

Leucemias agudas na infância e adolescência

Carlos Alberto Scrideli

Serviço de Oncologia e Hematologia Pediátrica

Departamento de Puericultura e Pediatria

FMRP-USP



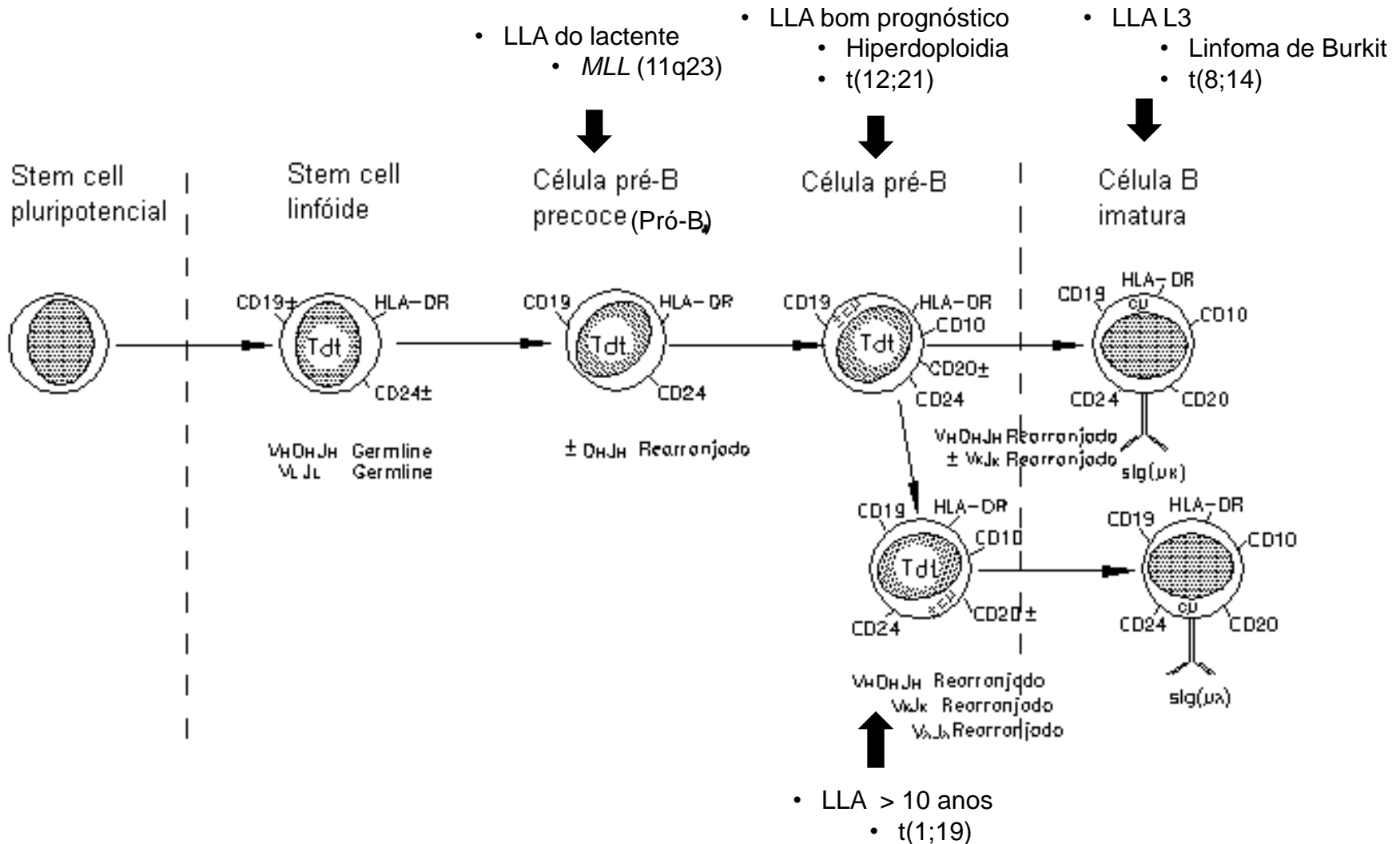
Definição

- Leucemia aguda
 - Neoplasia maligna
 - Proliferação de células imaturas (blastos)
 - Tecido hematopoiético
 - Se origina e infiltra a MO
 - Geralmente envolve o sangue periférico
 - Pode infiltrar o baço, fígado e linfonodos

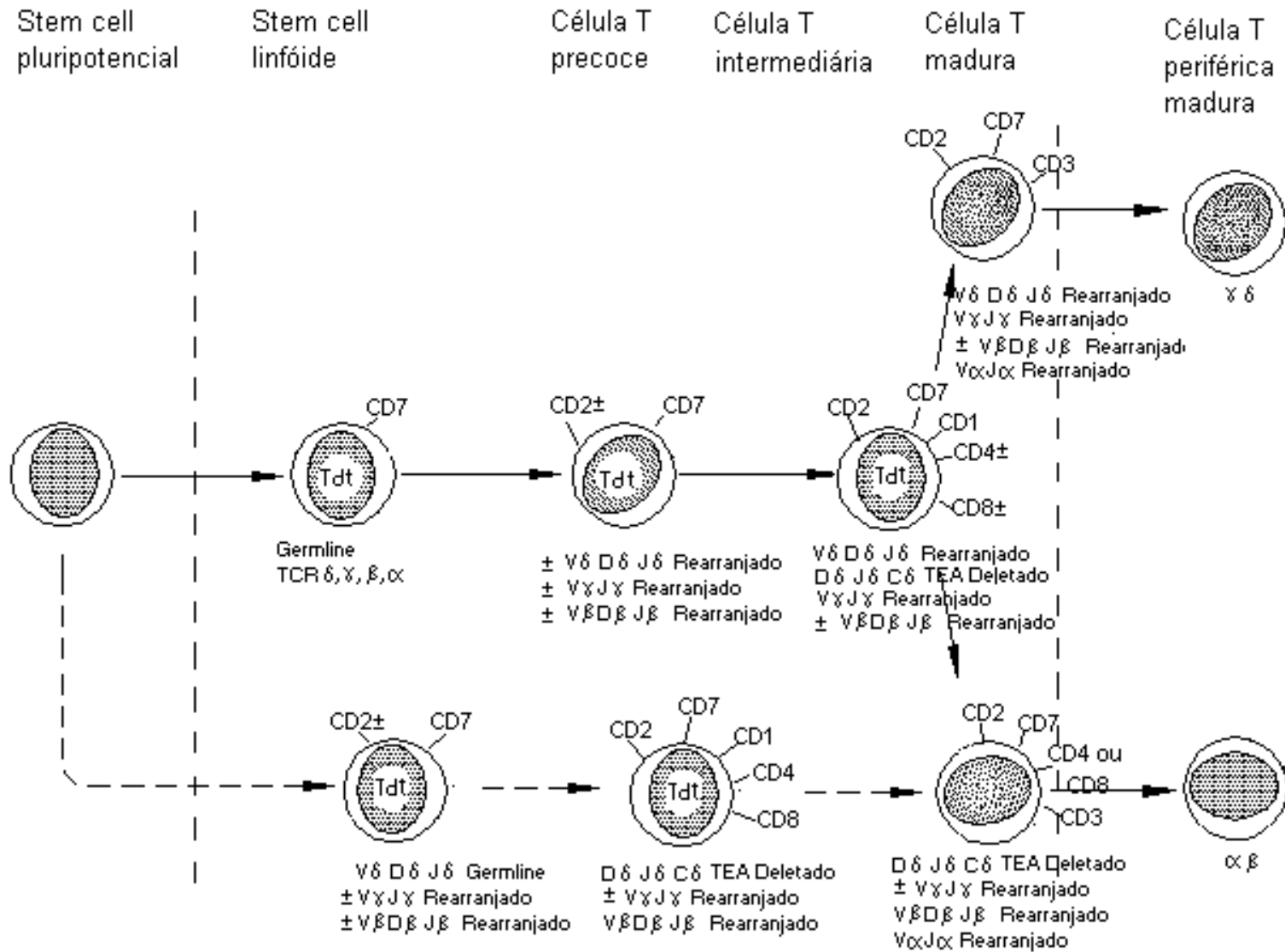
Ontogenia dos componentes do sangue normal x leucemogênese

- Transformação leucêmica e expansão clonal
 - Diferentes estágios de maturação da célula hematopoiética
- Estágio de transformação leucêmica associado
 - Idade de acometimento
 - Alterações genético-moleculares
 - Prognóstico
 - Tratamento

