



## **Leucemie Acute Linfoblastiche**

AULA CHIANTORE  
POLICLINICO S. ORSOLA-MALPIGHI  
Bologna, 13 maggio 2016

## **III SESSIONE: TERAPIA LAL paziente pediatrico**

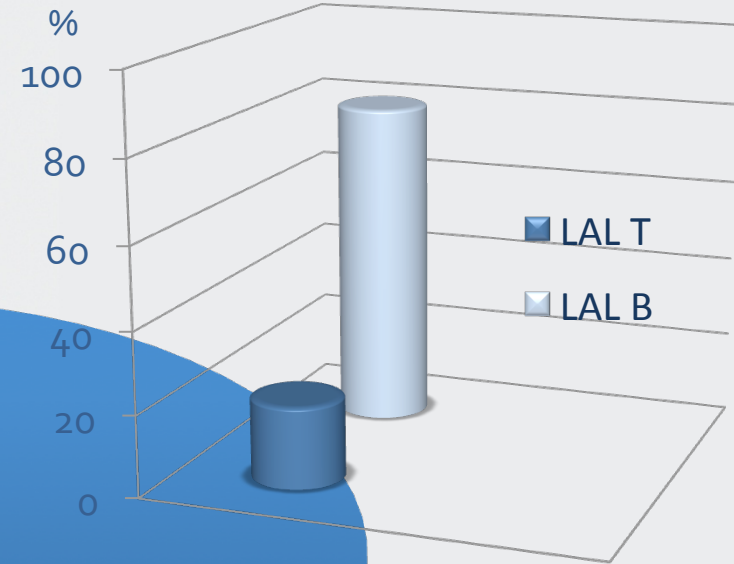
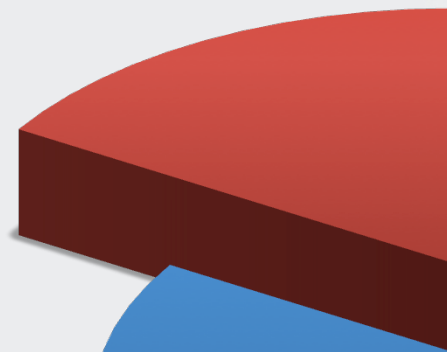
**ANNA MARIA TESTI**

**Università degli Studi, Roma "Sapienza"  
Dipartimento Biotecnologie Cellulari ed Ematologia**

**Policlinico S. Orsola-Malpighi Bologna, 13 maggio 2016**

## Leucemie Acute in età pediatrica

**Leucemia mieloide acuta**  
6 casi/milione bambini/anno



**Leucemia linfoide acuta**  
30 casi/milione bambini/anno  
Picco incidenza: 3 – 5 anni

# A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Ching-Hon Pui and William E. Evans

Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there?

Ching-Hon Pui,<sup>1-3</sup> Charles G. Mullighan,<sup>2</sup> William E. Evans,<sup>3,4</sup> and Mary V. Relling<sup>3,4</sup>

*Seminars in Hematology*, Vol 50, No 3, July 2013, pp 185–196

BLOOD, 9 AUGUST 2012 • VOLUME 120, NUMBER 6

Journal of Paediatrics and  
Child Health



doi:10.1111/jpc.12803

## REVIEW ARTICLE

### Lessons from 50 years of curing childhood leukaemia

Catherine Helen Cole<sup>1,2,3,4</sup>

NOVEL APPROACHES TO ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Journal of Paediatrics and Child Health 51 (2015) 78–81  
© 2015 The Author



### How can we improve on the already impressive results in pediatric ALL?

Angela Thomas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh, UK

## REVIEW



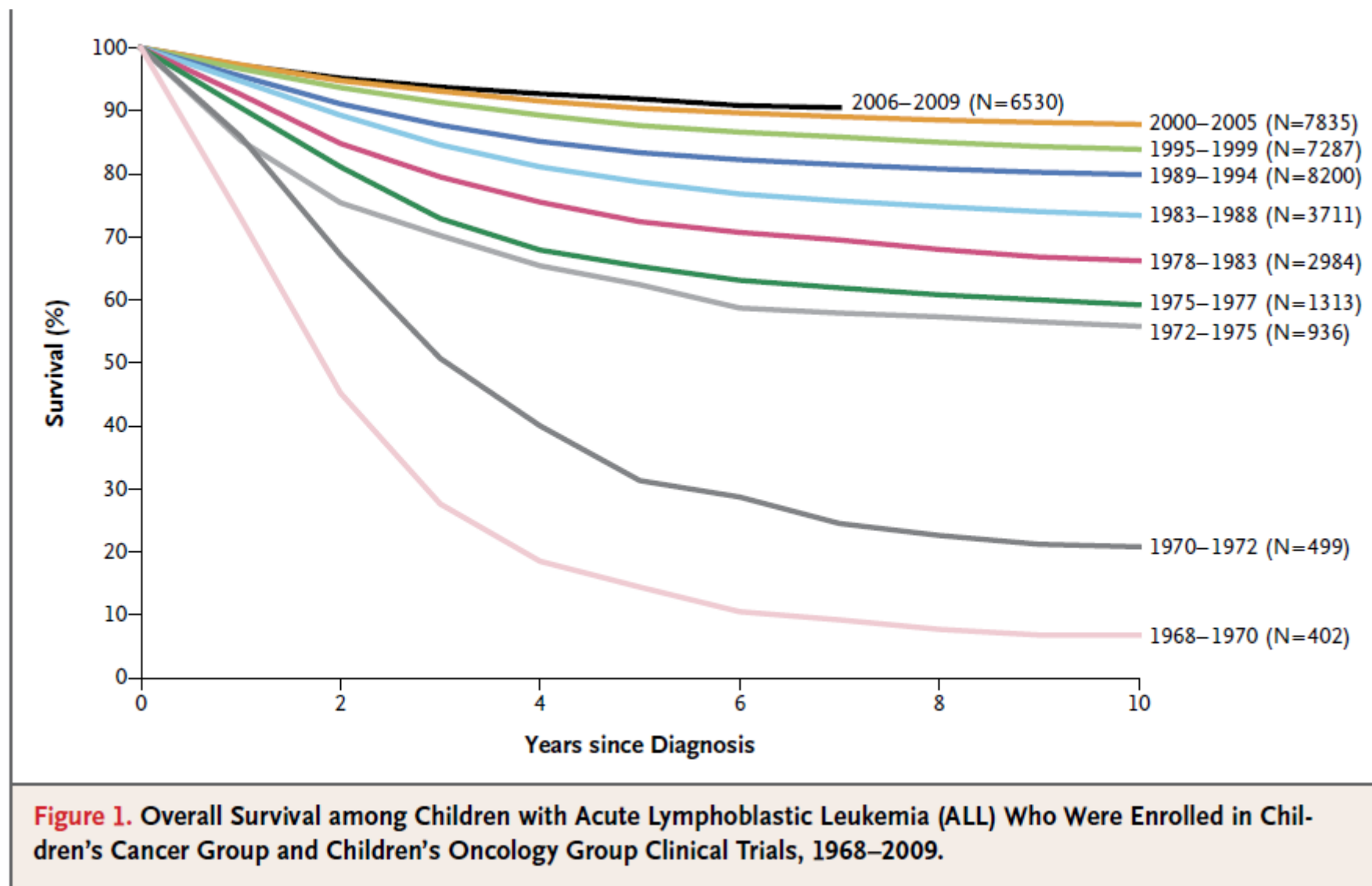
### Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia

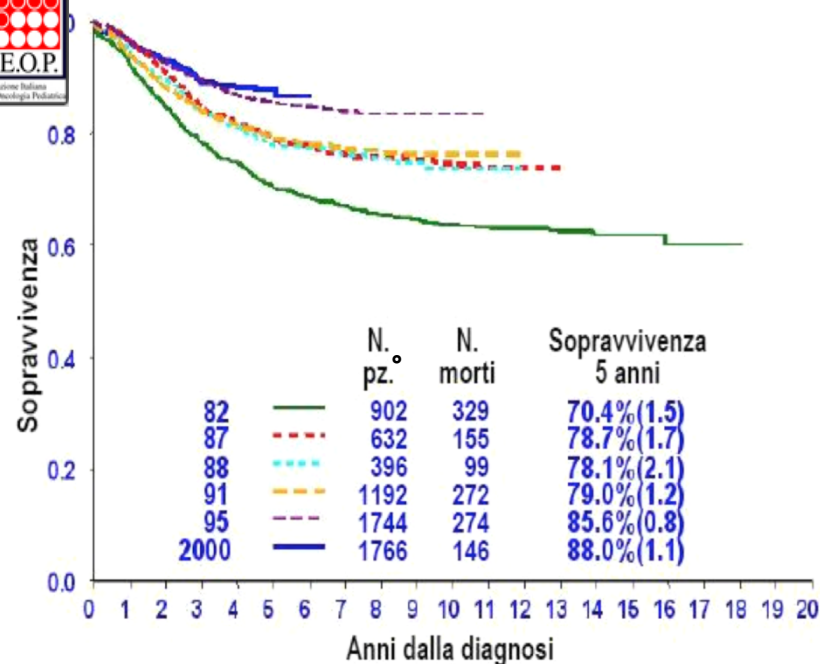
William L. Carroll<sup>a</sup> and Stephen P. Hunger<sup>b,c</sup>

Volume 28 • Number 1 • February 2016

# Acute Lymphoblastic Leukemia in Children

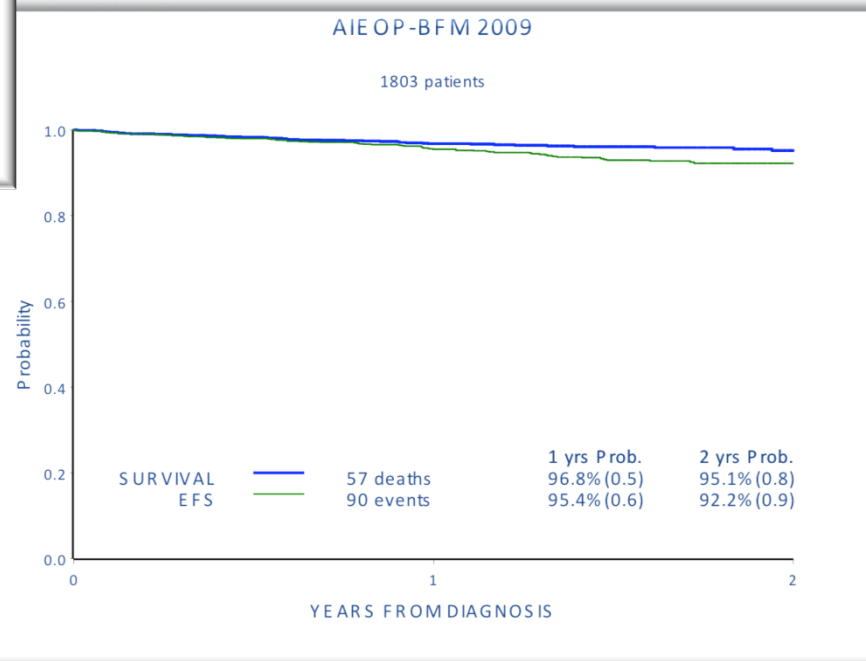
Stephen P. Hunger, M.D., and Charles G. Mullighan, M.D.





**Overall survival for children with ALL treated according to AIEOP protocols since 1982**

**Overall survival for children with ALL treated according to AIEOP-BFM ALL 2009 protocol**



# Leucemia Linfoide Acuta del bambino

**Table 1. Patient characteristics and treatment results from selected clinical trials enrolling children with ALL**

| Study group | Years of study | No. of patients | Age, y, range | T-cell ALL, % | 5-y outcome, %              |            |            | Data source                    |
|-------------|----------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------------------|------------|------------|--------------------------------|
|             |                |                 |               |               | Cumulative CNS relapse rate | EFS        | Survival   |                                |
| AIEOP-95    | 1995-2000      | 1743            | 0-18          | 11            | 1.2 ± 0.3                   | 75.9 ± 1.0 | 85.5 ± 0.8 | Conter et al <sup>1</sup>      |
| BFM-95      | 1995-1999      | 2169            | 0-18          | 13            | 4.0 ± 0.4                   | 79.6 ± 0.9 | 87.0 ± 0.7 | Möricke et al <sup>2</sup>     |
| COG         | 2000-2005      | 7153            | 0-21          | 7             | NA                          | NA         | 90.4 ± 0.5 | Hunger et al <sup>3</sup>      |
| DCOG-9      | 1997-2004      | 859             | 1-18          | 11            | 2.6 ± 0.6                   | 80.6 ± 1.4 | 86.4 ± 1.2 | Veerman et al <sup>4</sup>     |
| DFCI 00-01  | 2000-2004      | 492             | 1-18          | 11            | NA                          | 80.0 ± 2   | 91 ± 1     | Vrooman et al <sup>5</sup>     |
| NOPHO-2000  | 2002-2007      | 1023            | 1-15          | 11            | 2.7 ± 0.6                   | 79.4 ± 1.5 | 89.1 ± 1.1 | Schmiegelow et al <sup>6</sup> |
| SJCRH 15    | 2000-2007      | 498             | 1-18          | 15            | 2.7 ± 0.8                   | 85.6 ± 2.9 | 93.5 ± 1.9 | Pui et al <sup>7</sup>         |
| UKALL 97/99 | 1999-2002      | 938             | 1-18          | 11            | 3.0 ± 0.6                   | 80.0 ± 1.3 | 88.0 ± 1.1 | Mitchell et al <sup>8</sup>    |

EFS indicates event-free survival; AIEOP, Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica; BFM, Berlin-Frankfurt-Münster; NA, not available; DCOG, Dutch Childhood Oncology Group; DFCI, Dana-Farber Cancer Institute consortium; NOPHO, Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology; SJCRH, St Jude Children's Research Hospital; and UKALL, United Kingdom Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia.

- **Gruppi cooperativi nazionali e internazionali**
- **Definizione della strategia terapeutica (nuovi chemioterapici; trapianto di cellule staminali)**
- **Migliore conoscenza della biologia della cellula leucemica**
- **Migliore definizione delle fasce di rischio**
- **Miglioramento della terapia di supporto (terapia trasfusionale; terapia della sindrome da lisi tumorale)**
- **Terapie personalizzate (caratteristiche biologiche delle cellule leucemiche; caratteristiche dell'ospite – farmacocinetica; farmacogenetica)**

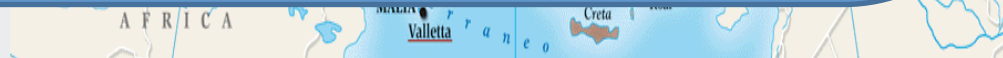


# AIEOP

Associazione Italiana Ematologia



- ☐ Numero maggiore di pazienti
- ☐ Centralizzazione materiale biologico della diagnosi in laboratori selezionati
- ☐ Trattamenti uniformi

