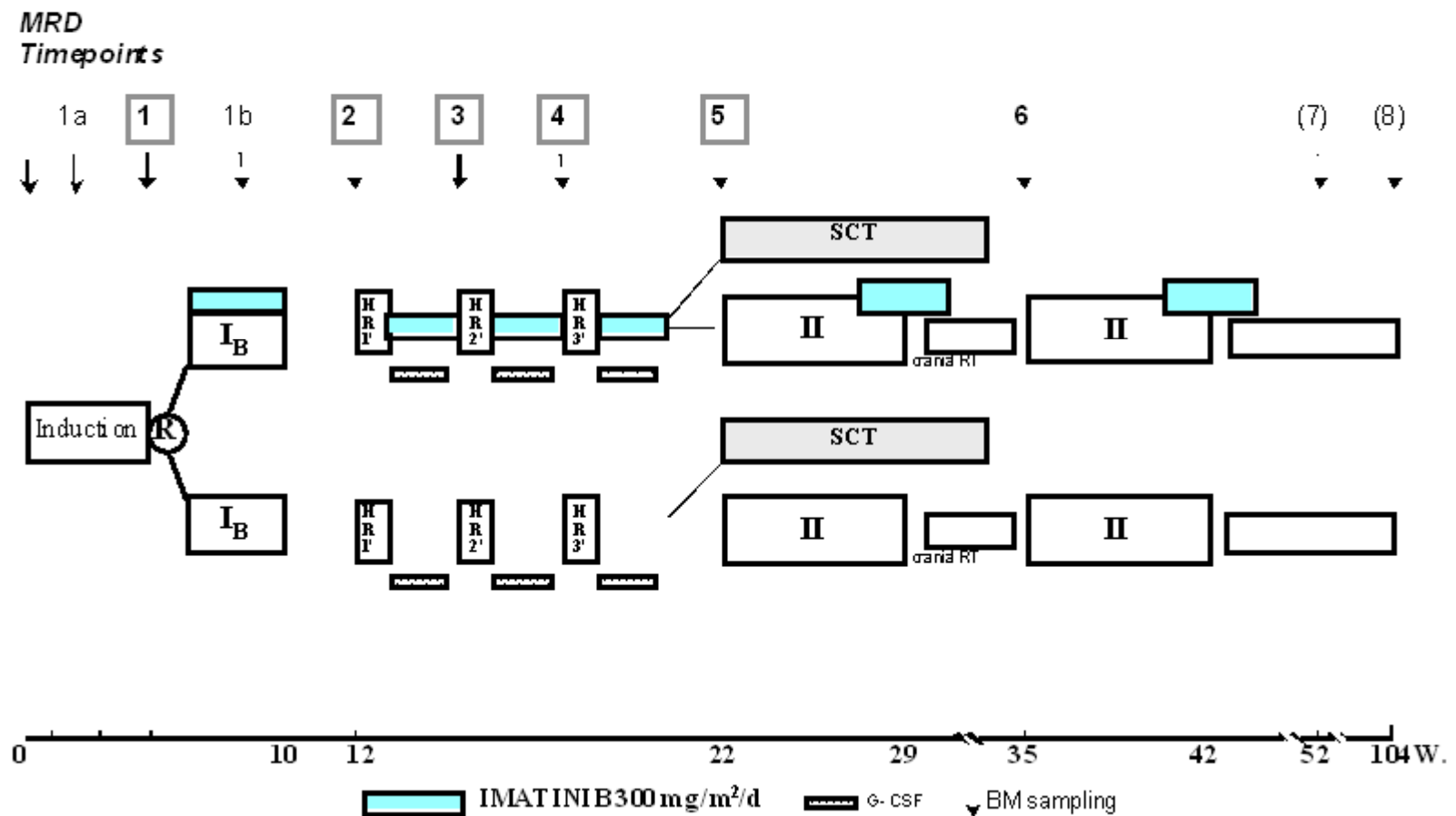
## ■ **Phy RIESGO BAJO:**

- Los demás pacientes

**Fig. 4: European intergroup study on post-induction treatment of Poor-Risk Ph+ALL with IMATINIB**



**Fig. 3: European intergroup study on post-induction treatment of Good-Risk Ph+ALL with IMATINIB**



# LLA DEL LACTANTE

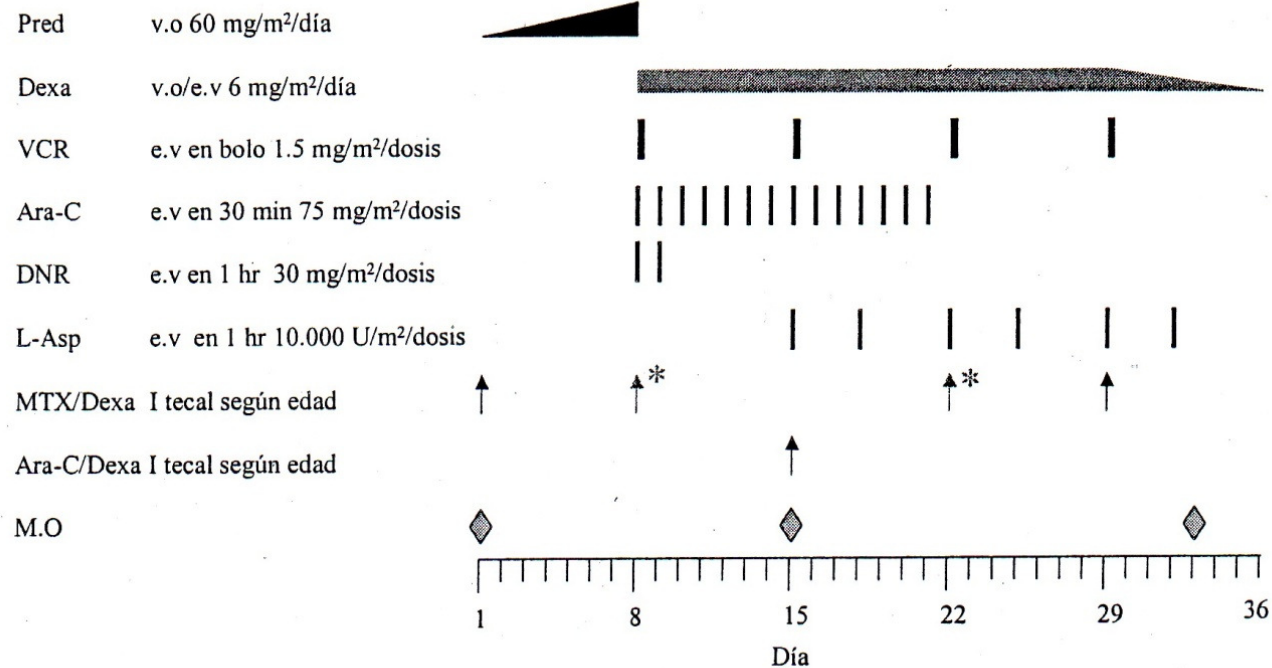
Tabla 1. Resultados Tratamiento en LLA del Lactante

Grupo	SLE	N	Referencia
DFCI 85-01	54% (4 años)	23	Silverman 1997
<b><i>Interfant-99</i></b>	<b><i>53% (2 años)</i></b>	<b><i>331</i></b>	<b><i>Análisis Preliminar</i></b>
BFM	43% (4 años)	105	Dordelmann 1999