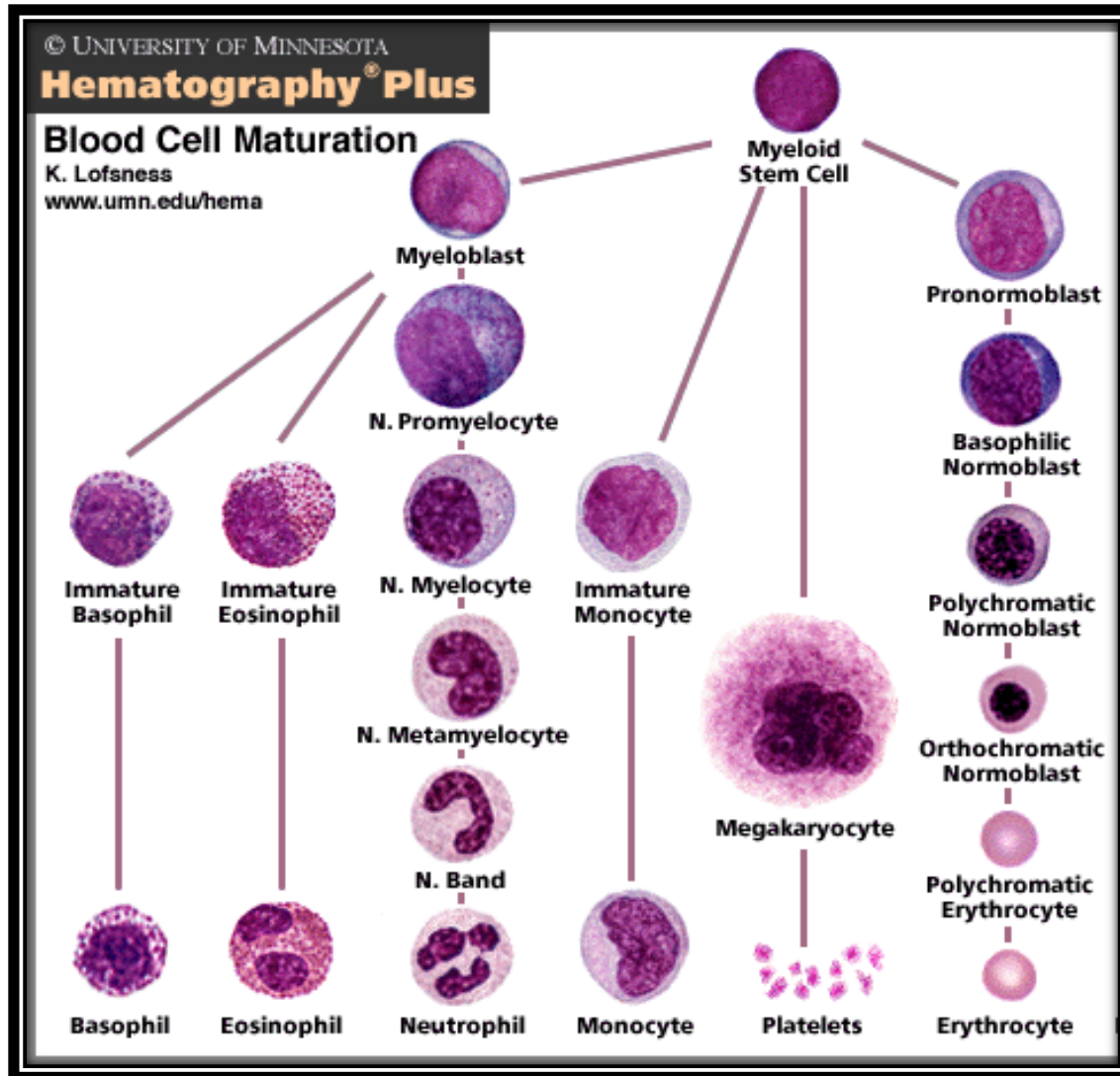
Ontogenia do linfócito B



Ontogenia do linfócito T



Ontogenia da célula mielóide



Epidemiologia

- Câncer mais comum da criança e do adolescente
- 25-30% dos cânceres para a faixa etária
- LLA
 - 80% das leucemias
 - 75-85% linhagem B
 - 15-25% linhagem T
 - Incidência
 - pico entre 2 - 5 anos
 - 7-40 casos/milhão
 - EEUU – 40 casos/milhão
 - Brasil – 20-40 casos/milhão
- LMA
 - 20% das leucemias
 - Incidência
 - Bimodal
 - adolescência
 - adultos >55 anos
 - 1-13 casos/milhão

Etiopatogenia

- Multifatorial

- Fatores genéticos

- 95% dos casos - anormalidades moleculares são adquiridas ou não constitutivas
 - Ausentes em células não sanguíneas e desaparecem durante a remissão
 - Principais – translocações cromossômicas
 - alterações gênicas
 - 5% - predisposição genética
 - Hereditariedade
 - Síndromes genéticas

- ✓ **Trissomia do 21**
- ✓ Síndrome de Klinefelter
- ✓ Neurofibromatose
- ✓ Síndrome de Bloom
- ✓ Anemia de Fanconi
- ✓ Ataxia Telangiectasia

Anormalidades genéticas

- Alterações na função de fatores de transcrição críticos para o processo de hematopoiese normal, apresentando implicações diagnósticas e terapêuticas importantes
 - Translocações cromossômicas
 - LLA - t(12;21) – *ETV6-RUNX1*, t(4;11) – *AF4-MLL*, t(9;22) – *BCR-ABL*
 - LMA - t(8;21) – *RUNX1-ETO*, t(15;17) – *PML-RARA*, inv(16) - *CBFB-MYH11*
 - Mutações de genes reguladores
 - LLA – *IKZF1*, *PAX5*, *NOTCH1*
 - LMA – *FLT3-ITD*, *CEBPA*

Etiopatogenia

- LLA
 - Fatores ambientais – diretos/exposição intra-útero
 - Radiação ionizante
 - Agentes químicos – pesticidas, benzeno, agentes alquilantes
 - Vírus – EBV, HIV, HTLV
 - Ingestão materna de alimentos e vegetais contendo altas doses de inibidores de topoisomerase II (flavonóides) – LLA *MLL+*
 - Imunodeficiências e doenças genéticas
 - Wiskott-Aldrich, hipogamaglobulinemia congênita, ataxia-telangectasia
 - S. Down
 - Controversos:
 - campos eletromagnéticos, uso materno de álcool, contraceptivos, cannabis, cigarro, exposição intra-útero à químicos e solventes

Etiopatogenia

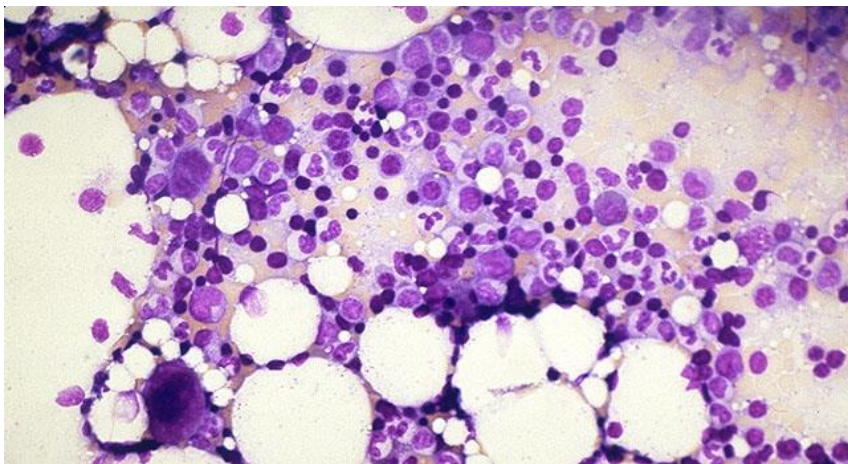
- LMA
 - Fatores ambientais – diretos/exposição intra-útero
 - Radiação ionizante
 - Agentes químicos – pesticidas, benzeno
 - Quimioterápicos – inibidores de topoisomerase II (epipodofilotoxinas), agentes alquilantes, antracíclicos
 - Terapia imunossupressora
 - Ingestão materna de alimentos e vegetais contendo altas doses de inibidores de topoisomerase II (flavonóides) – LMA - *MLL*
 - Condições hereditárias
 - S. Down (M7), anemia de Fanconi, S. Bloom, S. Kostmann, NF1
 - Doenças adquiridas
 - Anemia aplástica, hemoglobinúria paroxística noturna, mielodisplasias

Sinais e sintomas

- Poucos dias a meses
- Leves a graves

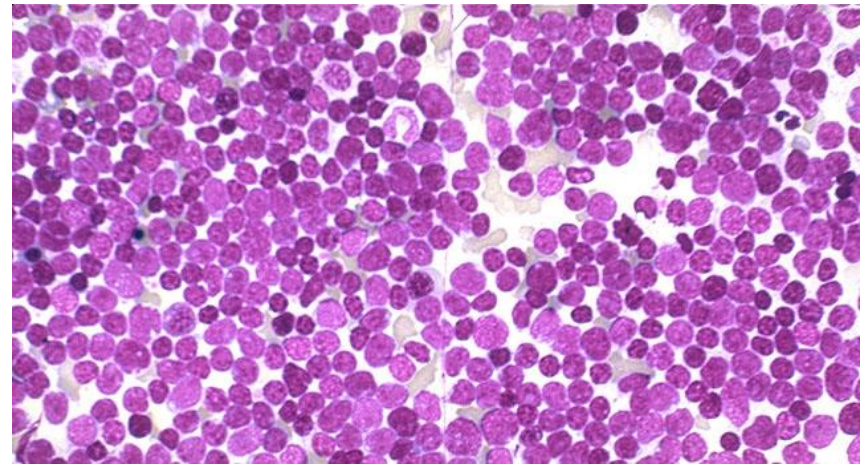
Medula óssea normal

- Série vermelha
- Série branca
- Série megacariocítica



Medula óssea leucêmica

- Medula tomada por blastos



Sinais e sintomas

- Febre
 - Doença e/ou neutropenia
- Sinais de sangramento
- Sinais de anemia
- Linfadenopatia
- Hepatoesplenomegalia
- Ossos e articulações
- Pele
- Alteração SNC
- Tórax
- Outros sítios: testículos, ovário, intestinos, rins

Leucemias agudas

apresentação clínica

- LLA
 - Febre - 61%
 - Sangramento (petéquias e equimoses)- 48%
 - Dor óssea- 23%
 - Linfadenopatia- 50%
 - Hepatoesplenomegalia- 68%
 - Massa mediastinal- 10%

Petéquia/equimose



Adenomegalia



Leucemias agudas

apresentação clínica

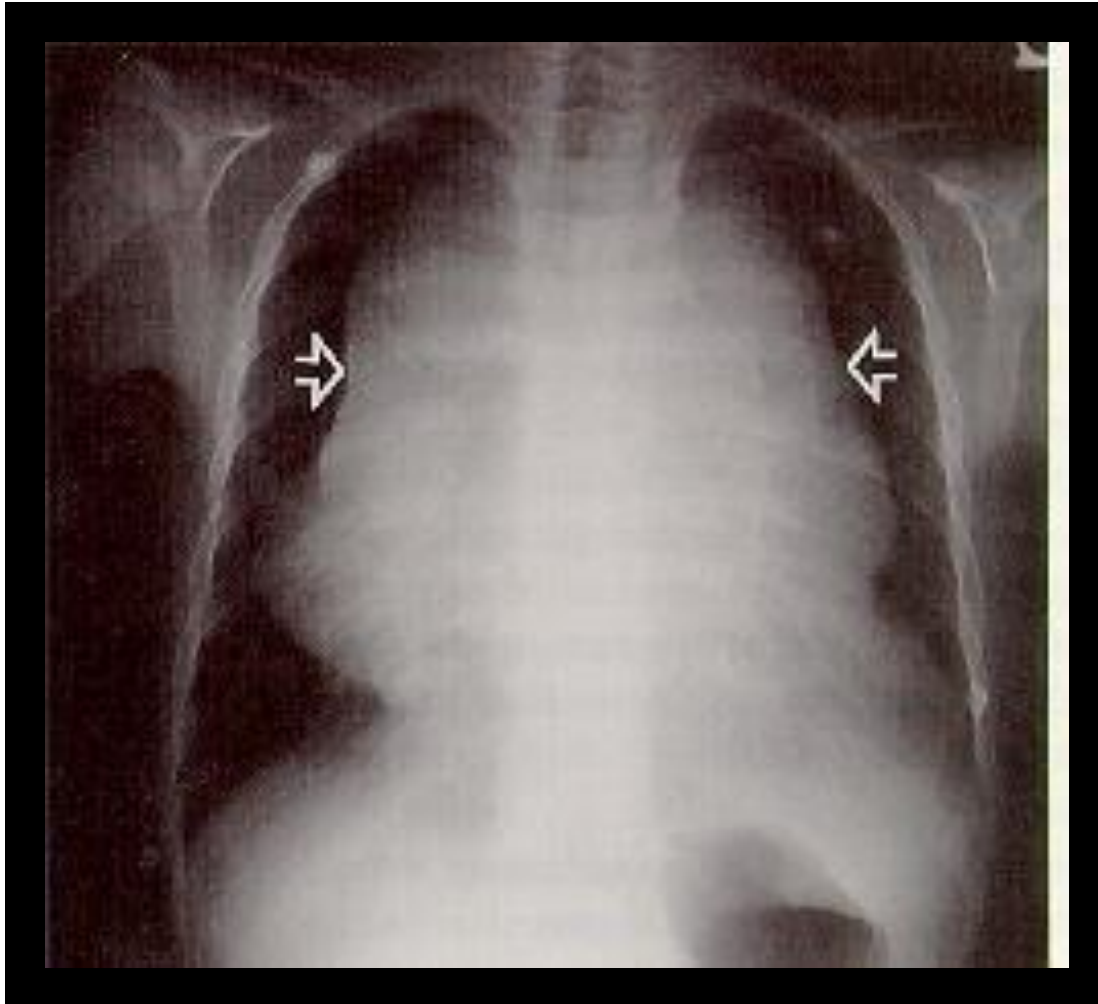
- Gerais:
 - anorexia, perda de peso, irritabilidade
- Alterações renais:
 - nefropatia úrica ou invasão tumoral
- Anormalidades metabólicas
 - síndrome de lise tumoral
 - Hiperuricemia, hiperpotassemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia
- Artralgia/artrite
- Acometimento hepático