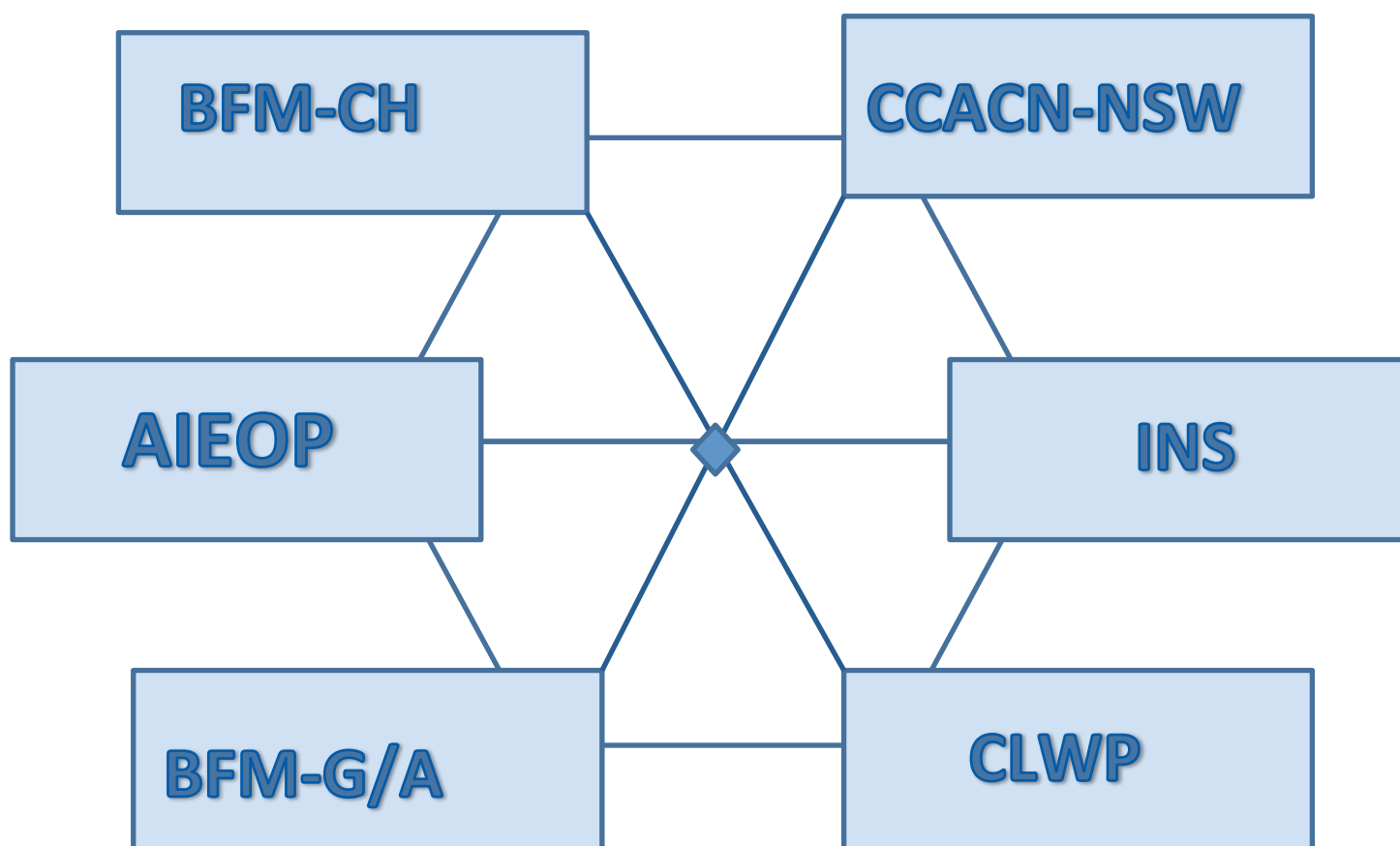


**53 CENTRI AIEOP**

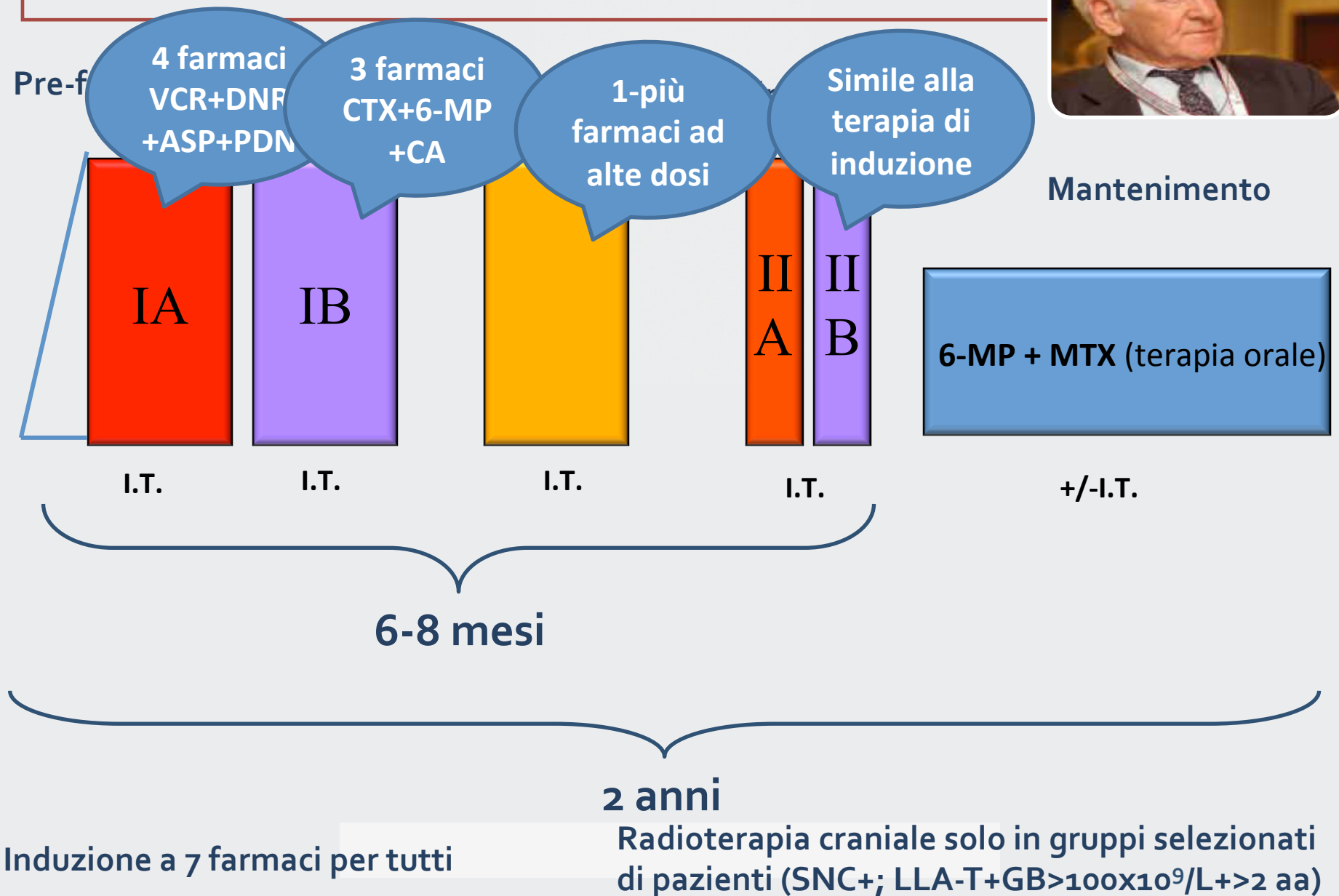
# Protocollo AIEOP-BFM LLA 2009

**STUDIO DI FASE III-IV , RANDOMIZZATO OPEN LABEL, MULTICENTRICO  
INTERNAZIONALE**

**PER IL TRATTAMENTO DI BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA LLA NON B MATURA**



## Schema terapeutico: Leucemia Linfoide Acuta





## CNS prophylaxis in pediatric acute lymphoblastic leukemia

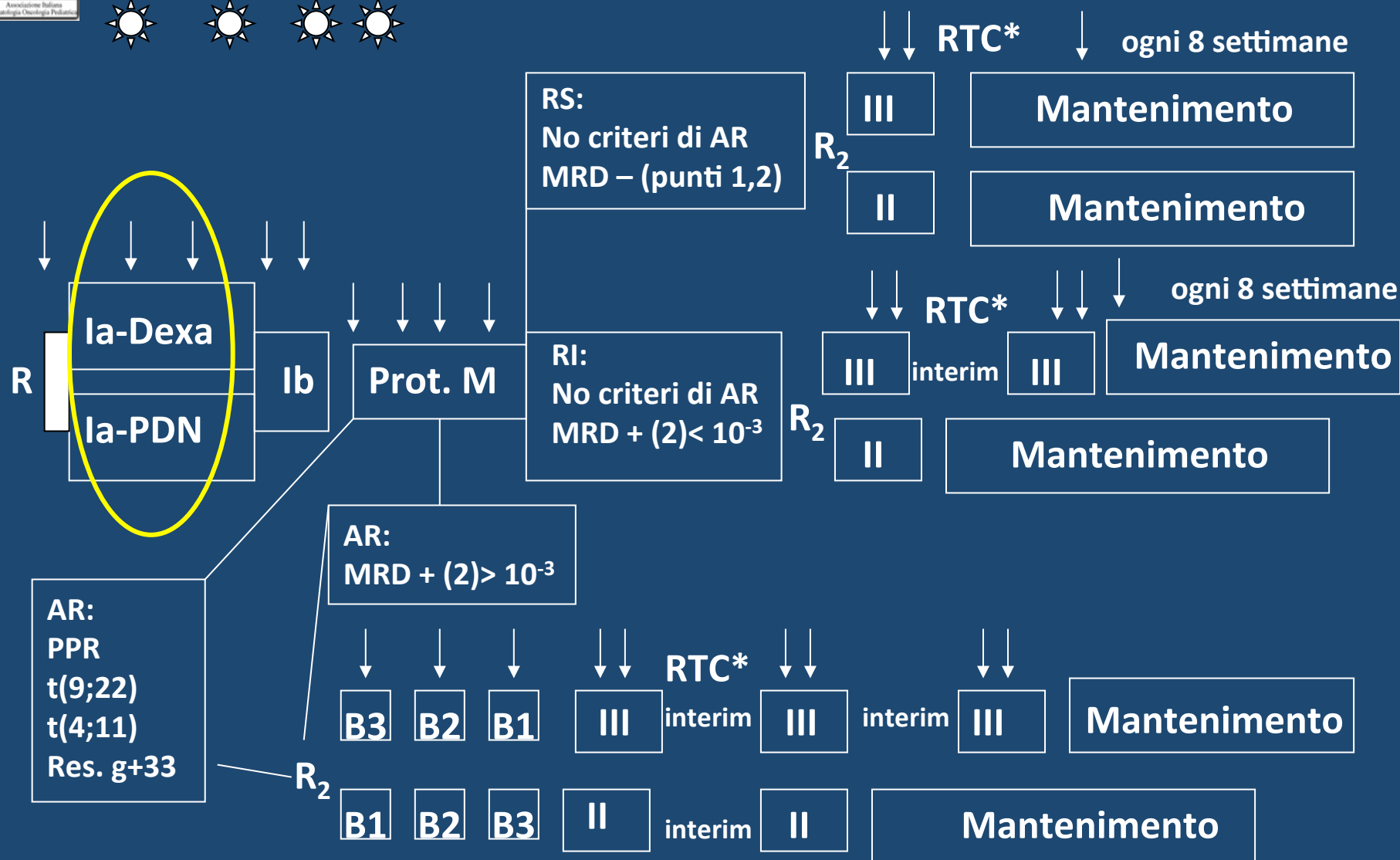
Edward Allan R. Sison<sup>1</sup> and Lewis B. Silverman<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Section of Pediatric Hematology/Oncology, Texas Children's Cancer and Hematology Centers, Baylor

| Studio        | Anni      | Terapia SNC                     | Risultati                                                                         |
|---------------|-----------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| EORTC         | 1989-1996 | HD-MTX+MTXi.t.(dosi x SNC1,2,3) | 8-aa: EFS 70% SNC1<br>71% SNC2<br>68% SNC3                                        |
| DCOG          | 1997-2004 | HD-MTX+tripla i.t.              | 10-aa: EFS 81%<br>5-aa: EFS 89% T-LLA-RS<br>68% T-LLA-AR                          |
| Total Therapy | 2000-2007 | Tripla i.t.                     | 5-aa: EFS 86%<br>74% T-LLA-RS<br>80% T-LLA-AR<br>88% SNC1<br>86% SNC2<br>43% SNC3 |

RT-craniale: non dati sufficienti per essere omessa nelle T-LLA-AR e nei casi SNC3

# AIEOP: PROTOCOLLO LLA-2000 (Età < 18 anni)



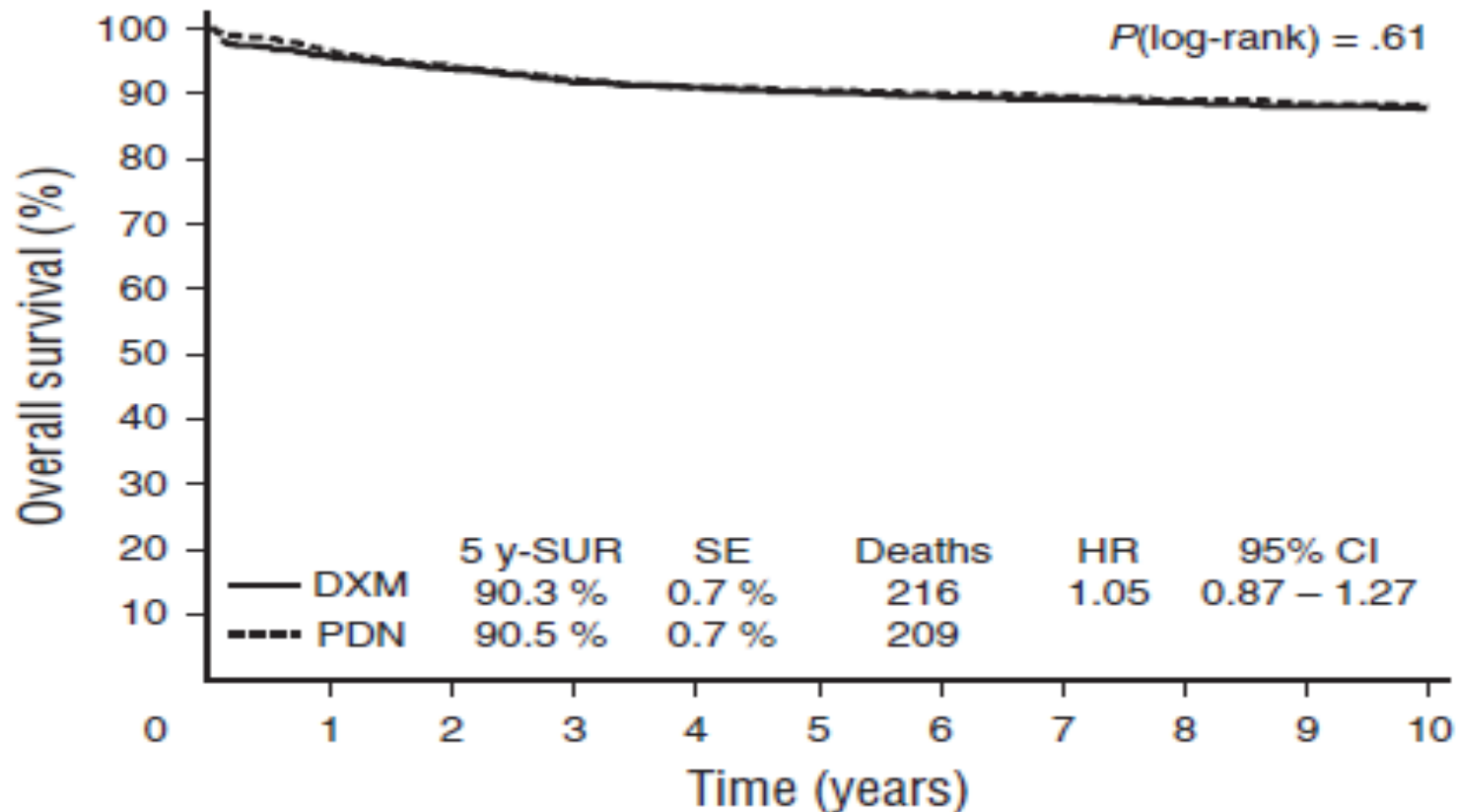
MRD= giorni 15, 33, 78 e prima blocco 2

RTC\*= 18 Gy x LLA-T con GB>100 x 10<sup>9</sup>/L  
20 Gy x SNC+

# Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000

Aiii

## Overall survival

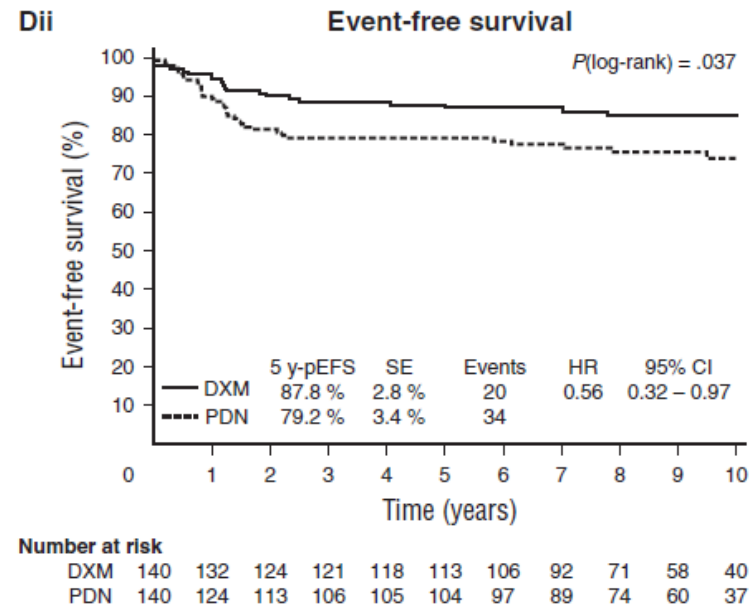
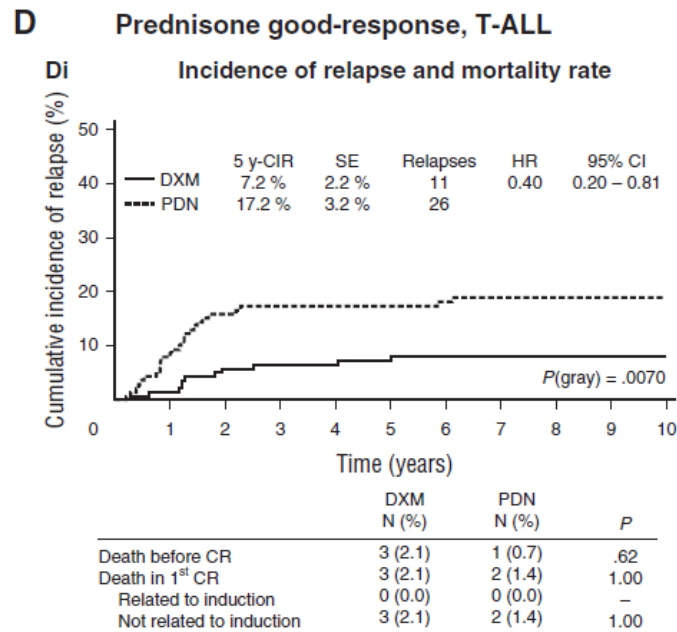