EORTC-CLCG	43% (4 años)	25	Ferster 1994
CCG-1883	39% (4 años)	135	Reaman 1999
CCG-107	33% (4 años)	99	Reaman 1999
UKALL-92	33% (5 años)	86	Chessels 2002
POG 8493	28% (4 años)	82	Frankel 1997
POG (alt. Drugs)	17% (5 años)	33	Lauer 1998



# INTERFANT 2006

## Inducción



# CONSOLIDACIÓN

## MARMA

6 - MP e.v 25 mg/m<sup>2</sup>/día

MTX- AD e.v en 24 hrs 5.000 mg/m<sup>2</sup>/dosis

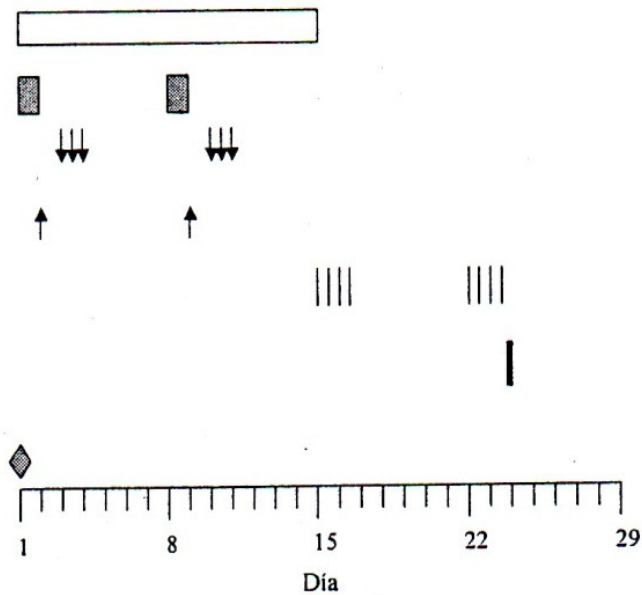
Leucovorina e.v 15 mg/m<sup>2</sup>/dosis (42,48 y 54 hrs)

MTX/Dexa 1 tecal según edad

Ara-C e.v c/12hrs en 3 hrs 3.000 mg/m<sup>2</sup>/dosis

Oncoaspar e.v en 1 hr. 2.500 U/m<sup>2</sup>/dosis

M.O



FIN