Leucemias agudas

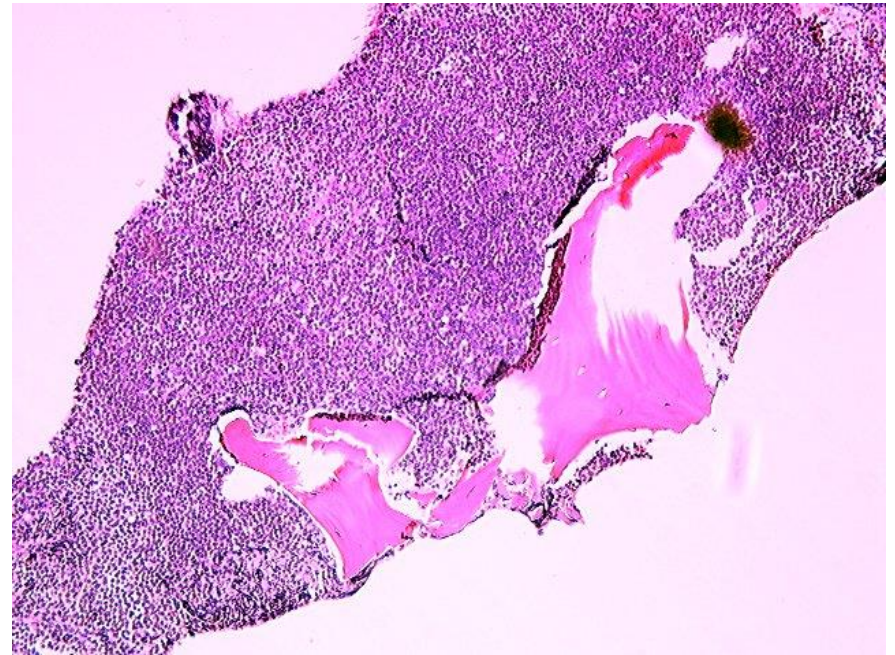
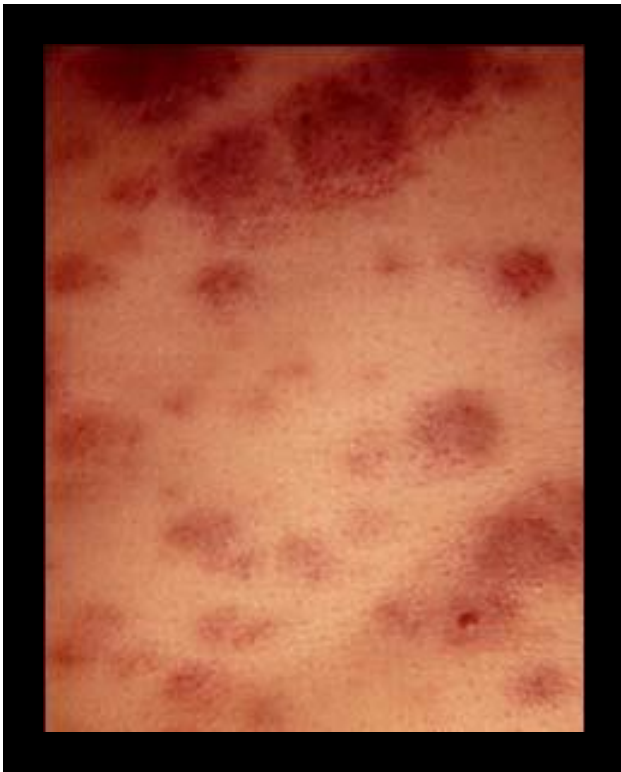
apresentação clínica

- Sintomas gastrointestinais
 - sangramento, obstrução, perfuração
- Sintomas torácicos
 - SVCS, compressão traquéia
- Sintomas cardiocirculatórios
 - ICC
- CIVD
 - LMA (especialmente promielocítica)
- Pele
 - LMA
- Tu sólidos (cloromas)
 - ossos, partes moles, órbita, área epidural - LMA M4/M5

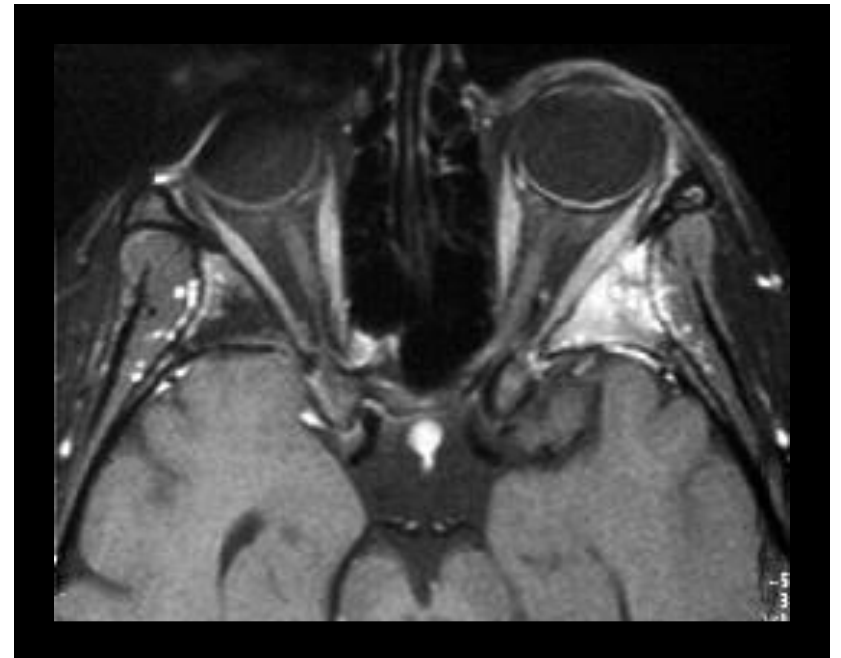
Síndrome VCS



Pele: LMA - M4 (mielomonocítica)



Cloroma – LMA M5 (monocítica)



Leucemias agudas

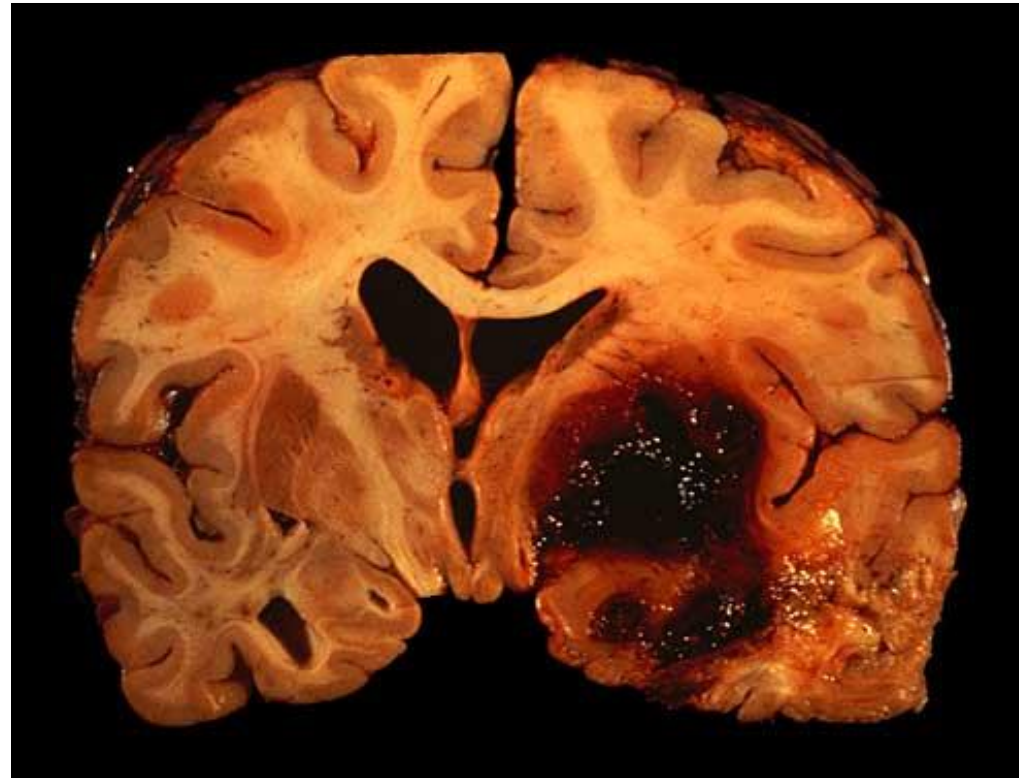
apresentação clínica

- Hipertrofia de gengivas
 - 25% LMA
- Testículo
 - <2% -aumento doloroso (LLA)
- Infiltração de SNC
 - 5% LLA, menos frequente LMA
 - HIC (cefaléia, vômito, rigidez de nuca, papiledema)
 - convulsão
 - paralisia de nervos cranianos
 - compressão espinal
 - sangramento
- Leucoestase (GB >100.000/mm³)
 - alterações metabólicas (ác. úrico, Ca, K e P), priapismo, AVCi
- Lactentes com S. Down
 - Mieloiose anormal transitória (TAM) e reação leucemóide (CUIDADO!)