### Number at risk

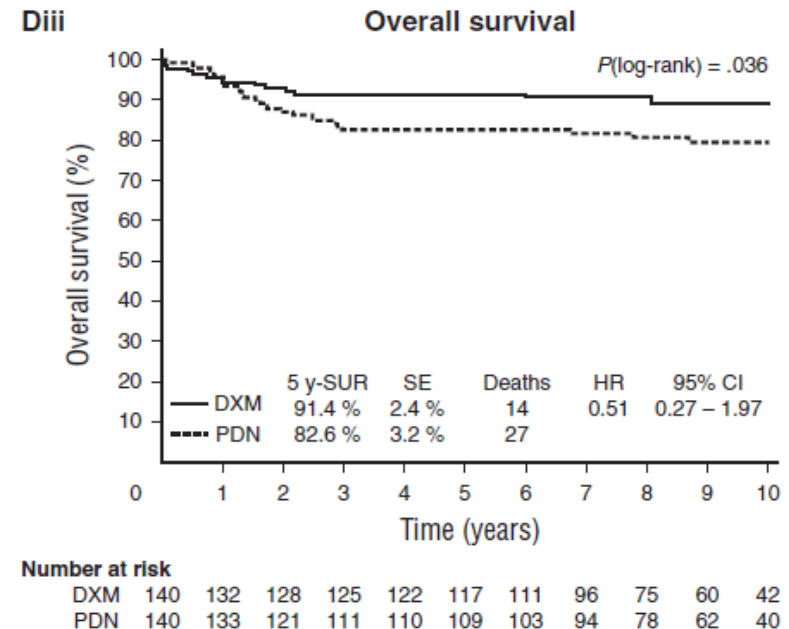
|     |      |      |      |      |      |      |      |      |      |     |     |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| DXM | 1853 | 1771 | 1729 | 1674 | 1635 | 1579 | 1499 | 1374 | 1123 | 850 | 566 |
| PDN | 1867 | 1800 | 1753 | 1688 | 1648 | 1606 | 1539 | 1425 | 1203 | 880 | 586 |

Nessuna differenza nella OS a 5 anni (maggiore mortalità in induzione: 2.5% vs 0.9%;  $p = .00013$ )

# Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000

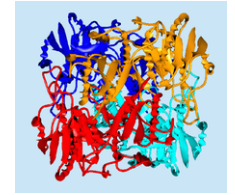


**Migliore sopravvivenza nel gruppo desa solo nel sottogruppo di LLA-T prednisone -good-responder**

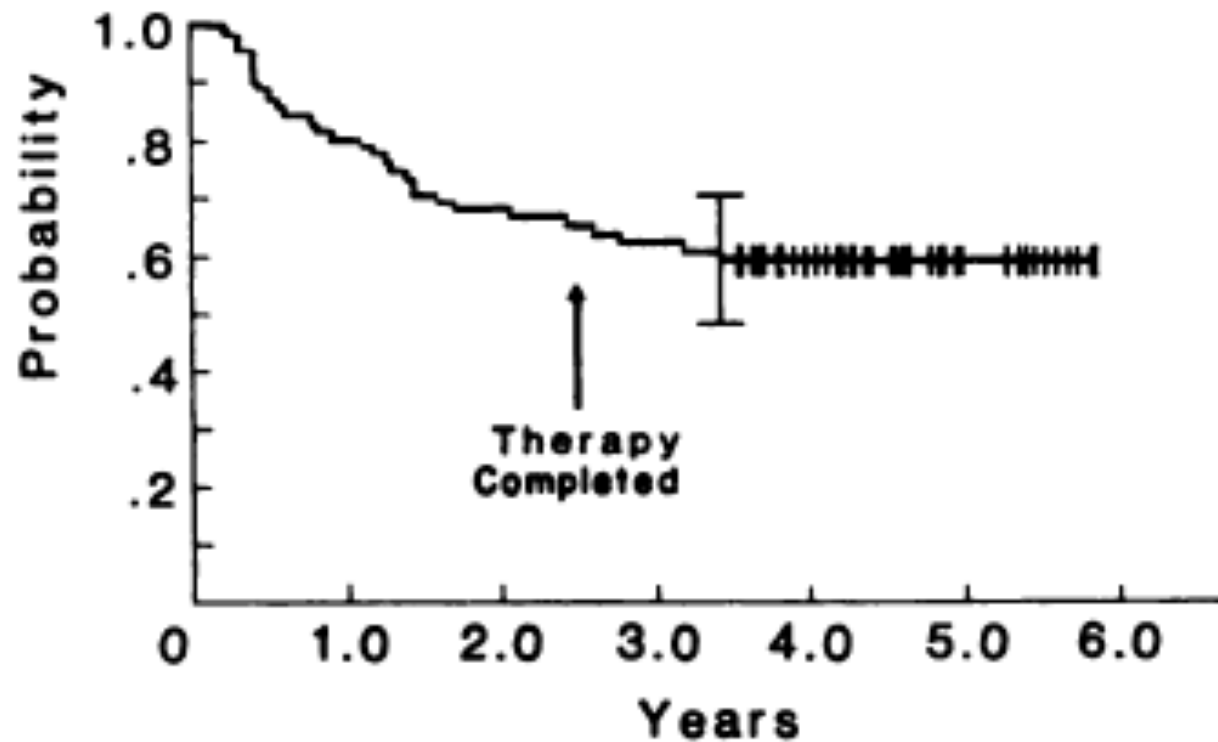




## Linfoide Acuta del bambino (LLA): ASPARAGINASI



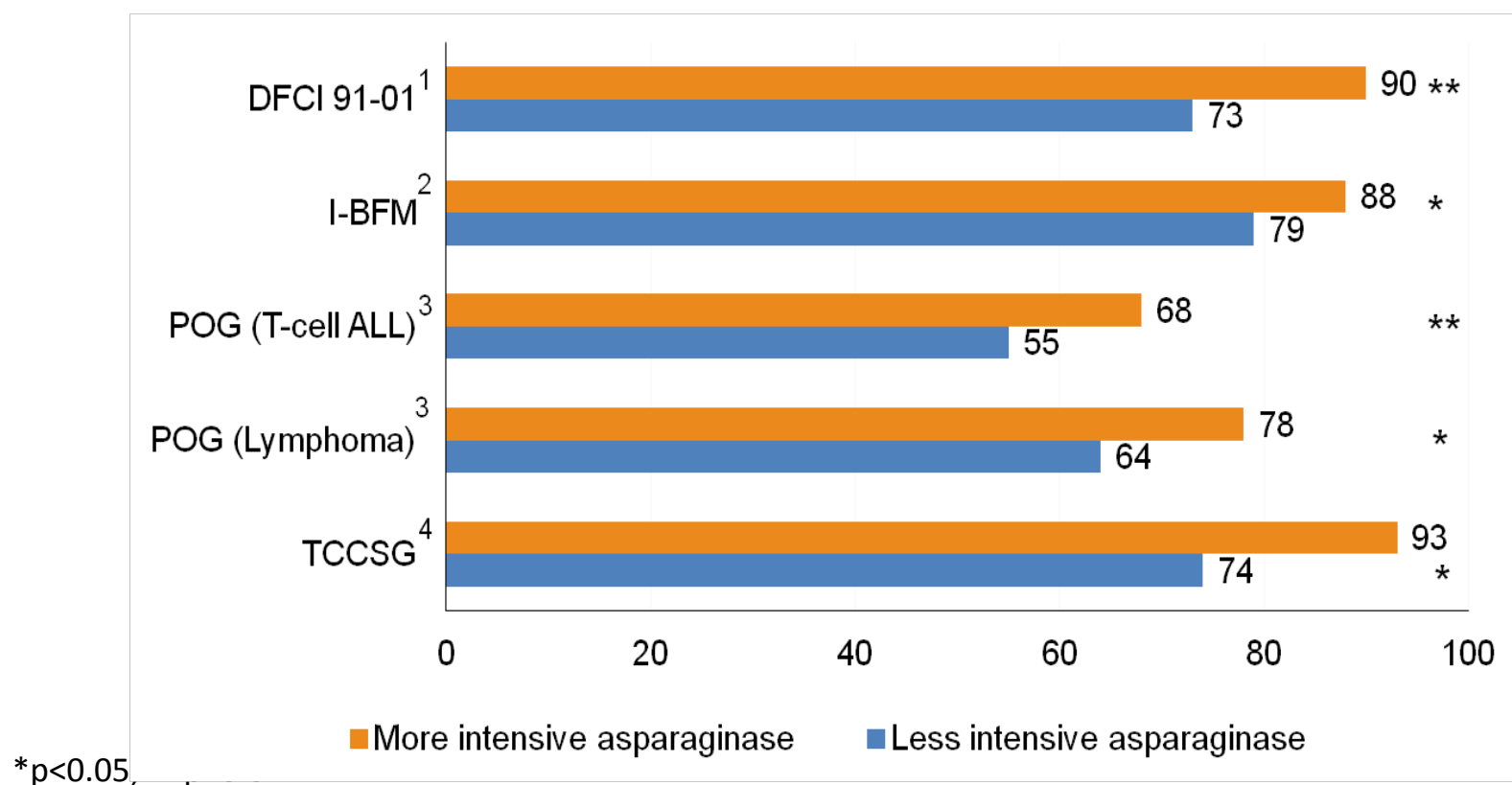
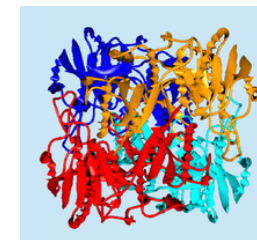
- A  
pe
- E'  
si  
in
- Si  
as  
de



| <u>CCR</u> | <u>Fail</u> | <u>Total</u> |
|------------|-------------|--------------|
| 43         | 29          | 72           |

età  
ca,  
li  
di  
%

# Intensive Asparaginase treatment improves outcomes



DFCI: Dana-Farber Clinical Institute; I-BFM: International Berlin-Frankfurt-Munster; POG: Pediatric Oncology Group; TCCSG: Tokyo Children's Cancer Study Group.  
 DFCI: Less than or greater than 25 weeks treatment; I BFM, POG: Additional 20 weeks of treatment; TCCSG: Less than or greater than 50% of scheduled treatment.

1. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK et al. *Blood* 2001;97:1211-1218.
2. Pession A, Valsecchi MG, Masera G et al. *J Clin Oncol* 2005;23:7161-7167.
3. Amylon MD, Shuster J, Pullen J et al. *Leukemia* 1999;13:335-342.
4. Ogawa C, Ohara A, Manabe A et al. *Blood* 2005;106. Abstract 878.

**Rizzari et al. Curr Opin Oncol 2013**



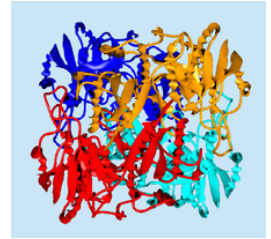
## **Protocollo AIEOP LLA-91: Asparaginasi a random per RS Italia, Germania, Ungheria**

### **Commenti**

- **Migliori risultati nel gruppo che ha ricevuto AD di Asparaginasi**
- **L'uso prolungato del farmaco ha compensato la riduzione della terapia di induzione (omissione fase Ib)**
- **L'utilizzo della Erwinia ha reso meno evidente il beneficio delle AD di Asparaginasi**

# Asparaginasi: non un solo farmaco

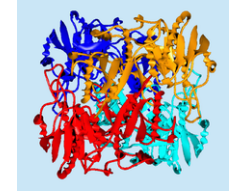
## Farmacocinetica dei differenti preparati



|                        | <u>Half-Life</u> |
|------------------------|------------------|
| ★ Erwinia C:           | 7.2 ± 4.1 ore    |
| ★ E. Coli (Crasnitin): | 17.7 ± 4.3 ore   |
| ★ E. Coli Asparaginasi | 23 ± 2.5 ore     |
| ★ PEG-ASP (Oncaspar):  | 137.5 ± 77.8 ore |

|                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ▪ Stesso meccanismo di azione; profilo immunologico e tossicità differenti ma dipendenti da diversi fattori      |
| ▪ I livelli di attività di asparaginasi devono essere $\geq 100$ IU/L per la deplezione plasmatica di asparagina |

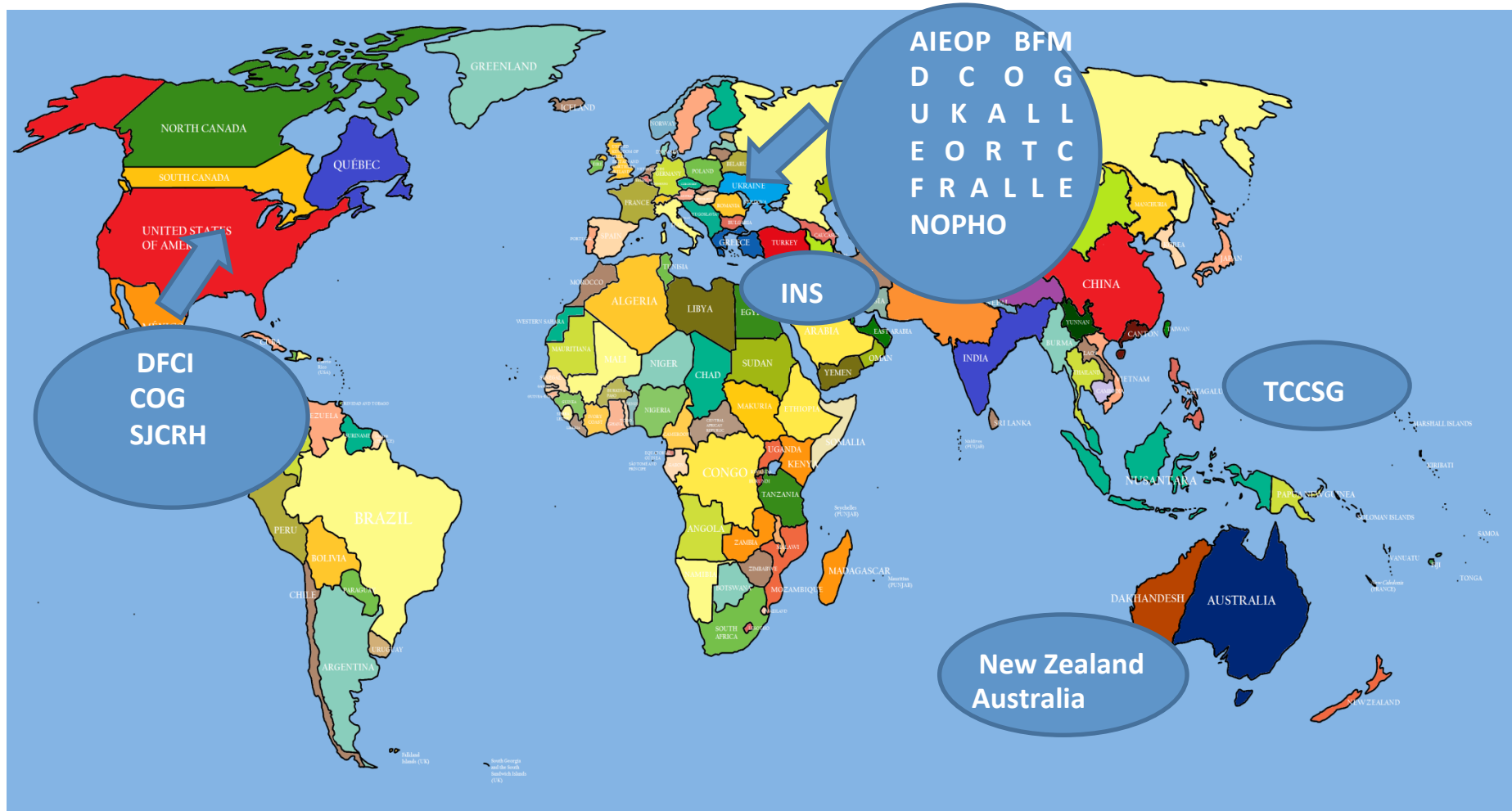


# **Leucemia Linfoide Acuta del bambino (LLA): ASPARAGINASI**

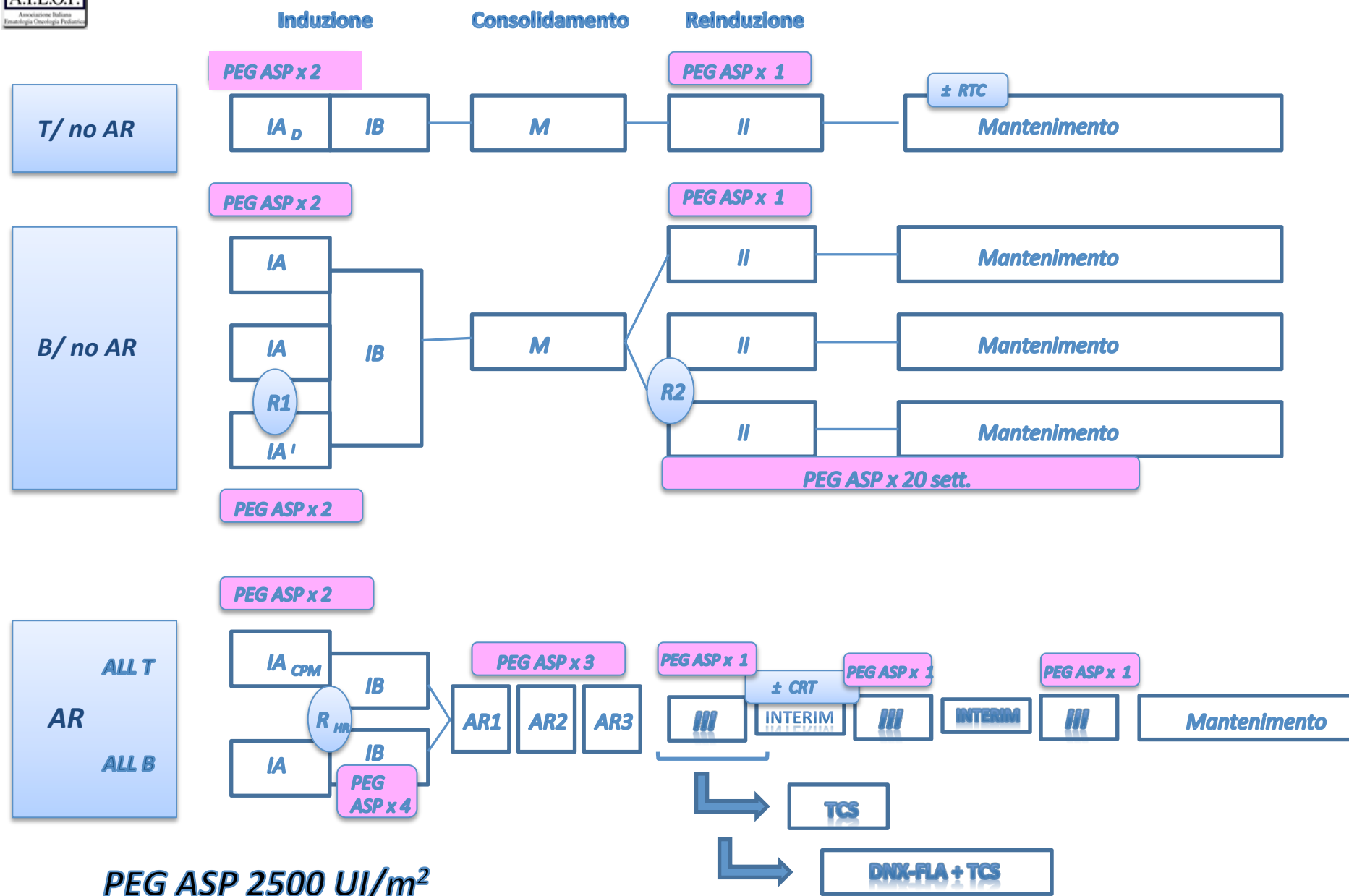
**Gli studi attuali studi dimostrano l'importanza di:**

- **Dosi e tempi di somministrazione adeguati della Asparaginasi nei differenti preparati (emivita differente)**
- **Monitoraggio dell'attività terapeutica del farmaco**

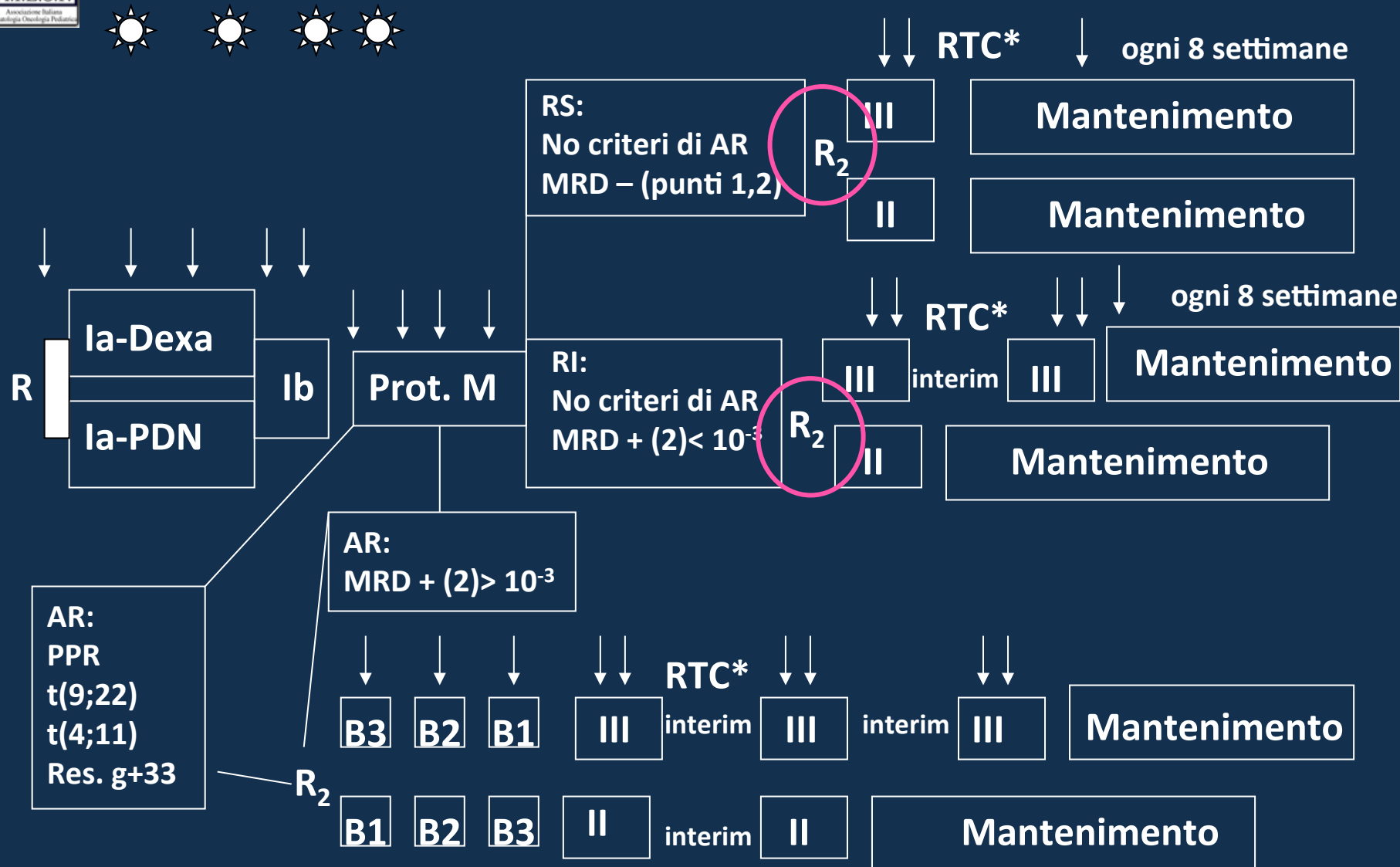
# Gruppi cooperativi pediatrici internazionali che effettuano attualmente studi clinici e/o farmacologici della Asparaginasi nella LLA del bambino



# AIEOP-BFM ALL 2009



# AIEOP: PROTOCOLLO LLA-2000 (Età < 18 anni)



MRD= giorni 15, 33, 78 e prima blocco 2

RTC\*= 18 Gy x LLA-T con GB > 100 x 10<sup>9</sup>/L  
20 Gy x SNC+



## **Protocollo AIEOP-BFM LLA-2000: RANDOM in REINDUZIONEASPARAGINASI**

- Per i pazienti a SR: anche se la differenza in termini di EFS non è statisticamente significativa, la reinduzione classica (protocollo II) è superiore a quella con dosi dimezzate (protocollo III)**
- Per i pazienti a RI: nessuna differenza in termini di DFS, EFS e incidenza di recidive tra reinduzione con protocollo II e due protocolli III**

# A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

*Ching-Hon Pui and William E. Evans*

| <u>Caratteristica</u> | <u>Fattori Prognostici nelle LLA</u> |                               |
|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
|                       | <u>Favorevole</u>                    | <u>Sfavorevole</u>            |
| Razza                 | bianca                               | nera                          |
| Età                   | 3-9 anni                             | <3; >10 anni                  |
| Sesso                 | femmine                              | maschi                        |
| GB all'esordio        | < 10 x10 <sup>9</sup> /l             | > 50-100 x 10 <sup>9</sup> /l |
| Adenomegalia          | assente                              | presente                      |
| Epatosplenomegalia    | assente                              | presente                      |
| Massa mediastinica    | assente                              | presente                      |
| SNC                   | negativo                             | positivo                      |
| Morfologia (FAB)      | L1                                   | L2/L3                         |
| Immunofenotipo        | linea B                              | linea T                       |
| Citogenetica          | iperdiploide                         | ipodiploide; Ph+              |



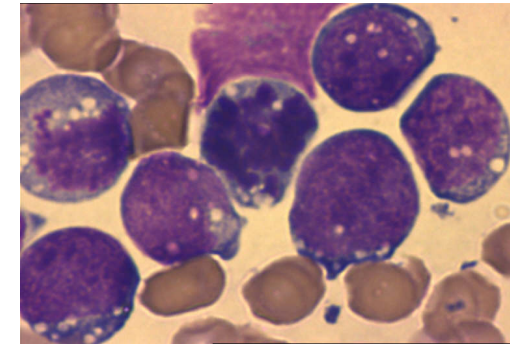
**Ian Magrath**  
**National Cancer Institute, Bethesda, USA**  
**International Network for Cancer Treatment and Research, Brussels**

- 1976: LLA a cellule B-mature e il Linfoma di Burkitt sono differenti espressioni della stessa malattia
- Studi biologici con identificazione delle caratteristiche citogenetiche e molecolari della cellula leucemica/linfomatosa

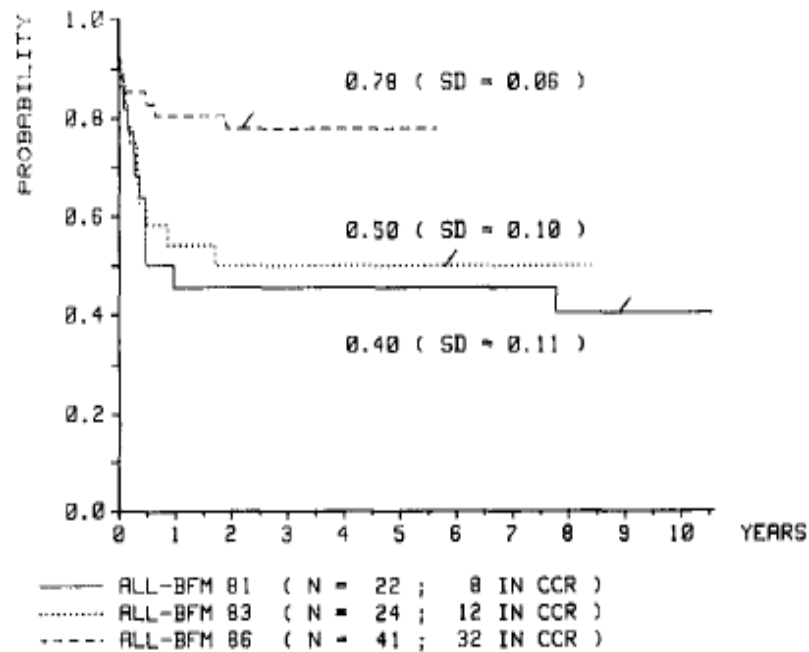
- 1981-1988: LLA a fenotipo B-maturo ESCLUSE DAI PROTOCOLLI STANDARD PER LLA
- 1983: Impiego del Methotrexate ad alte dosi per via sistemica (5 g/m<sup>2</sup> infusione x 24 ore) con “rescue” co acido folico a dosi adeguate
- 1990: Desametazone è più efficace del prednisone nel prevenire la recidiva extramidollare (SNC)

- **PROTOCOLLI SPECIFICI BASATI SULLE CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DELLA MALATTIA (sperimentati prima nel Linfoma di Burkitt)**

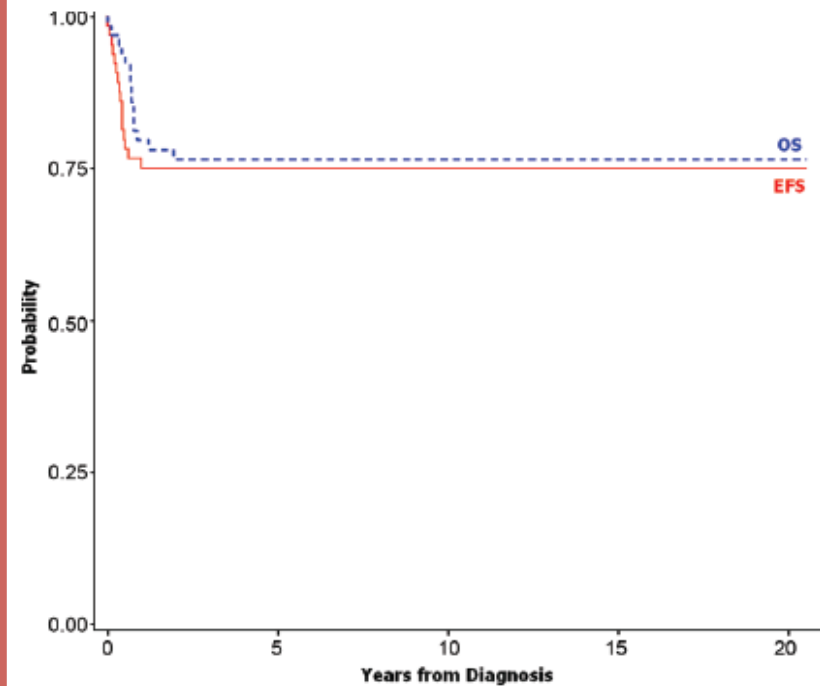
# LLA a cellule B-mature



- 1% di tutte le leucemie del bambino
- Morfologia L3 (ma anche L2)



**Fig 3. Probability of duration of EFS for B-ALL patients in studies 81, 83, and 86.  $P = .014$  (study 81:study 86);  $P = .025$  (study 83:study 86). Slash indicates last patient entering each study.**

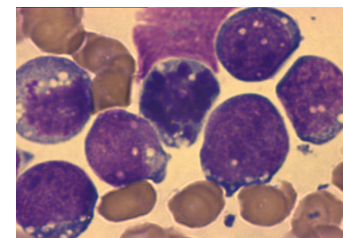


**Fig. 2. Overall survival (OS; OS  $\pm$  standard error [SE], 77%  $\pm$  5%) and event-free survival (EFS; EFS  $\pm$  SE, 75%  $\pm$  5%) for the whole study cohort.**