Acomentimento gonadal



Sangramento SNC

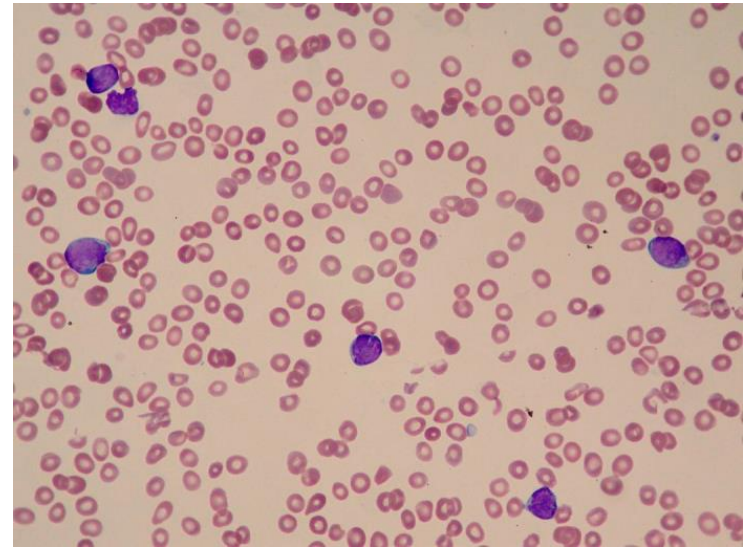


Investigação Diagnóstica

- Confirmar leucemia
- Caracterização biológica
 - Imunofenotipagem
 - Caracterização genético-molecular
- Avaliar disseminação extra medular
- Avaliar distúrbios eletrolíticos
- Avaliar fatores de risco

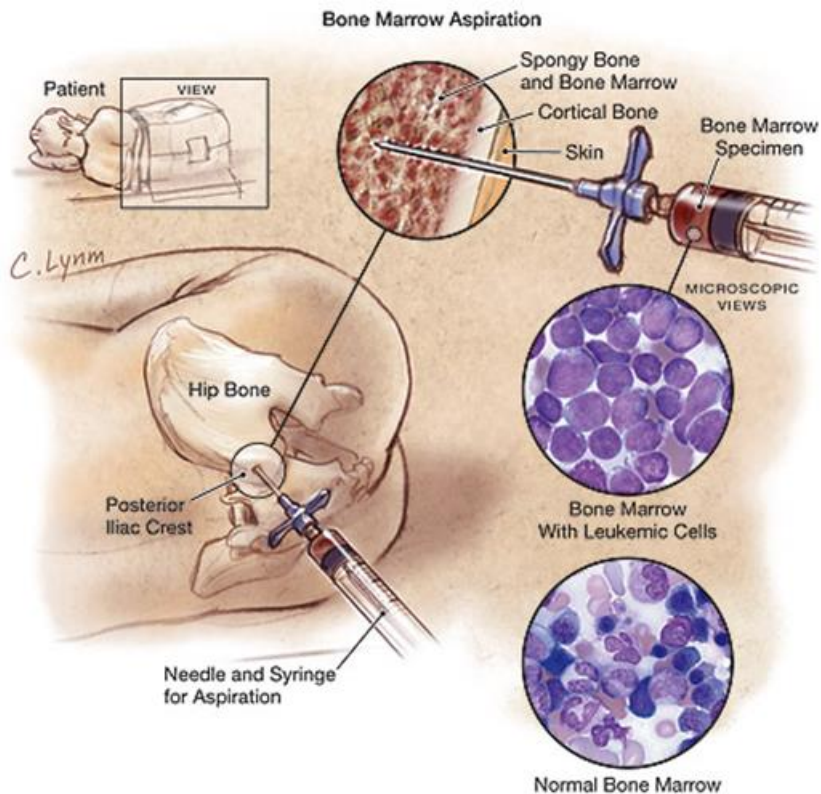
Confirmação diagnóstica

- Hemograma- pode não haver blasto circulante (20%)
 - Leucócitos:
 - $<10.000/\text{mm}^3$ - 53%
 - $10.000-50.000/\text{mm}^3$ - 30%
 - $>50.000/\text{mm}^3$ - 17%
 - Hemoglobina:
 - <7 g/dl- 43%
 - 7-11 g/dl- 45%
 - >11 g/dl- 12%
 - Plaquetas:
 - $<20.000/\text{mm}^3$ - 28%
 - $20.000-100.000/\text{mm}^3$ - 47%
 - $>100.000/\text{mm}^3$ - 25%



Confirmação diagnóstica

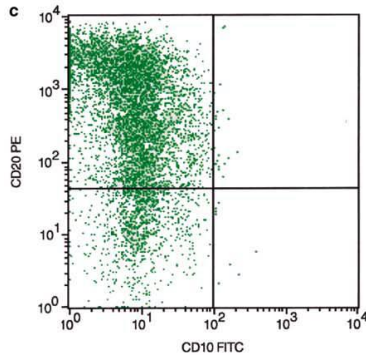
Medula Óssea (morfologia) – mielograma/biópsia



- > 25% de blastos → LLA
- > 20% de blastos → LMA

Caracterização biológica

Imunofenotipagem



- Citometria de fluxo multiparâmetro
 - Detecção de antígenos associadas com diferentes linhagens hematopoiéticas através de anticorpos monoclonais
 - Definição de leucemias linfoides (B e T) e mieloides

ANTICORPOS MONOCLONAIS UTILIZADOS

Miscelânea

HLA Dr
CD9
CD10
CD34
CD41a
CD45

Célula B

CD19
CD20
CD21
CD24
clg
slg

Célula T

CD1
CD2
CD3
CD4
CD5
CD7
CD8

Mielóide

CD 11b
CD 13
CD 14
CD 15
CD 33
CD 36
Anti-glicoforina
CD41
CD42

Caracterização biológica

Caracterização citogenética e molecular

➤ Alterações no número de cromossomos (ploidias)

LLA	- hipodiplóide	< 46 cromossomos
	- diplóide	46 cromossomos
	- pseudodiplóide	46 crom (alt. estrutural)
	- hiperdiplóide (1)	47 – 50 cromossomos
	- hiperdiplóide (2)	> 50 cromossomos

LMA	-7/del(7)
	-5/del(5)
	+8
	Cariótipo complexo

➤ Rearranjos estruturais

Translocações

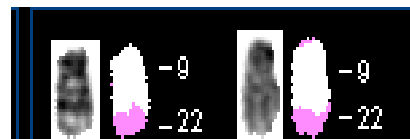
Deleções

Inversões

Amplificações

LLA
✓ t (12;21)
✓ t (8;14)
✓ t (9;22)
✓ t (4;11)
✓ t (1;19)

LMA
✓ t (8;21)
✓ t (15;17)
✓ Inv(16)
✓ 11q23



Caracterização biológica

Caracterização citogenética e molecular

- **Mutações/deleções**

- **LLA**

- B-derivada

- *PAX5* – 30-35%
- ***IKZF1*** – 15%
 - LLA-PH like
 - **Prognóstico desfavorável**
- *CDKN2A/B* – 30%
 - Prognóstico desfavorável
- Amplificação intracromossômica 21
 - **Prognóstico desfavorável**

- **LLA-T**

- *NOTCH1* – 50%
- *PTEN* – 17%
 - Prognóstico desfavorável
- *IL7R* – 7-9%
 - Prognóstico desfavorável

- **LMA**

- Mutações ativadoras de receptores de tirosino quinase
 - 20-25% crianças
 - 2/3 - ***FLT3/ITD***
 - **Prognóstico desfavorável**
- Mutação *WT1*
 - 12% dos casos
 - **Prognóstico desfavorável**
- Mutação do gene nucleofosmina (*NPM1*)
 - 10% crianças
 - **prognóstico favorável**
- Mutação gene do fator de transcrição *CEBPA*
 - 10% dos casos
 - **Prognóstico favorável**

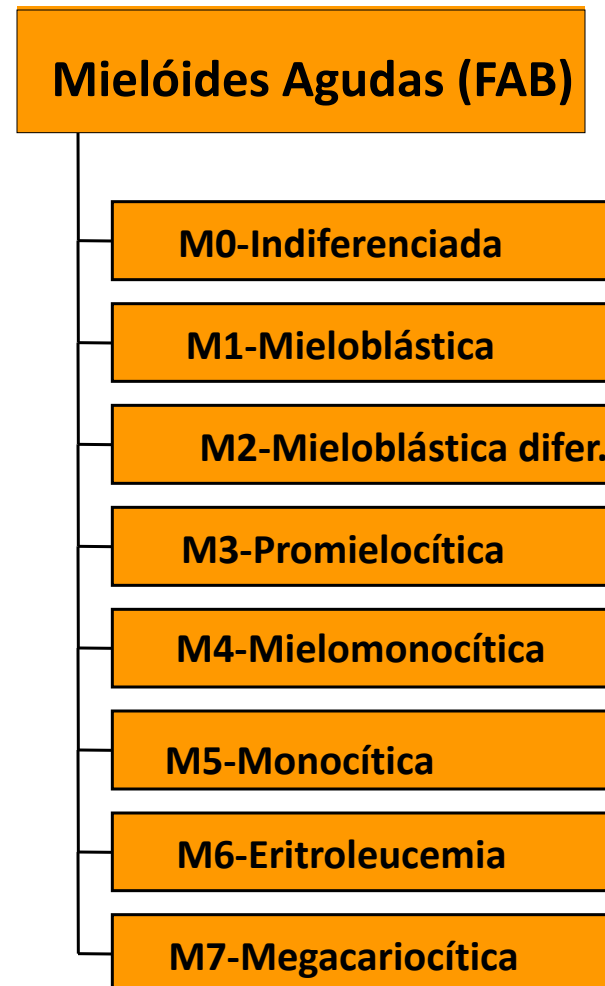
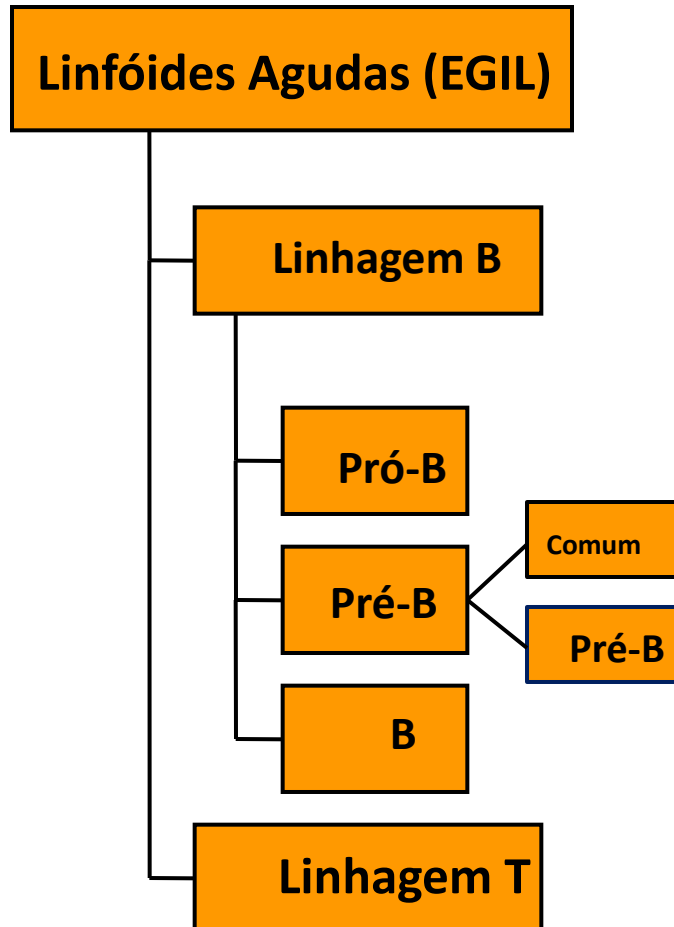
Diagnóstico