WEEKS 0 1 3 5 7 9 11 13 15 17 19 21

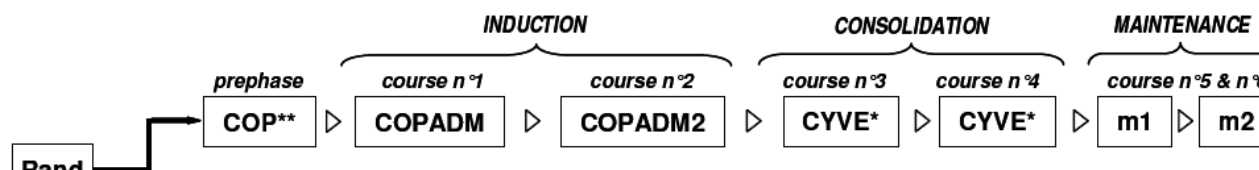
# INTERGROUP TRIAL FOR CHILDREN OR ADOLESCENTS WITH B-CELL NHL OR B-AL: EVALUATION OF RITUXIMAB EFFICACY AND SAFETY IN HIGH RISK PATIENTS

Inter-B-NHL ritux 2010

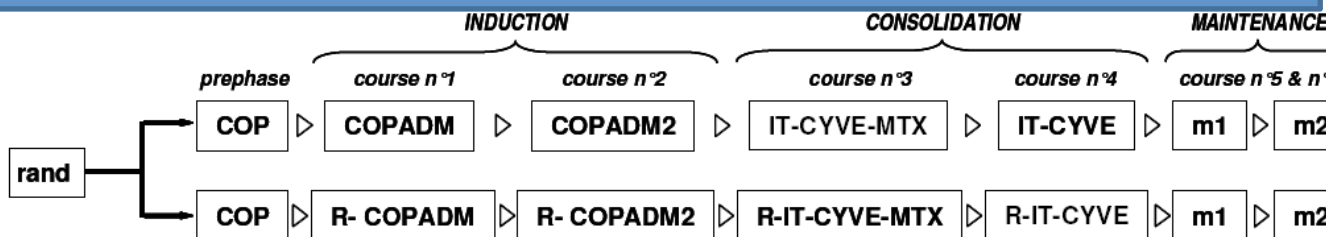


European Intergroup for Children Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL)  
and  
Children Oncology Group (COG)

Group C1 : B- AL CNS negative,  
Stage IV & B-AL CNS positive and CSF negative



**In corso di approvazione Emendamento:  
Rituximab in tutti**



*HDMTX 8g/m<sup>2</sup> infused over 24h except in 1st COPADM*

# Analisi Citogenetica

 Anomalie cromosomiche numeriche

 Anomalie cromosomiche strutturali

| Anomalia           | Numero Cromosomi (% paz) | Prognosi                                    |
|--------------------|--------------------------|---------------------------------------------|
| Alta Iperdiploidia | 51-67 (25%)              | Favorevole (5-aa OS > 90%)                  |
| Ipodiploidia       | < 44 (1-2%)              | Sfavorevole<br>(COG: 5-aa EFS → 47% vs 85%) |
| Bassa Ipodiploidia | 32 - 39                  | Sfavorevole                                 |
| Quasi Aploide      | 24 - 31                  | Sfavorevole                                 |

# Analisi Citogenetica e molecolare

## Anomalie cromosomiche strutturali

| Anomalia           | Gene di Fusione                      | Prognosi                       | Tipo di malattia  |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| t(9;22)(q43;q11)   | BCR/ABL1                             | Sfavorevole                    | B-ALL             |
| 11q23              | MLL                                  | sfavorevole                    | ALL/AML           |
| t(4;11)(q21;q23)   | MLL/AF4                              | Sfavorevole                    | ALL               |
| t(11;19)(q22;q23)  | MLL/ENL                              | Sfavorevole in AML             | ALL/AML           |
| t(6;11)(q27;q23)   | MLL/AF6                              | Sfavorevole in AML             | ALL/AML           |
| t(9;11)(p22;q23)   | MLL/AF9                              | Favorevole in AML              | ALL/AML           |
| t(10;11)(p12;q23)  | MLL/AF10                             | sfavorevole in AML             | ALL/AML           |
| t(12;21)(p13;q22)  | ETV6/RUNX1                           | Favorevole (> 90% EFS)         | B-ALL             |
| t(1;19)(q23;p13)   | E2A/PBX1                             | Migliorata con moderne terapie | B-ALL             |
| t(4;11)(q21;p15,5) | NUP98/RAP1                           | Sfavorevole                    | ALL               |
| 9p                 | MTS1/CDK4/p16/INK4A or MTS2/P15INK4B | Sfavorevole                    | T-ALL , pre-B ALL |
| Del(6q)            | Non nota                             | Intermedia                     | ALL               |

# Protocollo AIEOP-BFM 2009

✚ LLA Ph+ (BCR/ABL): protocollo specifico chemioterapia +  
inibitore tirosin-chinasi (Protocollo EsPhALL)

✚ t(4;11) (MLL/AF4): Alto rischio

✚ Ipodiploidia: Alto Rischio

# Risposta Precoce alla Terapia

- ✚ Risposta alla pre-fase citoriduttiva: < 1000 blasti nel sangue venoso periferico al giorno + 8 della terapia steroidea + 1 dose di MTX intratecale
- ✚ Risposta morfologica al termine della fase IA della terapia di induzione: < 5% blasti midollari
- ✚ PCR-MRM: 1/2 marcatori <  $10^{-4}$  al termine della fase IA e IB della terapia di induzione
- ✚ FCM-MRM: < 0.1% di blasti midollari giorno + 15

# AIEOP: PROTOCOLLO 91 (Età < 15 anni)

**RS:** ETA' > 1 anno  
FR < 0.8  
no T  
PGR  
SNC-

**Protocollo M:**  
MTX 2 g/m<sup>2</sup>

R°

II\*

ogni 8 settimane

**Mantenimento**

\*2 dosi di ADR

Ia-PDN

Ib

**Protocollo M:**  
MTX 5 g/m<sup>2</sup>

R°

II

ogni 8 settimane

**Mantenimento**

**RI:** FR ≥ 0.8 < 1.7  
o < 0.8 e età < 1 aa  
T  
No t(9;22)  
or t(4;11)  
PGR  
SNC -

**AR:**  
PPR

t(9;22)  
t(4;11)

FR ≥ 1,7  
No RC g+33  
SNC +

B1

B2

B3

x 3 volte

RTC\*

**Mantenimento + VCR pulses**

RTC\* = 12 Gy x età ≥ 1 e < 2 aa; 18 Gy x età ≥ 2 aa;  
SNC+: 18 Gy x età ≥ 1 e < 2 aa; 24 Gy x età ≥ 2 aa;

TCS da familiare: suggerito x HR



# PROTOCOLLO AIEOP LLA-95 (Età < 18 anni)

**RS:** GB < 20 x 10<sup>9</sup>/L  
Età > 1 < 6  
DNA index > 1.16  
no t(9;22) o t(4;11)  
no T  
PGR  
RC d 42

**Prot. M:**  
MTX 2 g/m<sup>2</sup>

SR= più selezionato

Ia-PD°N

Ib

**Prot. M:**  
MTX 2 g/m<sup>2</sup>  
LLA-T: MTX 5 g/m<sup>2</sup>

**Mantenimento**

ogni 8 settimane

°D= no RS

TCSE in alcuni sottogruppi ad alto rischio: no RC al g+42;  
t(9;22); t(4;11)

**RI:** GB < 20 x 10<sup>9</sup>/L  
Età < 1 > 6  
PGR;  
t(9;22)  
t(4;11)

**AR:**  
PPR  
t(9;22)  
t(4;11)  
Res. G+42  
Età < 1 aa

B1

B2

B3

II

interim

II

**Mantenimento + VCR pulses**

RTC\* = 18 Gy x LLA-T con GB > 100 x 10<sup>9</sup>/L  
20 Gy x SNC+

# Malattia Residua Minima (MRM)

I nuovi progressi tecnologici hanno condotto ad introdurre il concetto di malattia minima residua (MRM) che ha **cambiato** la tradizionale definizione di **remissione completa**.

Molti studi sulle LLA dell'adulto e del bambino, basati principalmente su metodiche di citofluorimetria e di biologia molecolare (PCR) hanno consentito di valutare la presenza di **riarrangiamenti clonali dei geni** delle **immunoglobuline (Ig)** e del **T-cell receptor (TcR)**, che permettono di individuare e quantificare eventuali traslocazioni geniche presenti nella cellula leucemica oppure di **fenotipi aberranti** (citofluorometria).

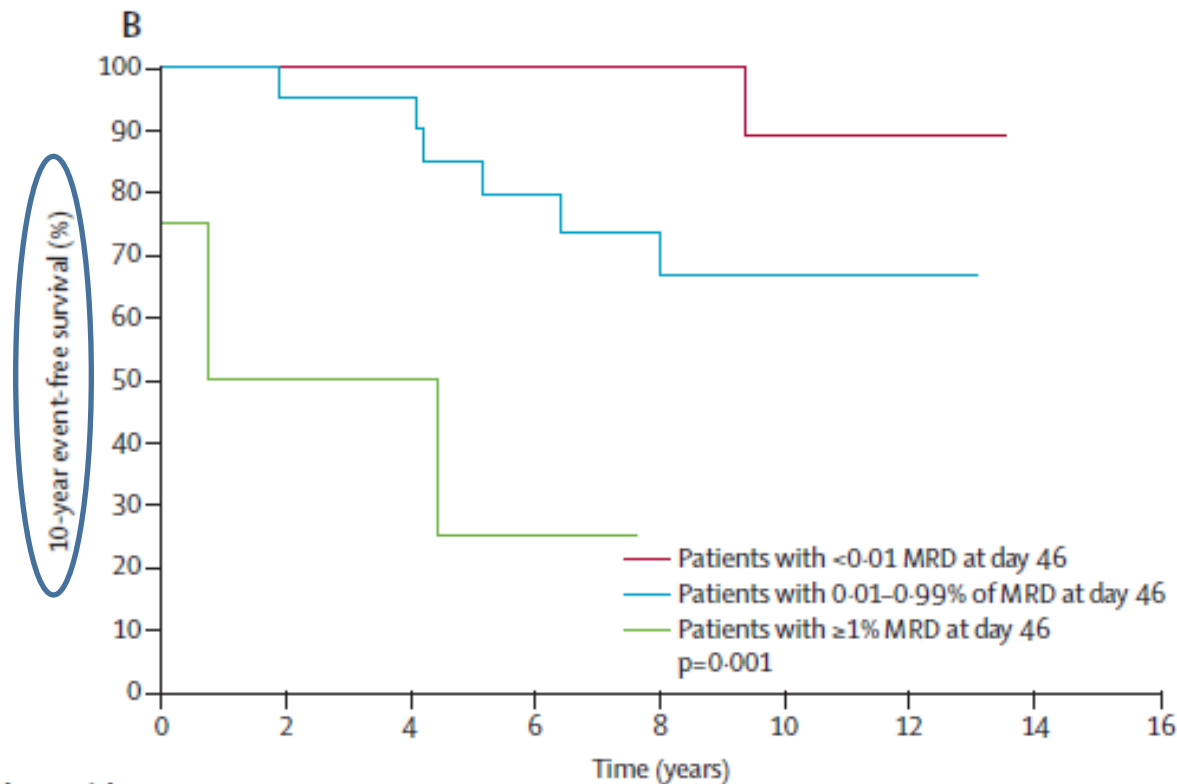
Con tali metodiche è possibile riscontrare poche cellule leucemiche tra decine di migliaia di cellule normali nel midollo osseo (MRM).

**La valutazione quantitativa della MRM, durante le fasi precoci del trattamento è predittiva della risposta complessiva alla terapia e della probabilità di recidiva.**

# Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study



- 498 bambini
- Giugno 2000 - Ottobre 2007



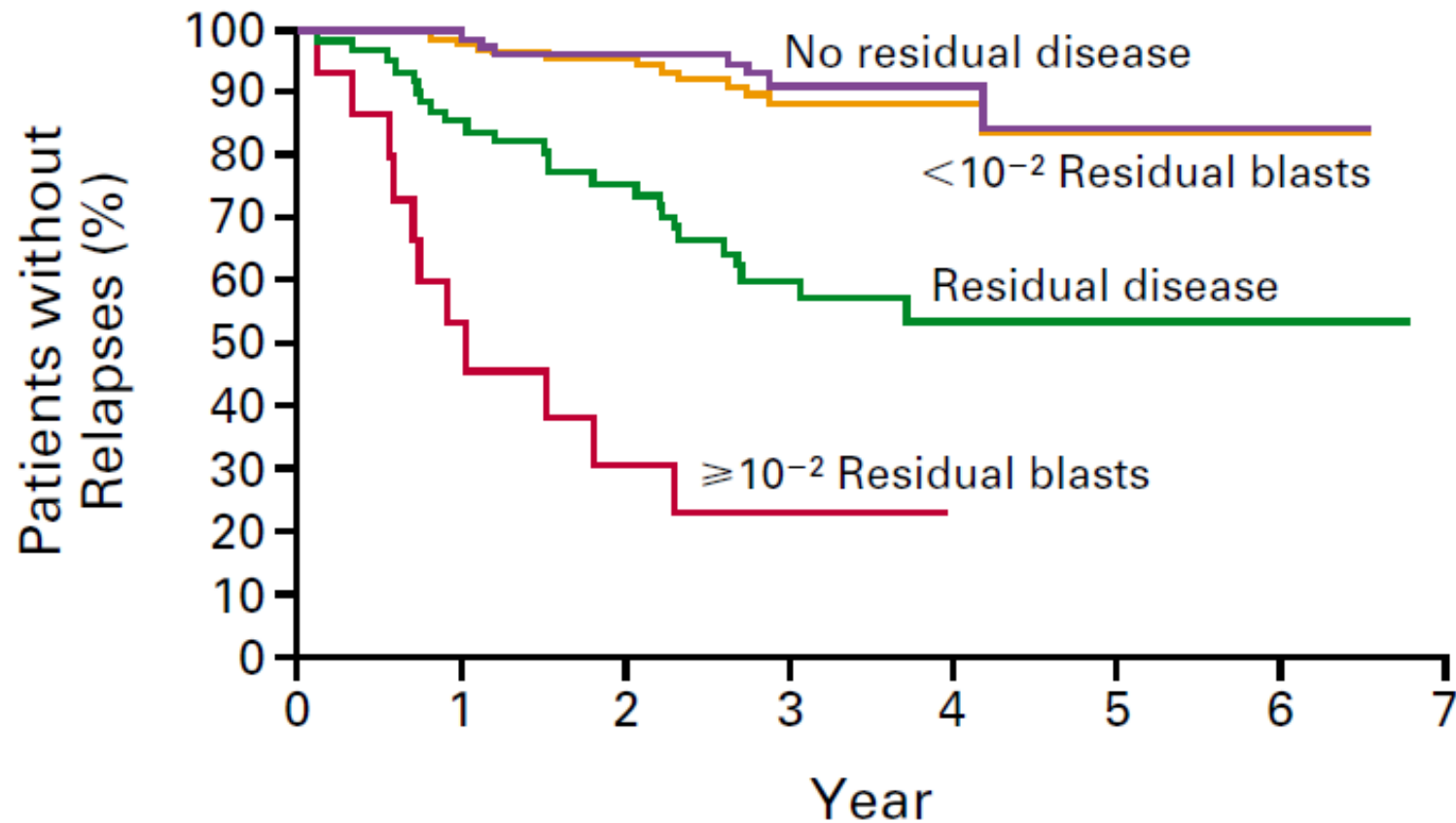
**FCM-MRM: fattore prognostico indipendente dalla fascia di rischio iniziale**

## Number at risk

|                       |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |   |
|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|---|
| Day 46 MRD <0.01%     | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 9  | 9 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Day 46 MRD 0.01–0.99% | 20 | 20 | 20 | 20 | 19 | 16 | 15 | 11 | 10 | 9 | 8 | 5 | 3 |   |
| Day 46 MRD ≥1%        | 4  | 3  | 3  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  |    |   |   |   |   |   |

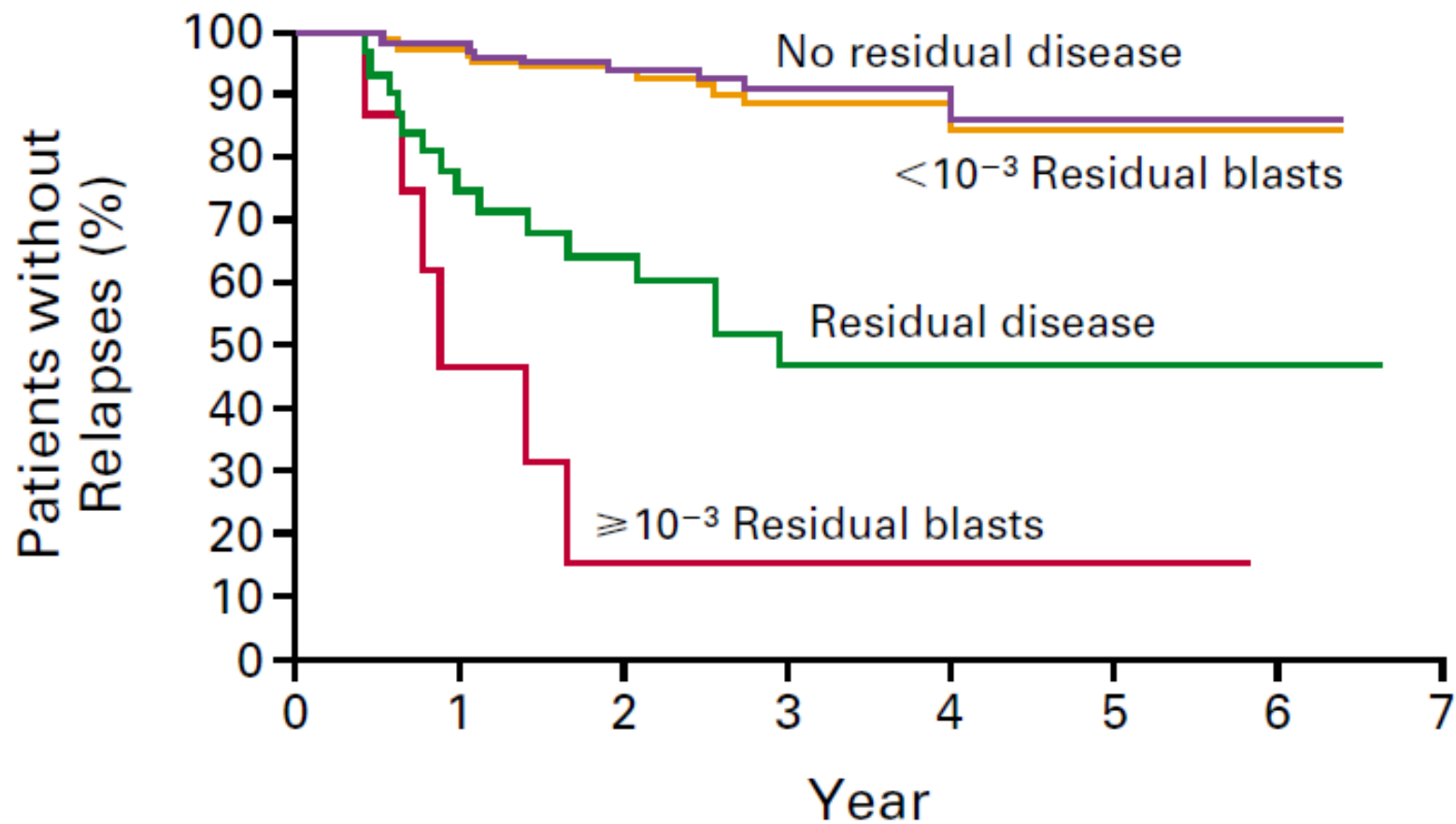
## CLINICAL SIGNIFICANCE OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Relapse free interval according to the presence or absence and level of residual disease  
in patients with a first CR at the end of induction therapy



## CLINICAL SIGNIFICANCE OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Relapse free interval in patients at standard risk, according to the presence or absence  
and level of residual disease in patients after consolidation therapy





# **AIEOP-BFM ALL 2000**

## **OBIETTIVI (1)**

- 1. Modulare l'intensità della terapia suddividendo i pazienti in fasce di rischio, identificate non solo in base alle caratteristiche alla diagnosi, ma anche sulla base della valutazione della risposta alla terapia di induzione, misurata con metodiche molecolari.**

**Nello studio precedente era stato possibile dimostrare una correlazione tra presenza di MRM e diverso rischio di ricaduta**

**In particolare due punti del follow-up:**

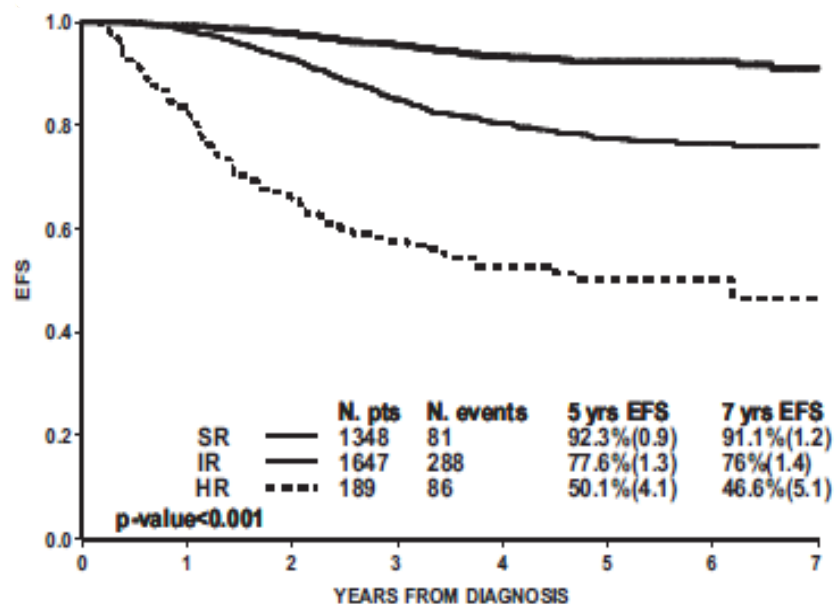
**g+33 (fine fase induzione Ia)**

**g+78 (fine fase induzione Ib)**

**Fattori di rischio indipendenti insieme alla  
Risposta alla prefase steroidea**

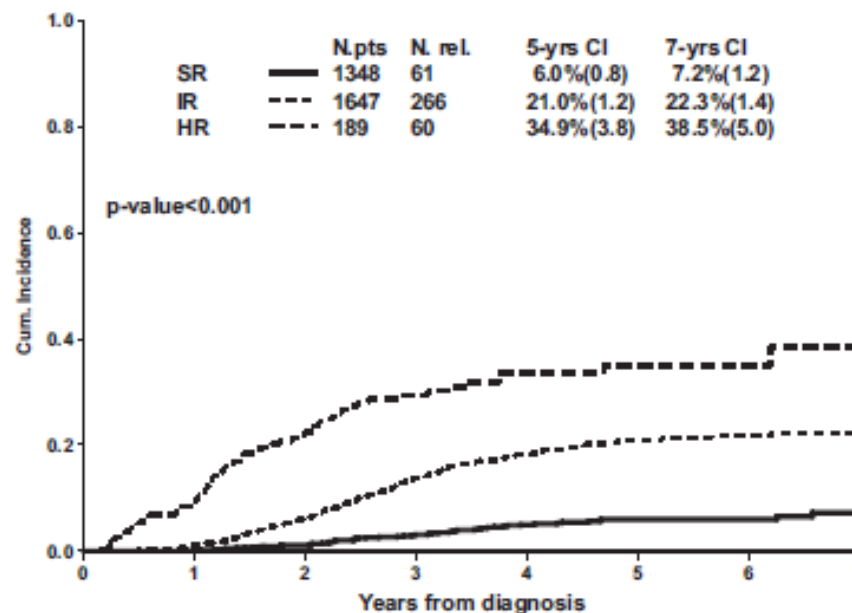
## Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study

3184 pB ALL children between 1 and 18 years with newly diagnosed Ph- pB ALL enrolled in the AIEOP BFM ALL 2000 study and stratified by PCR MRD



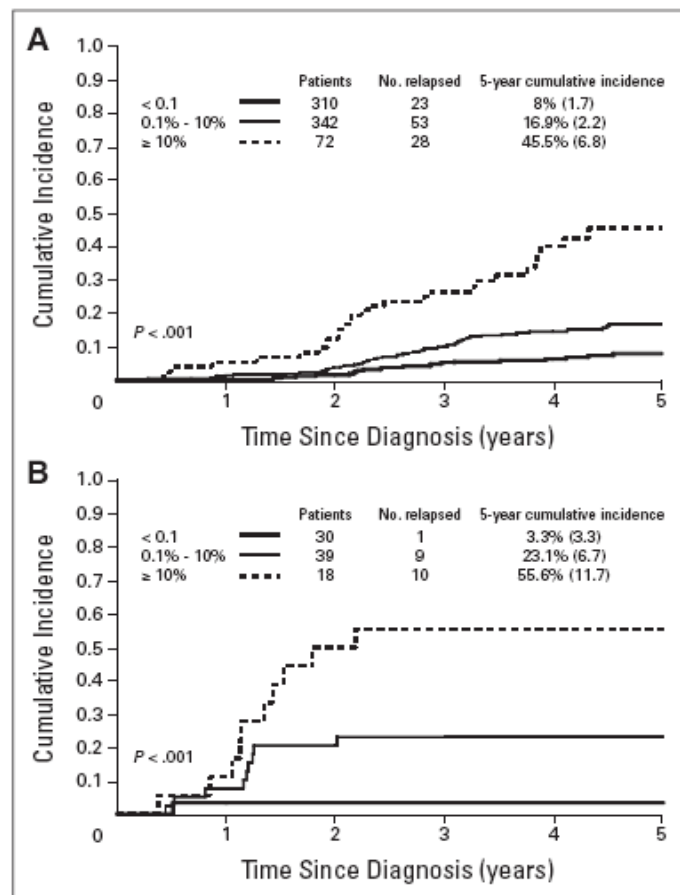
EFS according to PCR-MRD classification

### Cumulative incidence of relapse according to PCR-MRD classification

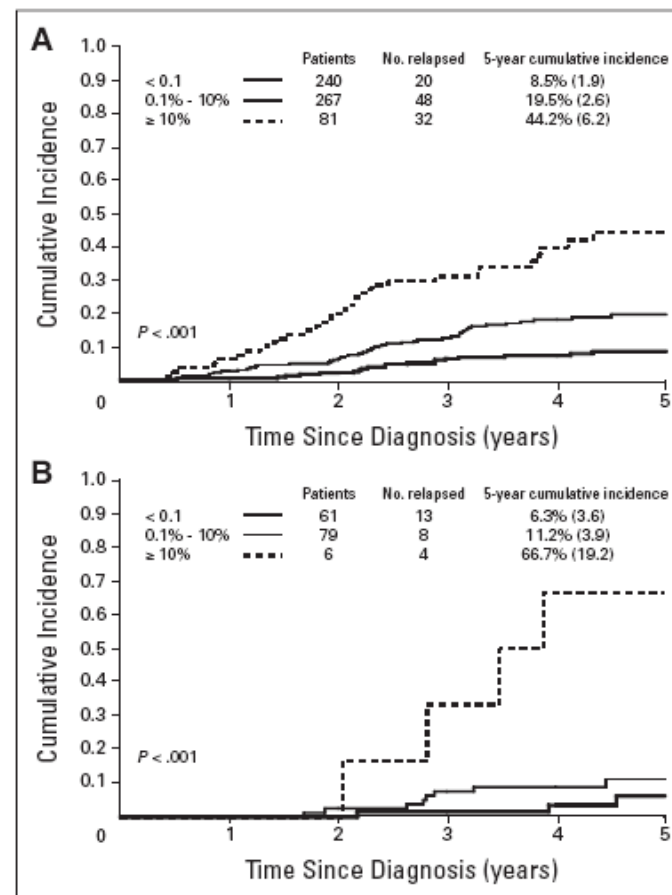


# Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Predicted By Flow Cytometric Measurement of Residual Disease on Day 15 Bone Marrow

Giuseppe Basso, Marinella Veltroni, Maria Grazia Valsecchi, Michael N. Dworzak, Richard Ratei, Daniela Silvestri, Alessandra Benetello, Barbara Buldini, Oscar Maglia, Giuseppe Masera, Valentino Conter, Maurizio Arico, Andrea Biondi, and Giuseppe Gaipa



**Fig 3.** Prognostic impact of minimal residual disease on day 15 marrow as detected by flow cytometry in patients treated in the AIEOP-BFM-ALL 2000 trial and stratified according to immunophenotype: (A) B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) or (B) T-ALL. NOTE: 5-year cumulative incidence presented as percentage and standard error.

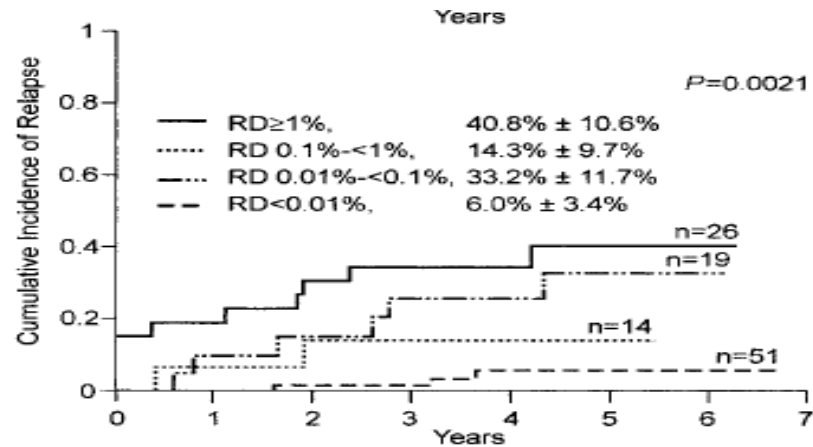


**Fig 4.** Prognostic impact of minimal residual disease on day 15 marrow as detected by flow cytometry in patients treated in the AIEOP-BFM-ALL 2000 trial and stratified according to TEL/AML1: (A) negative or (B) positive. NOTE: 5-year cumulative incidence presented as percentage and standard error.

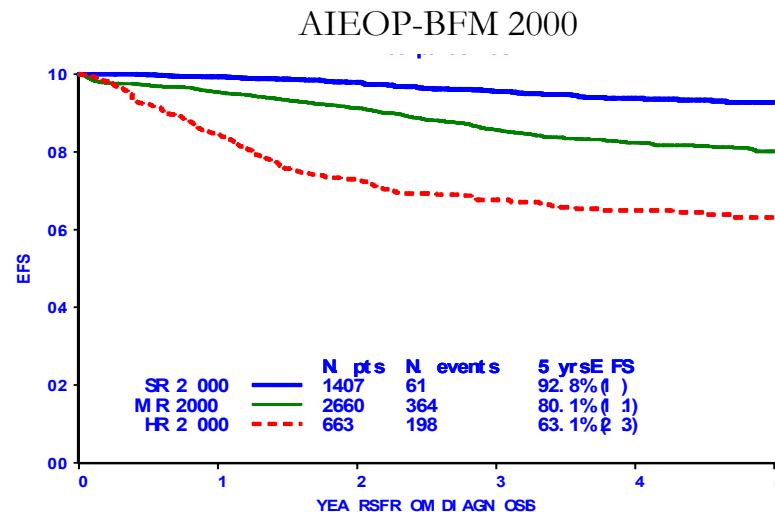
# Prognosi

- + Età
- + GB alla Diagnosi
- + Immunofenotipo (B vs T)
- + Risposta agli steroidi
- + Cariotipo
- + Alterazione molecolare