Avaliação complementar

- Disseminação extra-medular
- Proliferação excessiva das células
- Destruição das células

- Coleta de líquido
- Desidrogenase láctica (LDH)
- Avaliação de distúrbios eletrolíticos
- Avaliação de função renal e hepática
- Avaliação radiológica de ossos longos
- Raio X de tórax
- USG/CT

Classificação



Classificação OMS – LLA 2016

Classificação OMS

Leucemia/linfoma linfoblástico B

Leucemia/linfoma linfoblástico B, NOS

Leucemia/linfoma linfoblástico B com anormalidades genéticas recorrentes

- Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(9;22)(q34;q11.2); *BCR-ABL 1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(v;11q23); rearranjo *MLL*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(12;21)(p13;q22) *ETV6-RUNX1*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com hiperdiploidia
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com hipodiploidia
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(5;14)(q31;q32) *IL3-IGH*
- Leucemia/linfoma linfoblástico B com t(1;19)(q23;p13.3); *TCF3-PBX1*
 - Leucemia/linfoma linfoblástico B *BCR-ABL 1*-like (entidade provisória)
 - Leucemia/linfoma linfoblástico B com iAMP21 (entidade provisória)

Leucemia/Linfoma Linfoblástico T

- Leucemia/Linfoma early T-cell precursor (entidade provisória)

Leucemia/Linfoma linfoblástico de células natural killer (NK) (entidade provisória)

Classificação OMS – LMA 2016

Leucemia mieloide aguda e neoplasias relacionadas

Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com anormalidades genéticas recorrentes

- LMA com t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
- LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
- LMA com t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*
- LMA com t(9;11)(p22;q23); *MLLT3-MLL*
- LMA com t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- LMA com inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
- LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*

LMA com mutações gênicas

- LMA com *NPM1* mutado
- LMA com *CEBPA* mutado
- LMA com *BCR-ABL1* (entidade provisória)
- LMA com *RUNX1* mutado (entidade provisória)

Leucemia mieloide aguda relacionada a transformação de mielodisplasia

Leucemia relacionada ao tratamento de neoplasias mieloides

- Leucemia mieloide aguda, sem outra classificação específica:
- LMA com diferenciação mínima
- LMA sem maturação
- LMA com maturação
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica/monocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielose com mielofí brose aguda

Sarcoma mieloide

Proliferação mieloide relacionada com a Síndrome de Down

- Mielopoese anormal transitória
- Leucemia mieloide associada com a Síndrome de Down

Fatores de Risco

- Características clínicas e laboratoriais exibidas no momento do diagnóstico ou no decorrer do tratamento
 - Valor prognóstico

Identificar Fatores



Estratificar pacientes em grupos de risco



Adaptar o tratamento

Fatores prognósticos LLA - diagnóstico

Clínico-laboratoriais

Idade

- 1-9 anos
 - Melhor prognóstico
- **Contagem de GB**
 - **>50.000/mm³**
 - **Pior prognóstico**
- Subtipo de LLA
 - Pré-B – CD10+
 - Melhor prognóstico
 - Pró-B, LLA-T – pior prognóstico
 - LLA-B (slg) – tratar como LNH alto grau
- Infiltração SNC
- Organomegalia importante
- Massa torácica

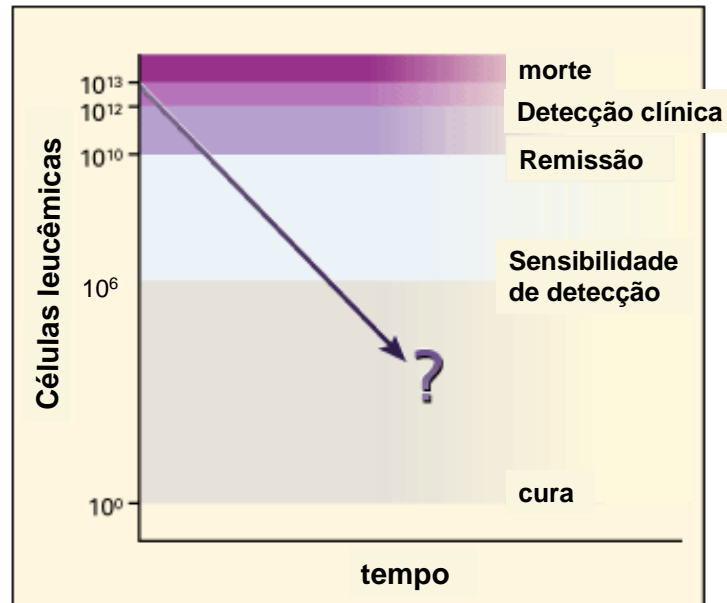
Genéticos

- Ploidia
 - Hiperdiplóide - > 50 cromos
 - Bom prognóstico
 - Hipodiplóide - < 46 cromos
 - Pior prognóstico
- Translocações cromossômicas
 - t(9;22); t(4;11)/11q23
 - Pior prognóstico
 - t(12;21)
 - Bom prognóstico
 - t(1;19)
 - Prognóstico neutro se intensificação do tratamento
- Mutações e deleções
 - *IKZF1*
 - LLA PH-like

Fatores prognósticos LLA - resposta

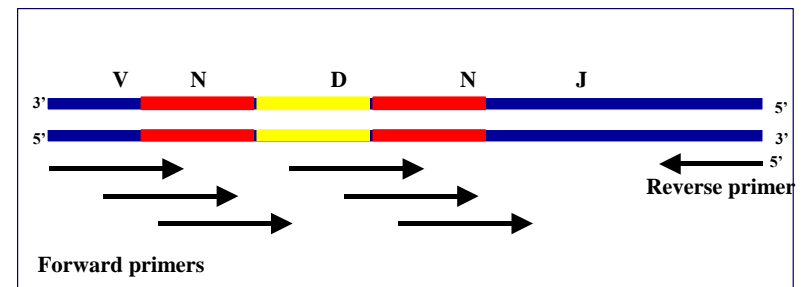
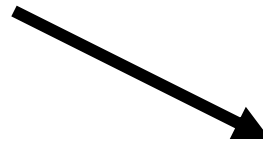
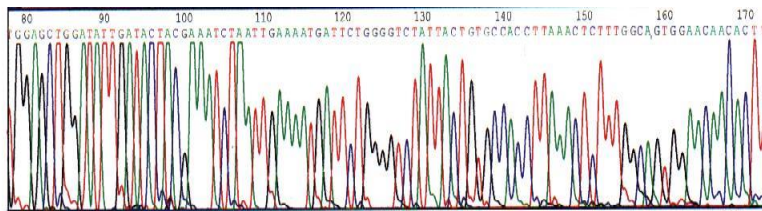
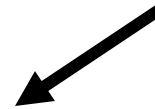
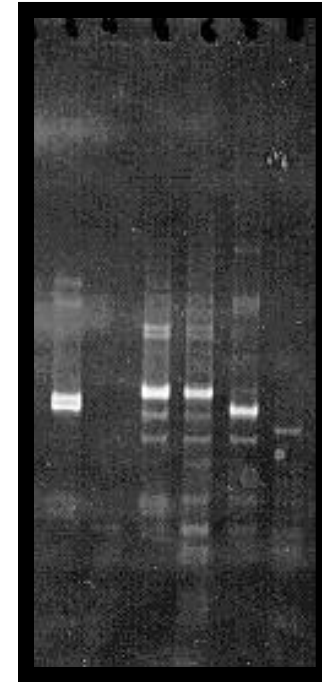
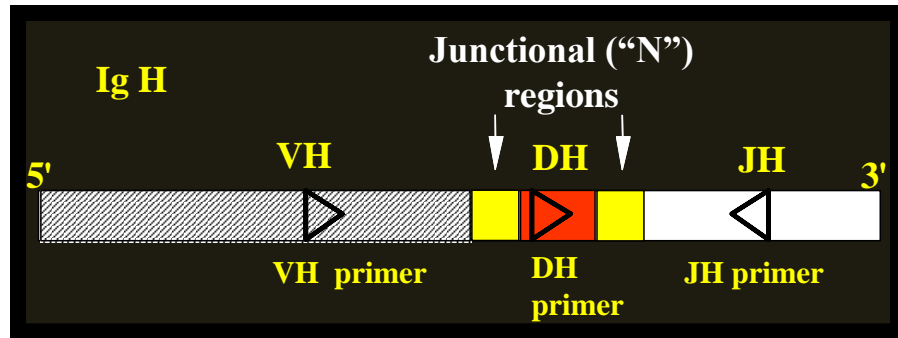
- Vários protocolos
 - Avaliação da resposta e cinética dos blastos durante terapia de indução
- GBTLI-09
 - Resposta no D7
 - » Blastos $<1000/\text{mm}^3$ pós-corticoide
 - MO D14 (DRM-citometria de fluxo)
 - » $< 10\%$ blastos (DRM- citometria fluxo)
 - MO D35 (DRM-PCR ou CF)
 - » $< 0,1\%$ LLA B-derivada
 - » $< 1\%$ LLA-T

Doença Residual Mínima



- Remissão: <5% de blastos na medula óssea por citologia convencional
- DRM: presença de doença não detectada por métodos convencionais de análise
- Técnicas
 - PCR – rearranjos Ig/TCR ou translocações
 - Imunofenotipagem – fenótipos aberrantes

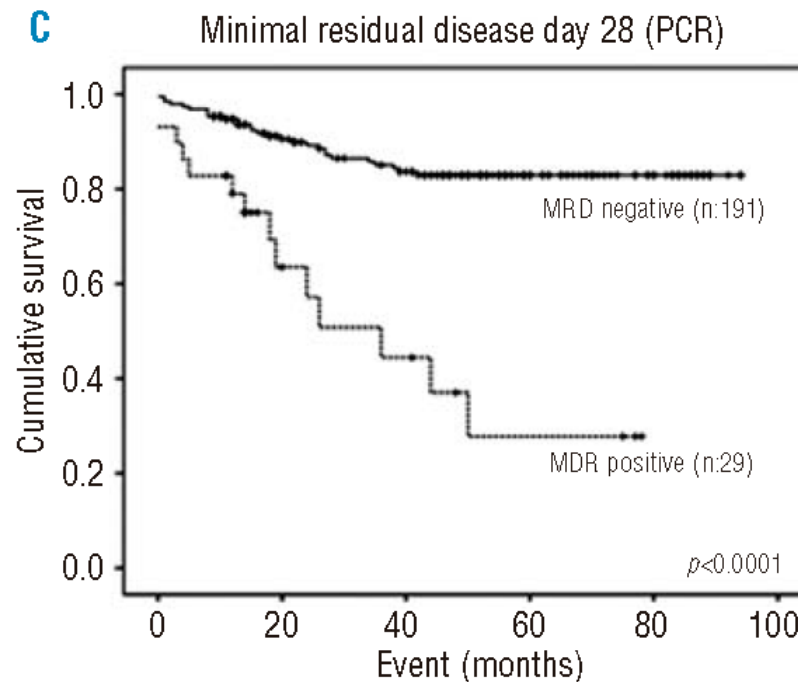
Doença residual mínima



A simplified minimal residual disease polymerase chain reaction method at early treatment points can stratify children with acute lymphoblastic leukemia into good and poor outcome groups