+ Nuovi Markers



E. Coustan Smith et al. Blood 2002



Conter V. et al Blood 2007



# AIEOP-BFM ALL 2009

Induction

Consolidation

Reinduction

T/ no HR



B/ no HR



HR

B ALL



Caratteristiche biologiche

Risposta precoce alla terapia

Malattia residua minima

± CRT

Maintenance

Maintenance

Maintenance

Maintenance

Maintenance

± CRT

# Stratificazione

**Criteri Biologici**

Valutazione Ploidia e/o DNA Index

Positività per MLL/AF4

**Risposta al trattamento**

Risposta al cortisone

Risposta al g +33

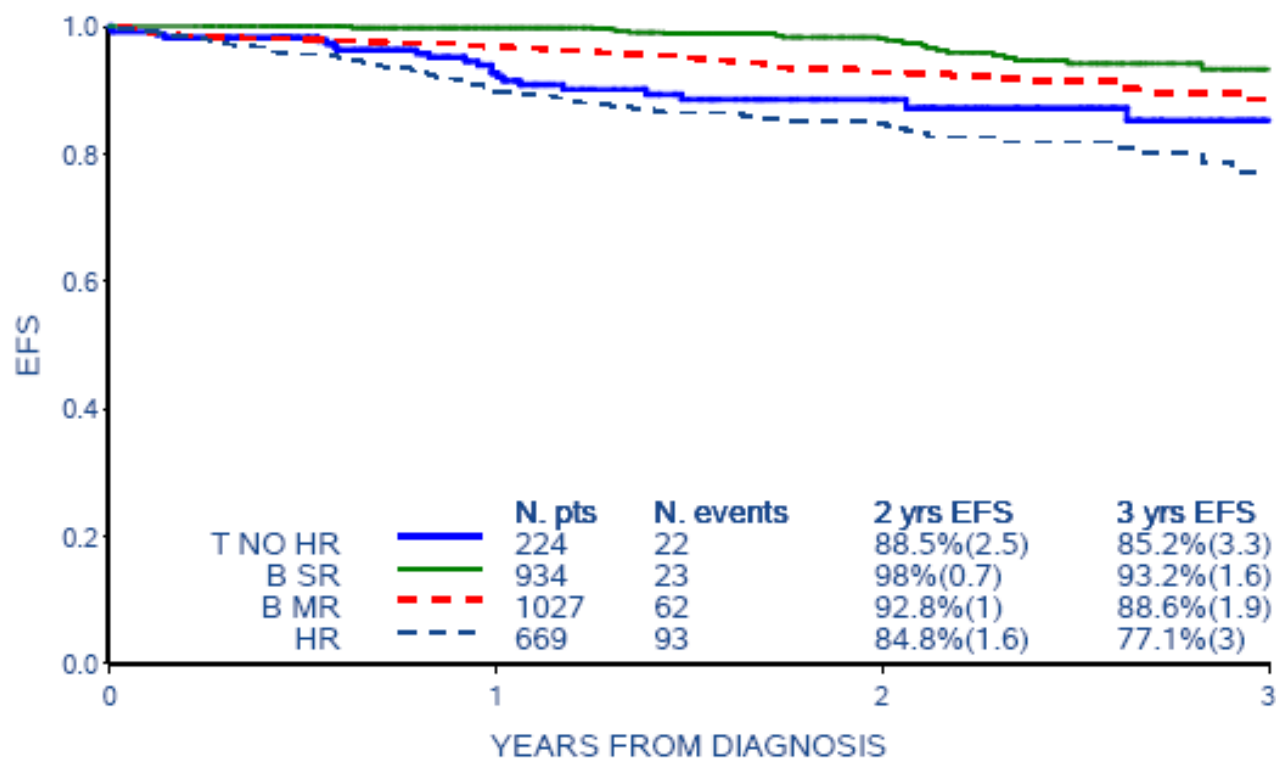
**Criteri Basati su MRD**

PCR MRD g+33 e g+78

FCM MRD g+15

# ***AIEOP-BFM ALL 2009***

## ***By risk group***



# A 50-Year Journey to Cure Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

*Ching-Hon Pui and William E. Evans*

## Patient characteristics and Treatment results from selected Clinical Trials

| Study Group       | Years     | No. of Pts | Age range | T ALL (%) | 5-y CNS relapse (%) | 5-y EFS (%) | 5-y OS (%) |
|-------------------|-----------|------------|-----------|-----------|---------------------|-------------|------------|
| BFM-95            | 1995-1999 | 2,169      | 0-18      | 13        | 4.0                 | 79.6        | 87.0       |
| COG               | 2000-2005 | 7,153      | 0-21      | 7         | NA                  | NA          | 90.4       |
| DCOG-9            | 1997-2004 | 859        | 1-18      | 11        | 2.6                 | 80.6        | 86.4       |
| DFCI 00-01        | 2000-2004 | 492        | 1-18      | 11        | NA                  | 80.0        | 91.0       |
| JCCLSG ALL 2000   | 2000-2004 | 305        | 1-15      | 9.8       | 0.9                 | 79.7        | 89.2       |
| Ma-Spore ALL 2003 | 2002-2011 | 556        | 0-18      | 8.8       | 1.4                 | 80.6        | 89.2       |
| MRC UKALL 2003    | 2003-2011 | 3,126      | 1-25      | 12        | 1.9                 | 87.2        | 91.5       |
| NOPHO-2000        | 2002-2007 | 1,023      | 1-15      | 11        | 2.7                 | 79.4        | 89.1       |
| SJCH              | 2000-2007 | 498        | 1-18      | 15        | 2.7                 | 85.6        | 93.5       |

# ETA': fattore di rischio

- Infant (< 1 anno)



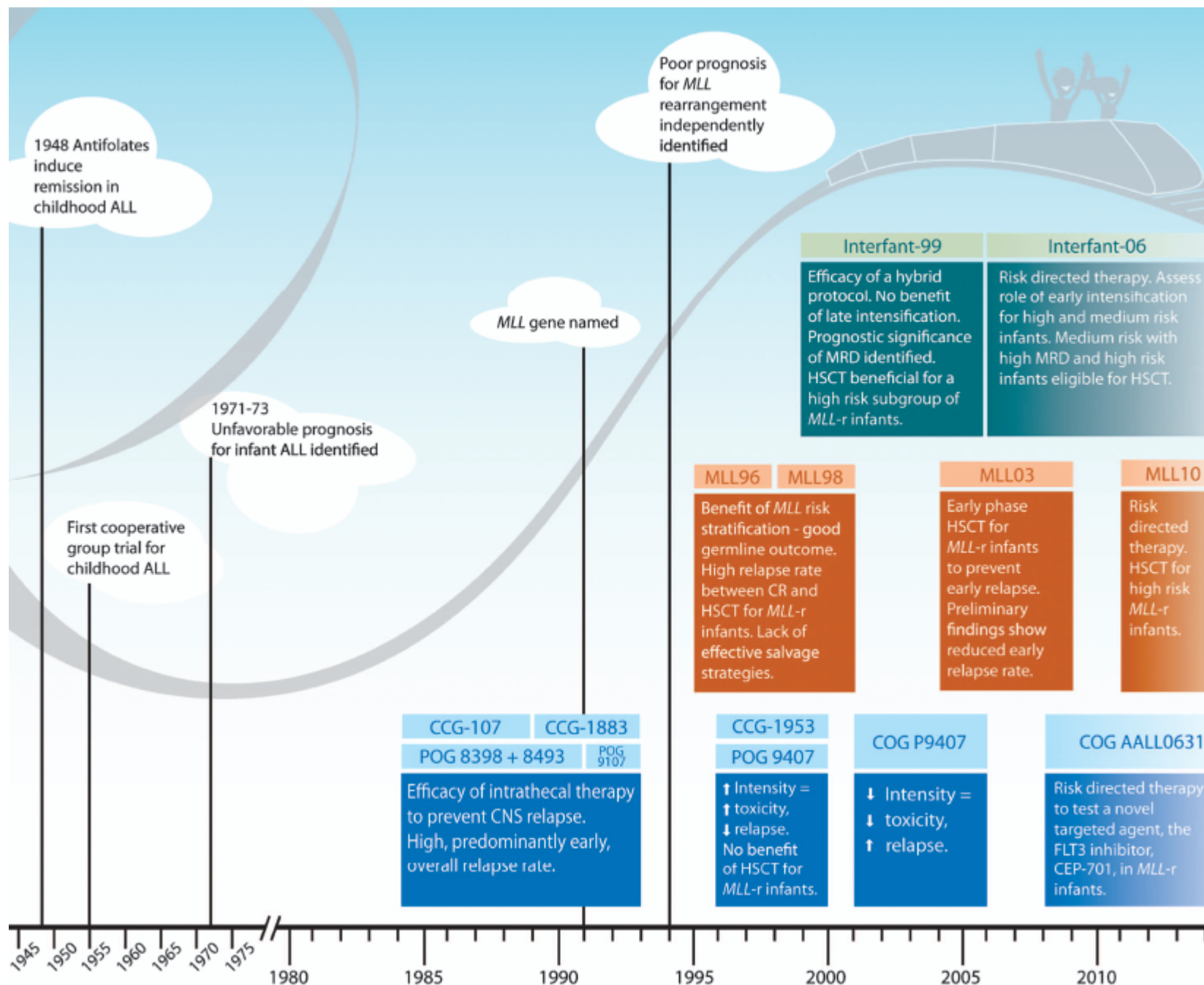
- Adolescenti



### Infants trattati con protocolli LLA pediatrici: risultati

| Group   | Studies            | Years     | N. infants | 5-yr EFS (%) |
|---------|--------------------|-----------|------------|--------------|
| AIEOP   | ALL-82→95          | 1982-2000 | 84         | 31.3→51.6    |
| BFM     | ALL-81→95          | 1981-2000 | 149        | 23.1—>51.6   |
| CCG     | ALL-192P           | 1982-1984 | 27         | 36           |
| CoALL   | ALL-82→92          | 1982-1997 | 36         | 0→44         |
| DCOG    | ALL7→8             | 1988-1997 | 16         | 0→66.7       |
| DFCI    | ALL-8501→9501      | 1985-2000 | 39         | 50→71.4      |
| FRALLE  | ALL-83→93          | 1983-1999 | 72         | 34→38        |
| INS     | ALL89→98           | 1989-2003 | 22         | 50           |
| NOPHO   | No uniform studies | 1981-1998 | 86         | 39.1→39.9    |
| PETHEMA | ALL-93             | 1993-2002 | 12         | 50           |
| POG     | ALL-8398           | 1984-1990 | 33         | 17.7         |
| SJCRH   | TTS10→13B          | 1979-1998 | 39         | 20→70        |
| UKALL   | ALL-8→10           | 1980-1990 | 46         | 26.9→30      |
| EORTC   | ALL-5831→5881      | 1983-1998 | 83         | 39→42.5      |

# I N F A N T A L L



# **Leucemia Linfoide Acuta dell'adolescente**

**L'età rimane un importante fattore prognostico**

- **bambini (età 1-10 anni): EFS > 80%**
- **bambini età < 1 anno: EFS 50-60%**
- **adolescenti età > 10-15-18 anni: EFS ????**



# AIEOP PROTOCOLLO ALL-95: RISULTATI

| Età, aa | RS (%)     | RI (%)     | AR (%)     | Totale      | EFS 5-aa | %ES |
|---------|------------|------------|------------|-------------|----------|-----|
| < 1     | 1 (0.9)    | 9 (0.6)    | 21 (8.6)   | 31 (8.6)    | 51.6     | 9.0 |
| 1 – 5   | 112 (97.4) | 786 (56.8) | 136 (55.7) | 1034 (59.3) | 80.3     | 1.2 |
| 6 – 9   | 2 (1.7)    | 321 (23.2) | 40 (16.4)  | 363 (20.8)  | 71.6     | 2.4 |
| 10 - 17 | 0          | 269 (19.4) | 47 (19.3)  | 316 (18.1)  | 68.6     | 2.6 |

## Caratteristiche biologiche negli adolescenti e giovani adulti con LLA

| Caratteristiche                         | Commenti                                                                                                  |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Citogenetica                            | Iperdiploidia, t(12;21): meno frequenti<br>Ipodiploidia, t(9;22), cariotipo complesso: maggiore incidenza |
| Biologia Molecolare                     | Aumentata incidenza di mutazioni: CRLF2, JAK, IKZF1, CDNK2A/B<br>Alta incidenza di: IAMP21, BCR-ABL-like  |
| Immunofenotipo                          | Maggiore incidenza di LLA early T precursor                                                               |
| Risposta alla chemioterapia             | MRM più elevata dopo la fase di induzione                                                                 |
| Tolleranza alla chemioterapia intensiva | Più scarsa                                                                                                |

## Risposta al trattamento nei gruppi di età

### pB-ALL

ALL-BFM 86, 90 and 95

|                   |              | Età (anni)      |                |                  |                |
|-------------------|--------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|
|                   |              | 1-5<br>(n=2700) | 6-9<br>(n=777) | 10-14<br>(n=523) | ≥15<br>(n=148) |
|                   |              | %               | %              | %                | %              |
| <b>Risp-Pred.</b> | <b>Good</b>  | 95,9            | 93,6           | 90,8             | 91,2           |
|                   | <b>Poor</b>  | 4,1             | 6,4            | 9,2              | 8,8            |
| <b>PM G 15*</b>   | <b>M1/M2</b> | 91,7            | 86,4           | 82,7             | 79,6           |
|                   | <b>M3</b>    | 8,3             | 13,6           | 17,3             | 30,4           |
| <b>RC</b>         | <b>si</b>    | 99,9            | 99,9           | 99,1             | 94,7           |
|                   | <b>no</b>    | 0,1             | 0,1            | 0,9              | 5,3            |

\*Dati del PM al g+15 in 1848 pazienti



# Caratteristiche dei pazienti (1)

## AIEOP 2000

|                       | 1-9 aa      |      | 10-14 aa   |      | 15-17 aa   |      | TOTALE      |      |
|-----------------------|-------------|------|------------|------|------------|------|-------------|------|
|                       | N           | %    | N          | %    | N          | %    | N           | %    |
| <b>Totale</b>         | <b>3637</b> |      | <b>809</b> |      | <b>284</b> |      | <b>4730</b> |      |
| <b>Sesso</b>          |             |      |            |      |            |      |             |      |
| Maschi                | 1984        | 54.5 | 459        | 56.7 | 183        | 64.4 | 2626        | 55.5 |
| Femmine               | 1653        | 45.5 | 350        | 43.3 | 101        | 35.6 | 2104        | 44.5 |
| <b>GB</b>             |             |      |            |      |            |      |             |      |
| <20000                | 2383        | 65.5 | 493        | 60.9 | 172        | 60.6 | 3048        | 64.4 |
| 20-100000             | 941         | 25.9 | 203        | 25.1 | 66         | 23.2 | 1210        | 25.6 |
| ≥100000               | 313         | 8.6  | 113        | 14.0 | 46         | 16.2 | 472         | 10.0 |
| <b>Immunofenotipo</b> |             |      |            |      |            |      |             |      |
| Non T                 | 3217        | 88.5 | 594        | 73.4 | 195        | 68.7 | 4006        | 84.7 |
| T                     | 332         | 9.1  | 202        | 25.0 | 83         | 29.2 | 617         | 13.0 |
| Non noto              | 88          | 2.4  | 13         | 1.6  | 6          | 2.1  | 107         | 2.3  |
| <b>SNC</b>            |             |      |            |      |            |      |             |      |
| Positivo              | 81          | 2.2  | 36         | 4.5  | 14         | 4.9  | 131         | 2.8  |
| Negativo              | 3484        | 95.8 | 745        | 92.1 | 257        | 90.5 | 4486        | 94.8 |
| Non noto              | 72          | 2.0  | 28         | 3.6  | 13         | 4.6  | 113         | 2.4  |



# *Caratteristiche dei pazienti (2)*

## *AIEOP 2000*

|                            | 1-9 aa      |      | 10-14 aa   |      | 15-17 aa   |      | TOTALE      |      |
|----------------------------|-------------|------|------------|------|------------|------|-------------|------|
|                            | N           | %    | N          | %    | N          | %    | N           | %    |
| <b>Totale</b>              | <b>3637</b> |      | <b>809</b> |      | <b>284</b> |      | <b>4730</b> |      |
| <b>Risposta al PDN</b>     |             |      |            |      |            |      |             |      |
| PGR                        | 3320        | 91.3 | 686        | 84.8 | 232        | 81.7 | 4238        | 89.6 |
| PPR                        | 296         | 8.1  | 110        | 13.6 | 47         | 16.5 | 453         | 9.6  |
| Not noto                   | 21          | 0.6  | 13         | 1.6  | 5          | 1.8  | 39          | 0.8  |
| <b>Classifica x MRD</b>    |             |      |            |      |            |      |             |      |
| No                         | 753         | 20.7 | 190        | 23.5 | 80         | 28.2 | 1023        | 21.6 |
| Standard                   | 1225        | 33.7 | 172        | 21.2 | 52         | 18.3 | 1449        | 30.6 |
| Medio                      | 1482        | 40.7 | 372        | 46.0 | 118        | 41.5 | 1972        | 41.7 |
| Alto                       | 177         | 4.9  | 75         | 9.3  | 34         | 12.0 | 286         | 6.1  |
| <b>Eleggibilità finale</b> |             |      |            |      |            |      |             |      |
| Standard                   | 1190        | 32.7 | 167        | 20.6 | 50         | 17.6 | 1407        | 29.8 |
| Medio                      | 2014        | 55.4 | 483        | 59.7 | 163        | 57.4 | 2660        | 56.2 |
| Alto                       | 433         | 11.9 | 159        | 19.7 | 71         | 25.0 | 663         | 14.0 |

***Protocollo AIEOP-BFM ALL 2009  
SAE/AE***

***FASE IA (2854 pazienti  
da Giugno 1, 2010 a Ottobre 31, 2013)***

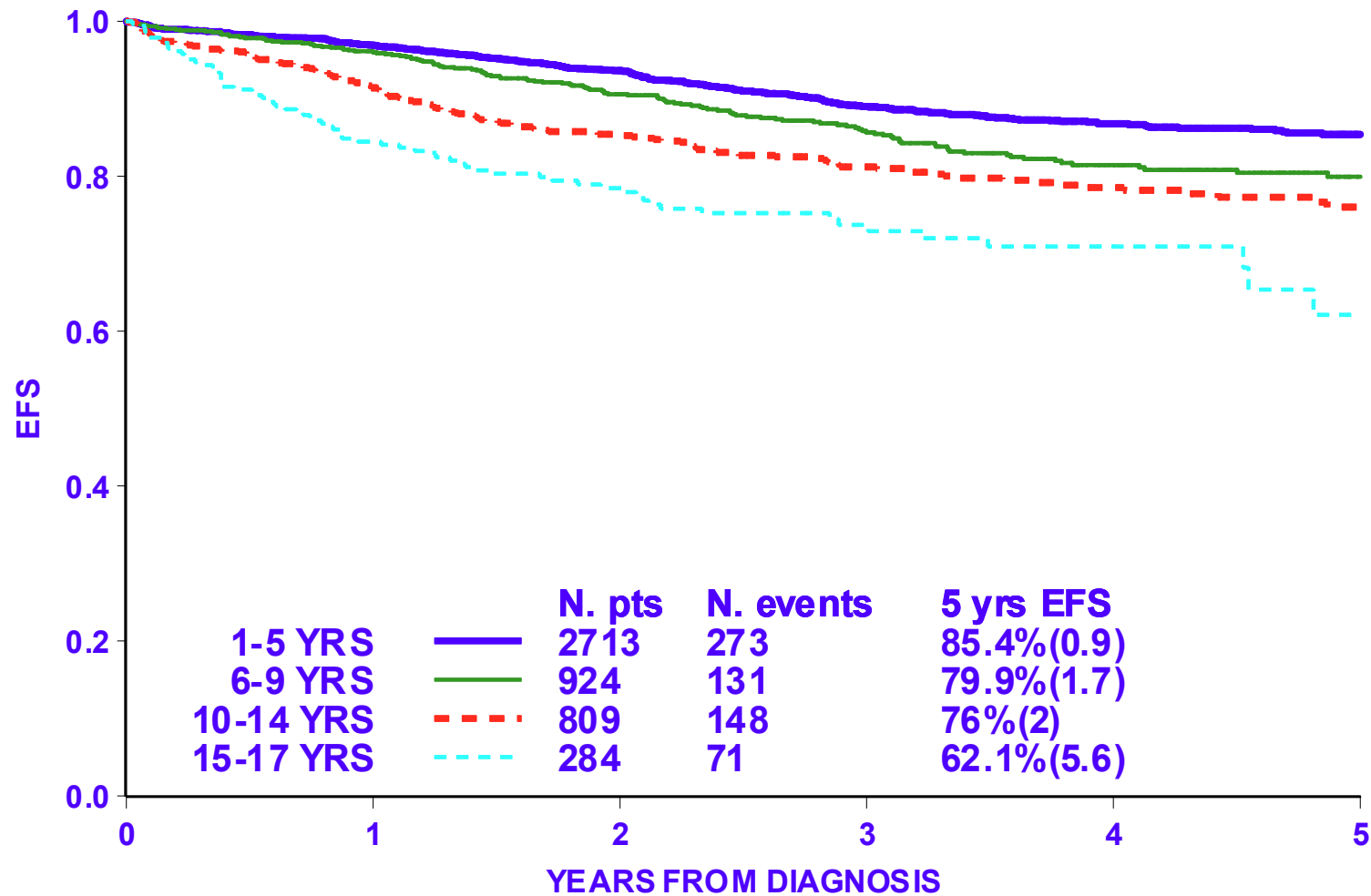
**Incidenza di tossicità da Asparaginasi:**

- Trombosi-→ doppia nei bambini di età > 10 anni**
- Reazioni allergiche: quasi il doppio nei bambini di età > 10 anni**
- Pancreatiti: numero maggiore se età > 10 anni**

# AIEOP-BFM 2000

by age

4730 patients

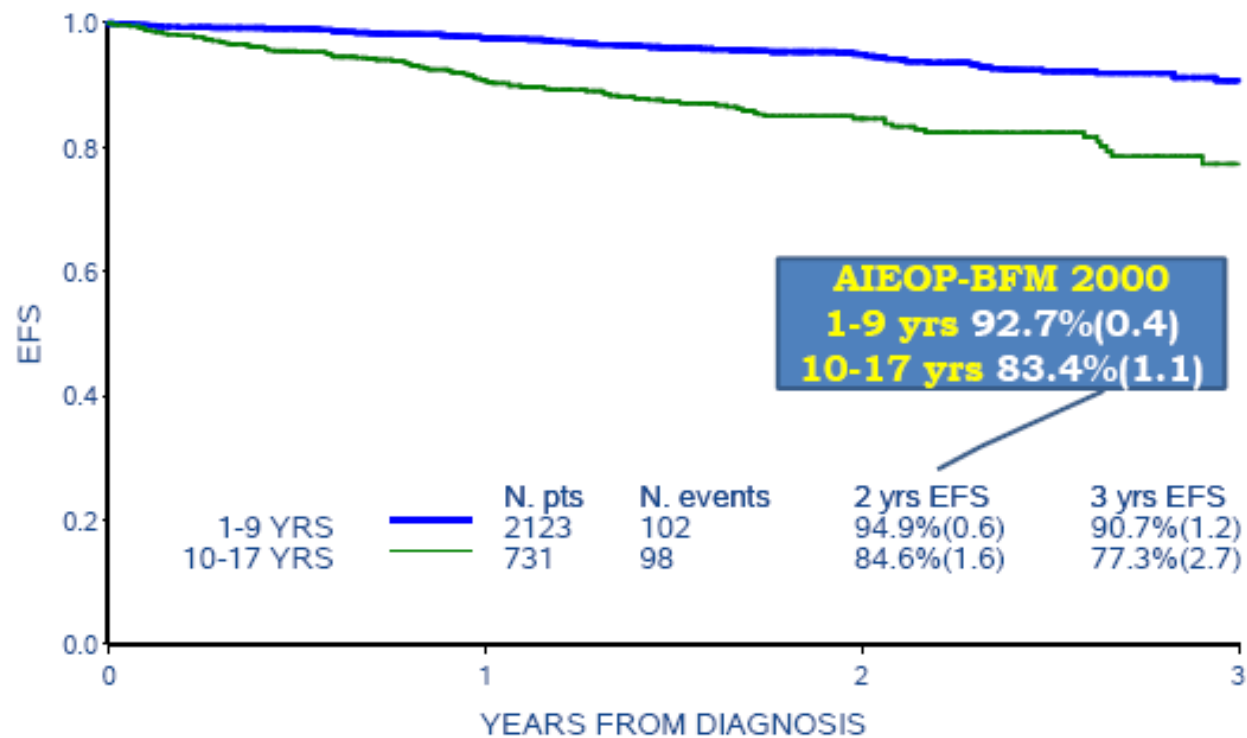


no Ph+

CORS/Hannover - Apr 2007

# ***AIEOP-BFM ALL 2009***

## ***By age***





## Protocollo AIEOP-BFM 2009

### Trapianto di cellule staminali emopoietiche in 1° RC

Valutazione della PCR-MRM al termine della fase di induzione (IA +IB):



Non è indicata la trapianto di cellule staminali emopoietiche in una popolazione sempre più selezionata



t



I



R



N

Indicazione al trapianto di cellule staminali emopoietiche in una popolazione sempre più selezionata

MRM >

$10^{-3}$

# Sottogruppi di leucemia Linfoide Acuta

## Trattamento diversificato ?

### ◆ Early T-Precursor ALL (ETP):

- 10 – 15% delle T-LAL
- Immunofenotipo: CD1a-; CD8-; CD5-/deb; markers mieloidi pos
- Risposta più tardiva (induzione IB; consolidamento)
- Mutazioni RAS e signaling recettore citochine

### ◆ LLA Ph-like:

- 10% RS; 13% AR B-LAL
- assenza di BCR/ABL ma profilo di espressione genica simile

# Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia



Elaine Coustan-Smith, Charles G Mullighan, Mihaela Onciu, Frederick G Behm, Susana C Raimondi, Deqing Pei, Cheng Cheng, Xiaoping Su, Jeffrey E Rubnitz, Giuseppe Basso, Andrea Biondi, Ching-Hon Pui, James R Downing, Dario Campana

239 bambini con T-ALL arruolati dal Gennaio 1992 al Dicembre 2006 nei protocolli Total Therapy (XIII-XV) e protocollo AIEOP 2000: 30 ETP (12.5%)

Maggior rischio di fallimento alla terapia di induzione con i protocolli utilizzati per le LLA

○ MRD detected  
● MRD undetected

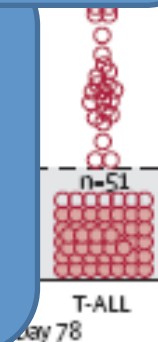
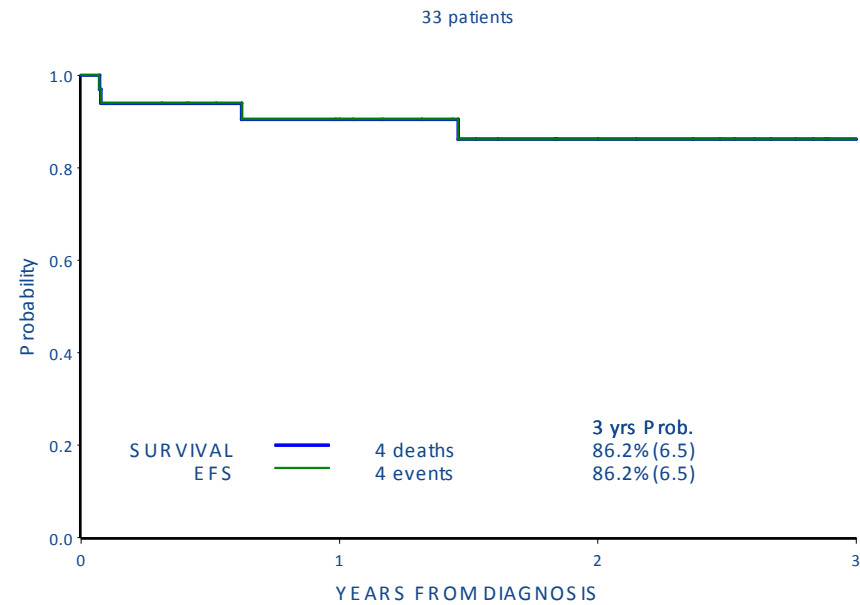
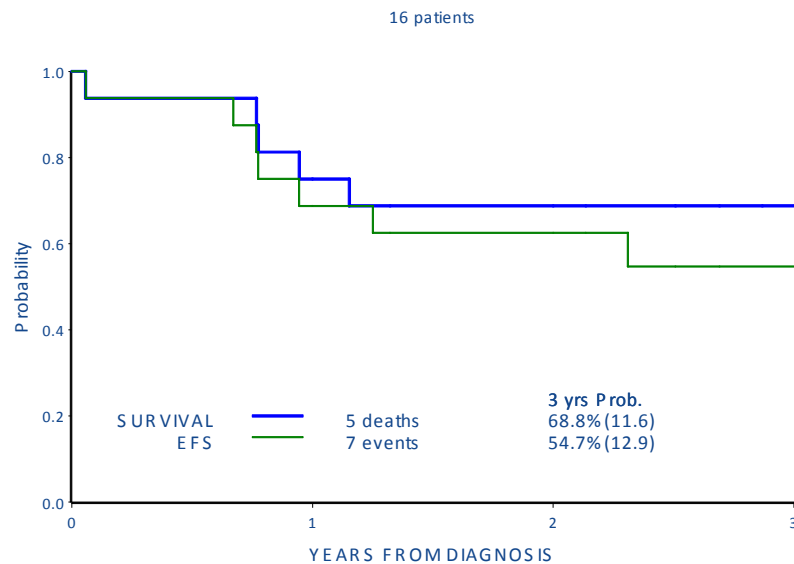
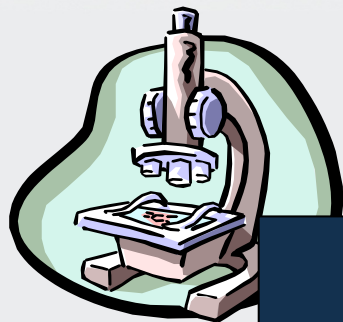


Figure 4: Prevalence of minimal residual disease (MRD) during the early phases of therapy for patients with early T-cell precursor (ETP) or typical T-lymphoblastic leukaemia (T-ALL). MRD levels were measured by flow cytometry (A) or by PCR amplification of antigen-receptor genes (B). Horizontal bars indicate median values, if above 0.01%.

# AIEOP: ETP-ALL

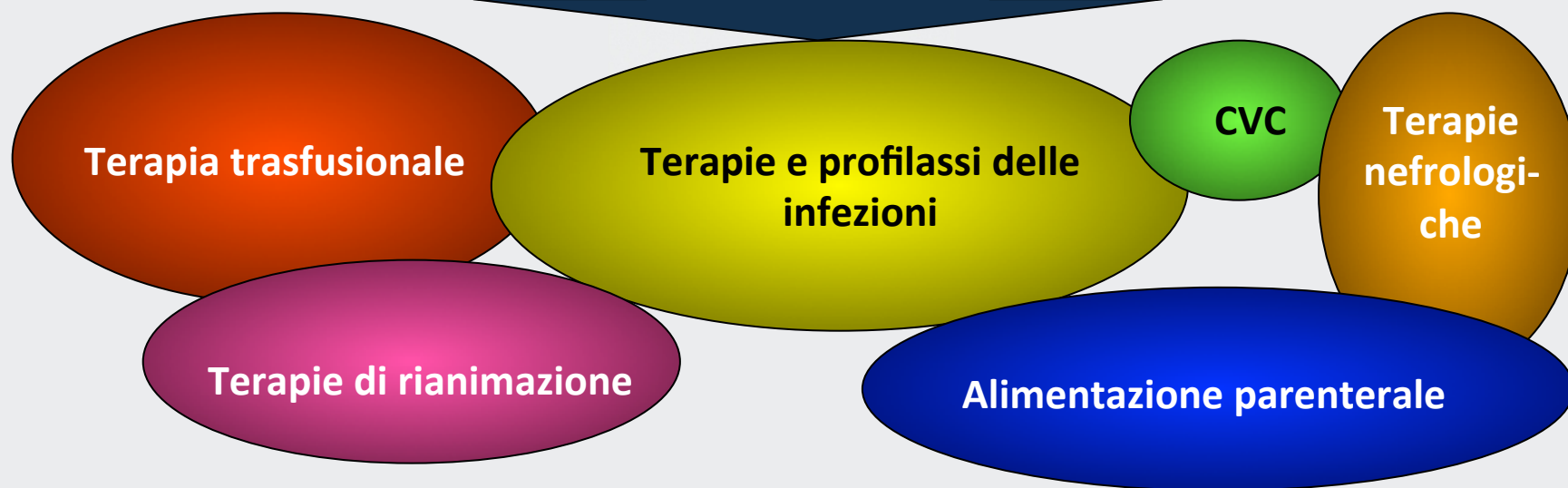
**49 bambini (età 1-18 anni): 16 trattati con LAL 2000/2006  
33 trattati con LAL 2009**





# Leucemia Linfoide Acuta del bambino

## Miglioramento terapia di supporto



**Approccio multidisciplinare con una stretta collaborazione tra specialisti**



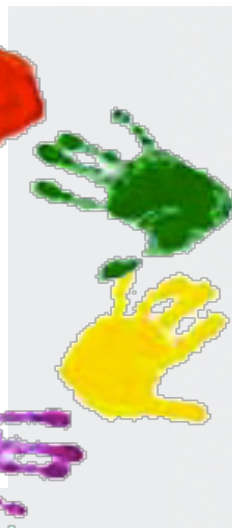
## How can we improve on the already impressive results in pediatric ALL?

Angela Thomas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh, UK



- **Terapia meno intensiva per gruppi di bambini selezionati a «basso rischio»**  
**Risultati attuale protocollo AIEOP 2009: random IA → 4 DNR vs 2 DNR**
- **Miglioramento ulteriore terapia di supporto: ADOLESCENTI**  
**(prevenzione complicanze da Asparaginasi; emergenza di batteri resistenti...)**
- **Ph-like LLA: protocolli specifici**
- **Varianti del gene TMPT (omozigoti 1/300; eterozigoti 10%): risultati protocollo AIEOP 2009**
- **Nuovi farmaci chemioterapici: clofarabina, nelarabina, vincristina liposomiale**  
**targeted-therapy → Blinatumomab; CAR T-cells**



**Ai paesi con risorse limitate  
appartengono >**

**In questi paesi si sviluppa  
numerosi  
la sfida maggiore per il futuro  
DI SUCCESSO anche nella  
possibilità di diagnosi e terapia  
estremamente**



**Grazie**