Carlos A. Scrideli,¹ Juliana G. Assumpção,² Mônica A. Ganazza,² Marcela Araújo,² Sílvia R. Toledo,³ Maria Lúcia M. Lee,³ Elisabete Delbuono,³ Antonio S. Petrilli,³ Rosane P. Queiróz,¹ Andrea Biondi,⁴ Marcos B. Viana,⁵ José A. Yunes,² Sílvia R. Brandalise,² and Luiz G. Tone¹

¹Department of Pediatrics, Ribeirao Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirao Preto, Brazil; ²Centro Infantil Boldrini, Campinas, Brazil; ³Pediatric Oncology Institute, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil, and ⁴Pediatric Clinic, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy; ⁵Department of Pediatrics, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil



Fatores prognósticos

- **LMA**

- Contagem GB - $>100.000/\text{mm}^3$ - pior prognóstico
- Citogenética
 - Prognóstico favorável – t(8;21); t(15;17); inv(16)
 - Prognóstico desfavorável – monossomia 7, do 5, del(5q), inv(3) e 11q23
- Moleculares (mutações)
 - *FLT3/ITD* e *WT1* – pior prognóstico
 - *CEBPA* e *NPM1* – prognóstico favorável
- LMA secundária – prognóstico ruim
- Resposta ao tratamento
 - Remissão após 1º ciclo de indução – prognóstico melhor
 - Altos índices de DRM – pior prognóstico

Diagnóstico diferencial

Condições não malignas

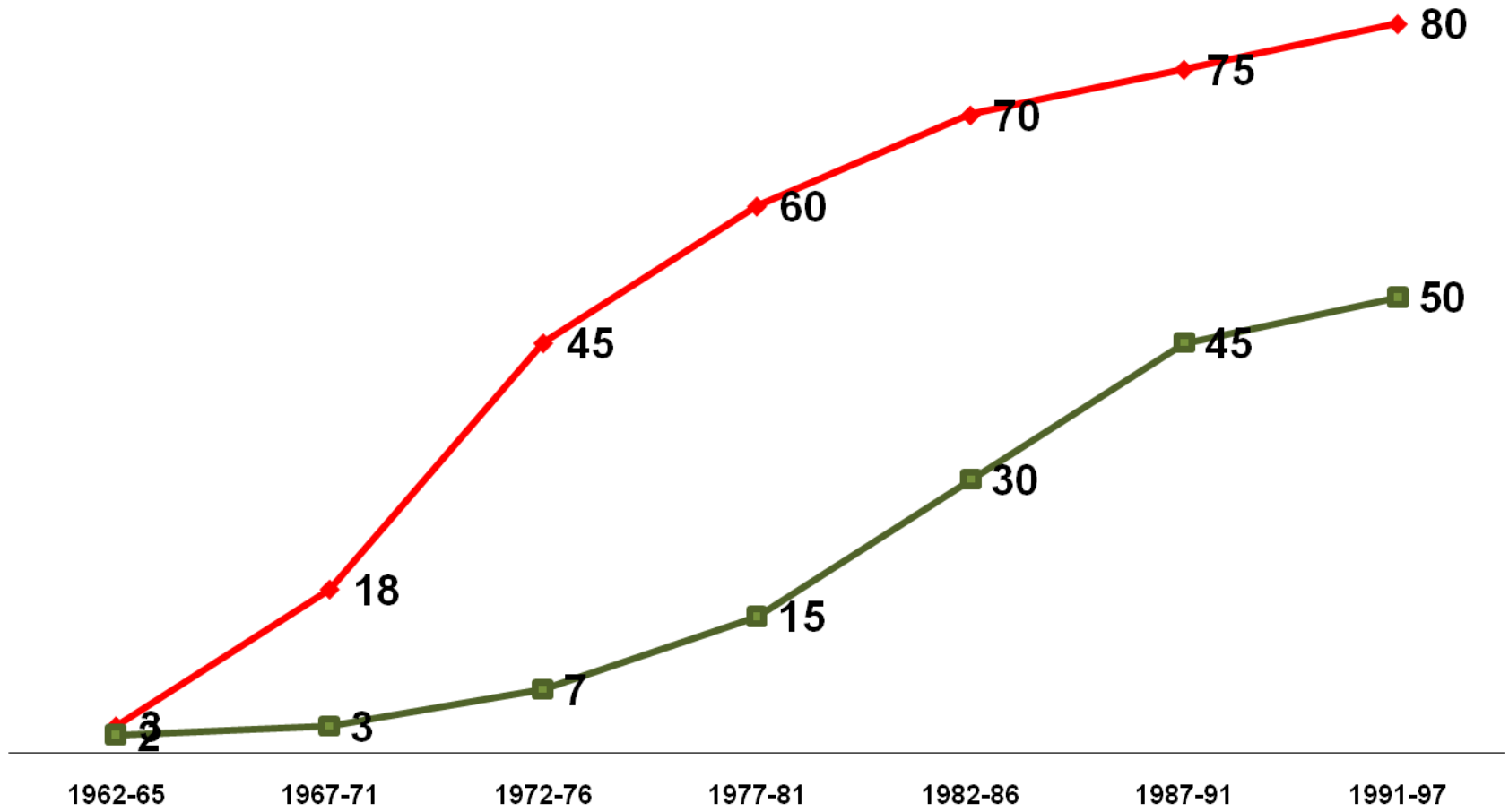
- ARJ
- PTI, drogas
- Mononucleose infecciosa e mono-like
- HIV
- Anemia aplástica, CIVD
- Linfocitoses agudas infecciosas
- Infecções: calazar, endocardite, malária, meningococemia, tuberculose, sepse

Condições malignas

- Neuroblastoma
- Linfomas
- Sarcomas
- Síndrome mielodisplásica
- Síndromes mieloproliferativas

Tratamiento leucemias agudas

LLA LMA



Tratamento - LLA

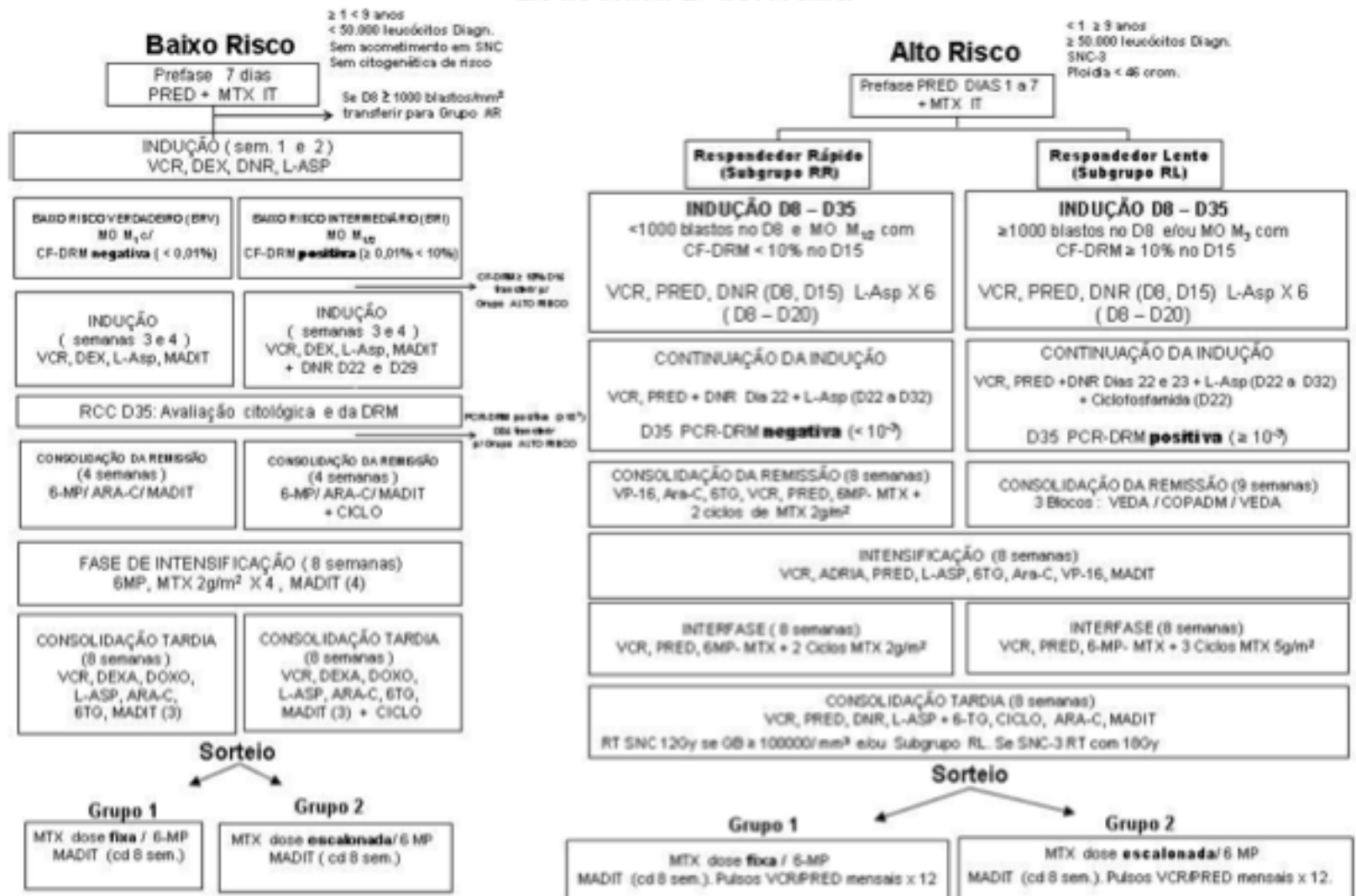
Quimioterapia
(2a 6m a 3 anos)

- ✓ Indução de remissão
- ✓ Consolidação
- ✓ Manutenção
- ✓ Profilaxia de doença no SNC

No Brasil:

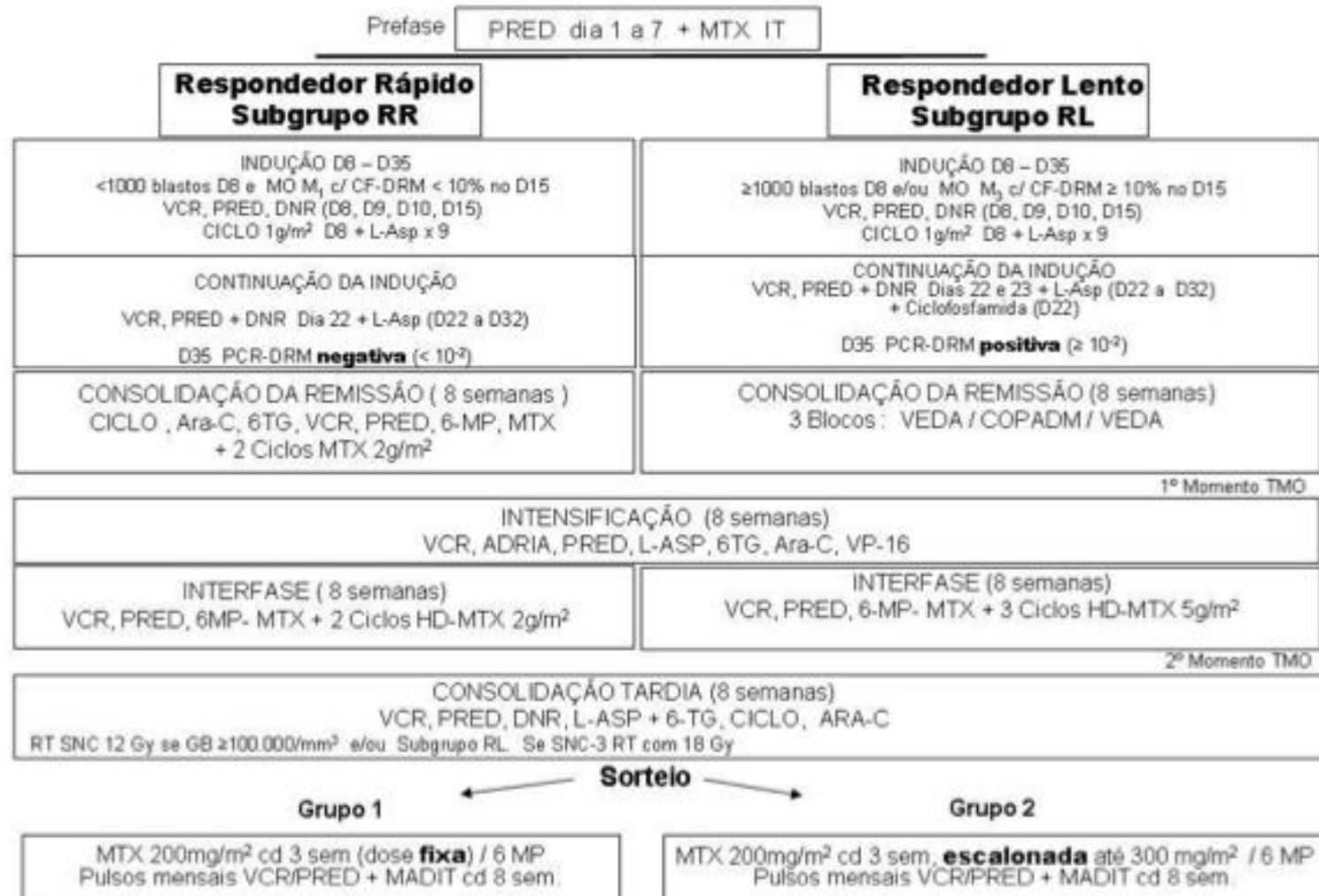
Grupo Brasileiro Tratamento Leucemias Infância (GBTLI)

Representação Esquemática Global do GBTLI LLA-2009 Leucemia B-derivada



Quadro 3 - Representação Esquemática Geral do Protocolo GBTLI LLA-2009 para LLA B-derivada.

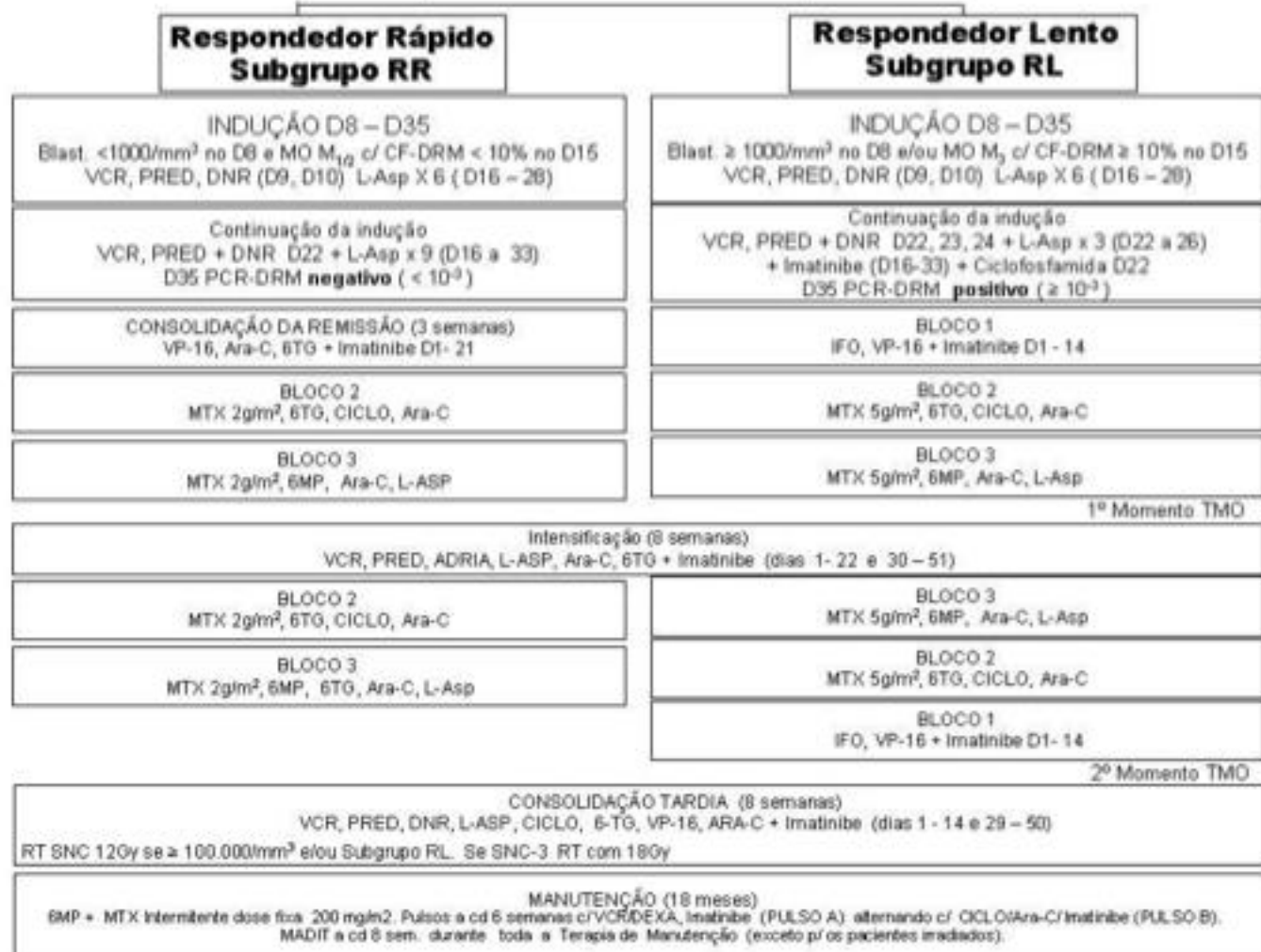
Planejamento Global GBTLI LLA-2009
LLA T-DERIVADA



Quadro 17 - Representação esquemática do planejamento global do Protocolo GBTLI LLA-2009 para a LLA T-derivada.

Protocolo GBTLI LLA- 2009 LLA Ph⁺

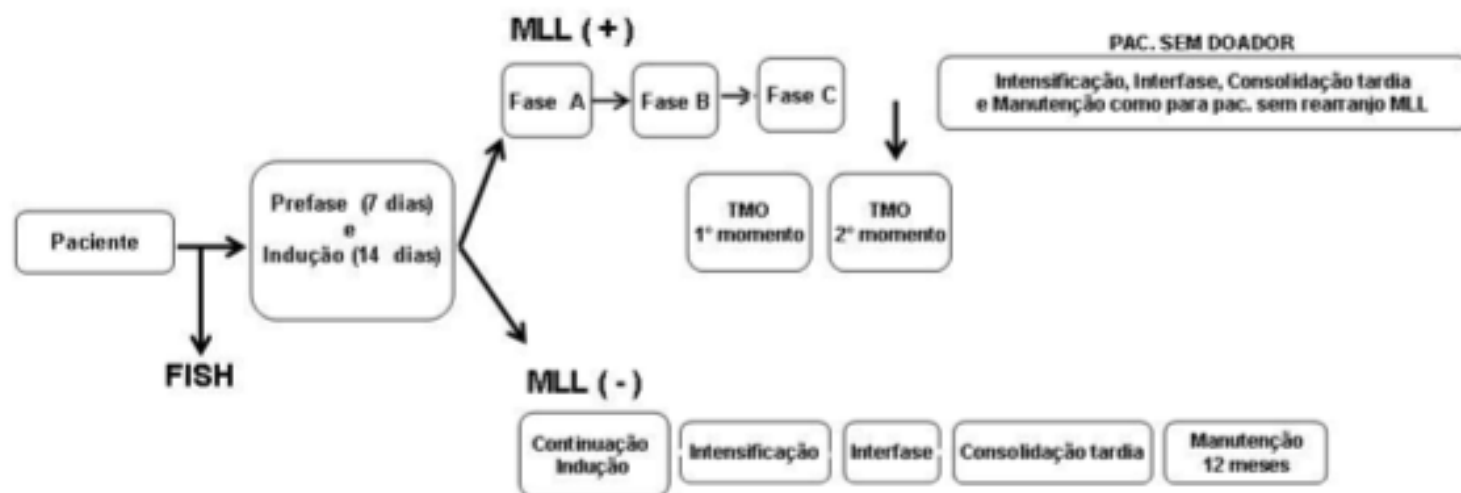
Prefase PRED dias 1 a 7 + MTX IT



Quadro 24 - Representação esquemática geral do Protocolo GBTLI LLA-2009 para a LLA Ph⁺

Planejamento Global GBTLI LLA-2009

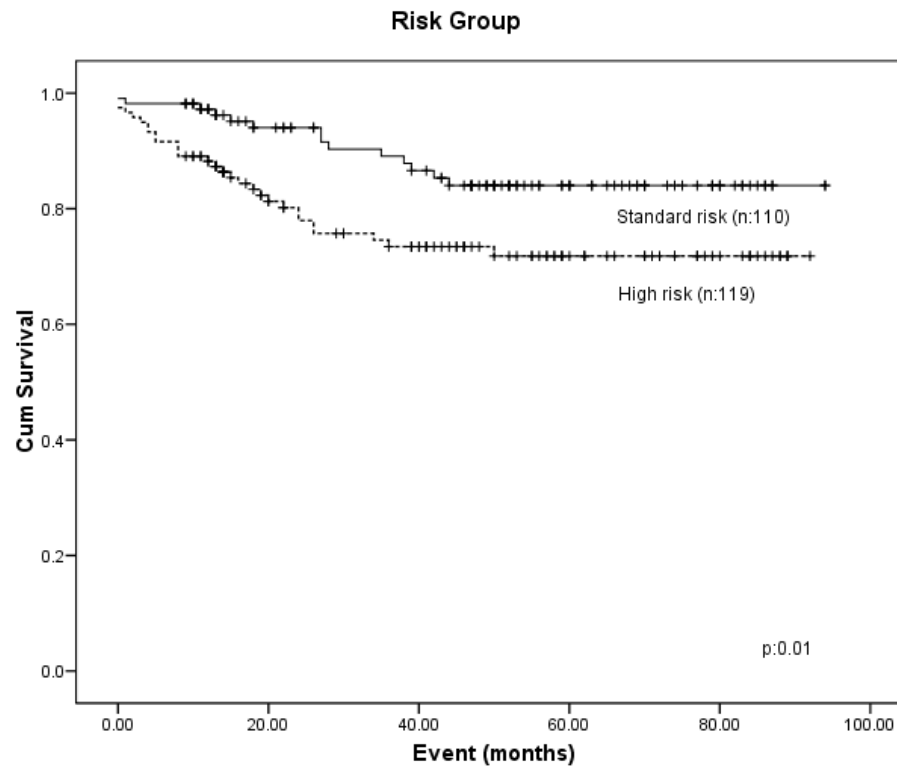
Grupo Lactente (< 12 meses)



Quadro 34 - Representação esquemática geral do Protocolo GBTLI LLA-2009 do tratamento da LLA de lactentes (< 12 meses)

GBTLI-99

USP-RP/Boldrini Campinas/IOP-UNIFESP



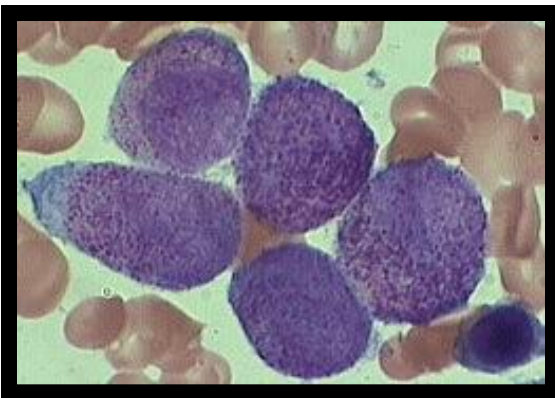
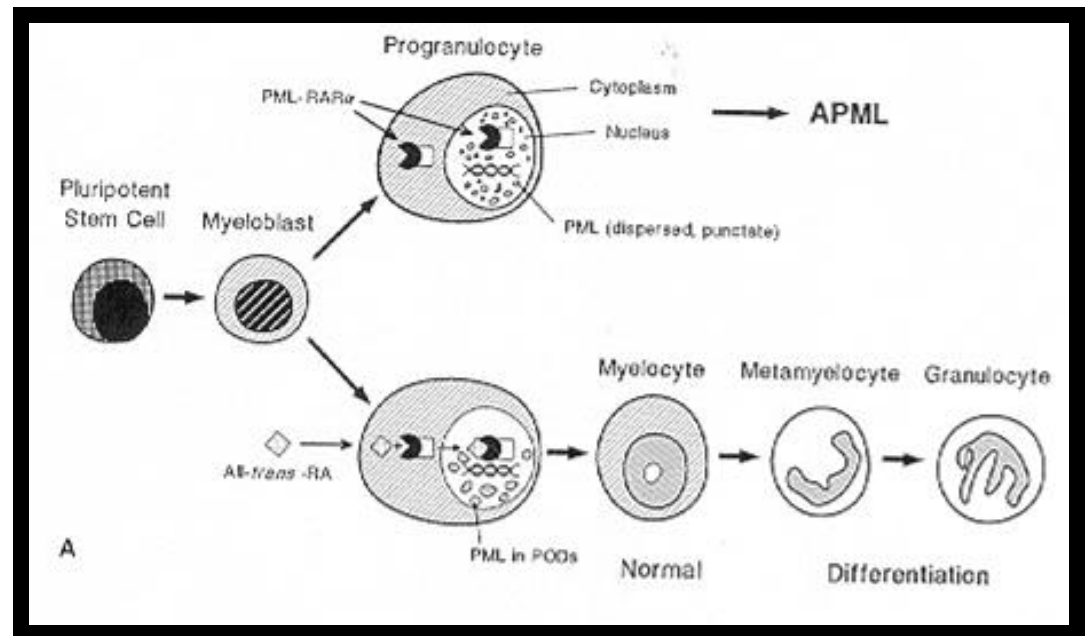
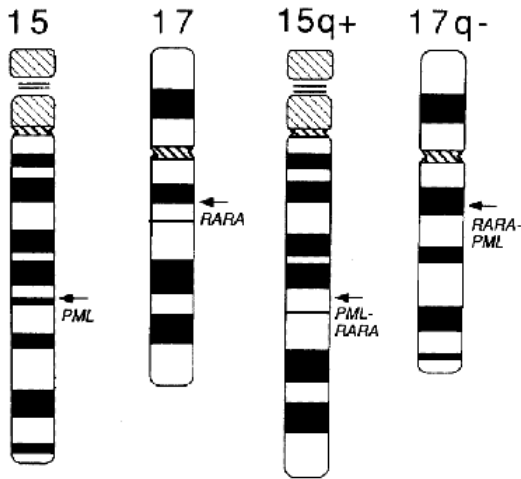
Leucemias agudas - tratamento

- LMA - SLE 5 anos- 40-50%
 - > 70% - t(8;21), inv(16), t(15;17)
- Tratamento
 - Indução: Arac + antracíclico (doxo)
 - Intensificação: HD-AraC \pm antracíclico \pm VP-16
 - Manutenção – controversa
 - Protocolos distintos
 - LMA promielocítica
 - ATRA – SLE - >80%
 - LMA-M7 paciente com S. Down
 - Redução dose – SLE – 70%

Perspectivas

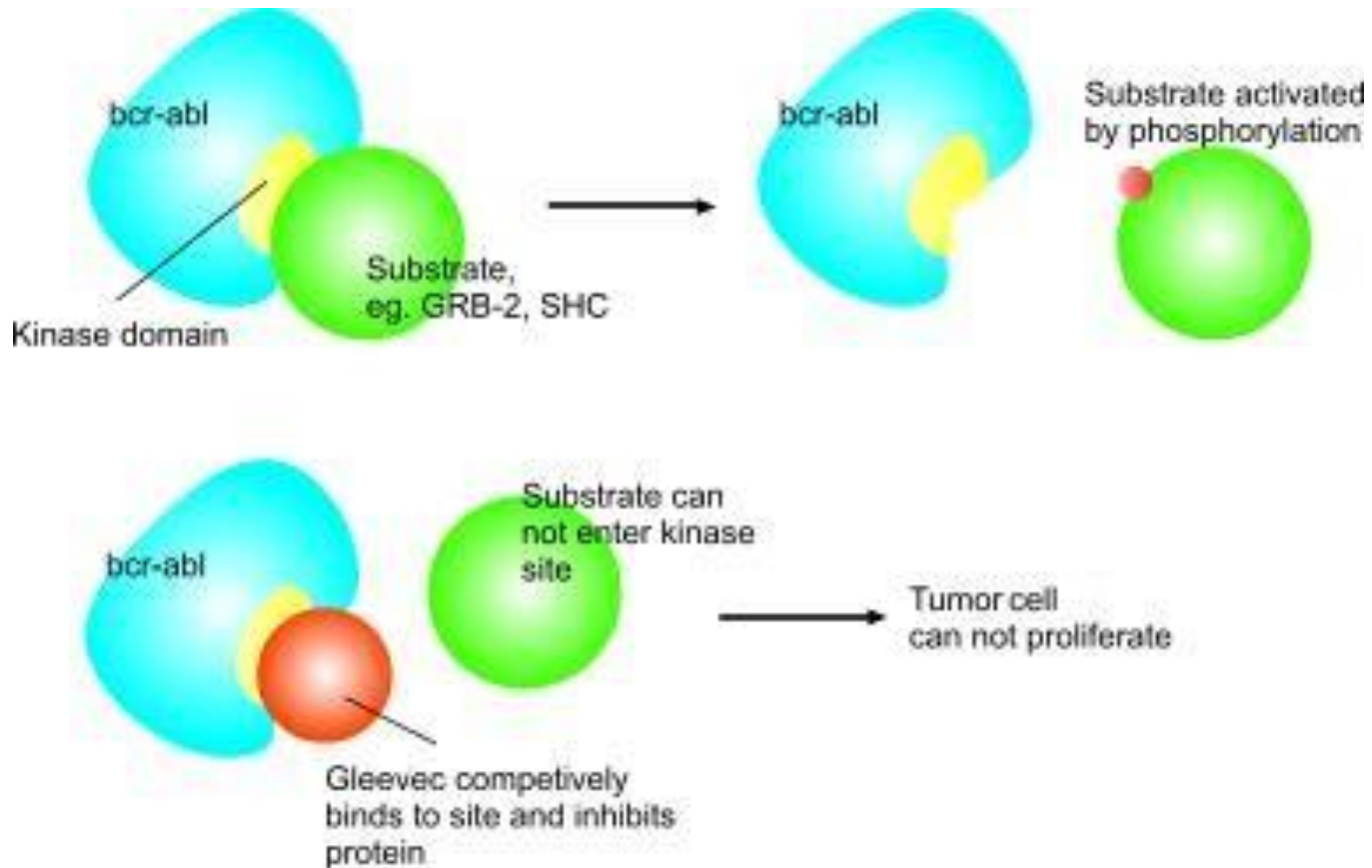
- Diagnóstico molecular
 - Caracterização de subtipos moleculares distintos
 - Mutações *PAX5*, *IKZF1*, *JAK2*, *CRLF2*, *CREBBP*; BCR-ABL1-like; Early T-cell precursor ALL
 - Individualização do tratamento
- Novas drogas
 - ATRA
 - Mesilato de imatinib
 - AcMo anti-CD20 (Rituximab)
 - Superexpressão do gene *MCL1* – associado com resistência a corticosterídes
 - Revertido com uso de inibidores de mTOR
 - Super expressão de *FLT3* em LLA MLL+
 - Inibidores de *FLT3*
 - *CREBBP* – deletado ou mutado em 19% LLA recidivada
 - Inibidores de histona deacetilase
 - Outros
 - inibidores de JAK
 - Inibidores de auroroquinas
 - Inibidores de AKT
 - Agentes demetilantes

t(15;17) - ATRA



LMA-M3- SLE 5a QT vs ATRA – 20% vs 80%

t(9;22) – Mesilato de Imatinibe



LLA-Ph1+ - SLE 5a QT vs QT+ imatinibe – <20% vs ~70%