



Classificazione molecolare B-ALL



Riccardo Masetti, MD, PhD

Oncologia ed Ematologia Pediatrica “Lalla Seràgnoli”
U.O. Pediatria-Pession
Università di Bologna

La LAL è una patologia eterogenea, dal punto di vista genetico, clinico e demografico. L'incremento rivoluzionario dell'outcome ha riguardato prevalentemente le LAL pediatriche (*5-year survival rate* >85%), in parte gli adolescenti e giovani adulti (*OS da 41.0% a 62.1% age 15-19 negli ultimi 5 aa*) e meno gli adulti >50 anni (*OS <20%*) ma certamente ciò che la malattia ha vissuto nelle ultime due decadi, a tutti i livelli, è una **profonda rivoluzione in termini di comprensione biologica della malattia**.

Così anche lo **scenario classificativo e nosologico** di questa malattia, sia in ambito pediatrico che negli adulti, ha subito radicali cambiamenti negli ultimi 10 anni.

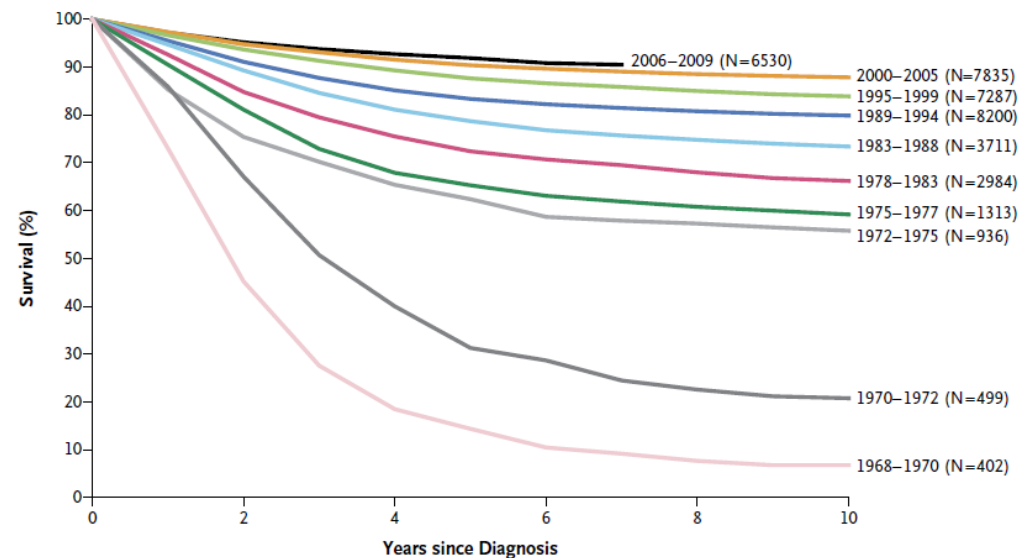


Figure 1. Overall Survival among Children with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Who Were Enrolled in Children's Cancer Group and Children's Oncology Group Clinical Trials, 1968-2009.



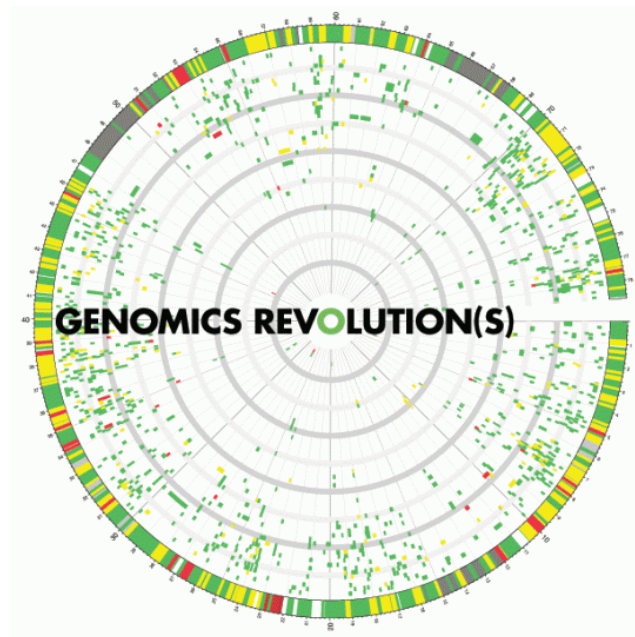
ALL e rivoluzione genomica



Gene expression profile

DNA copy number alterations

Next Generation Sequencing



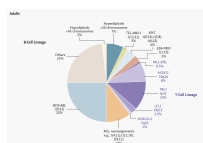
- Identificare nuovi sottotipi di LAL non precedentemente caratterizzate da alterazioni cromosomiche ricorrenti (riarrangiamenti o aneuploidie).
- Caratterizzare la costellazione di alterazioni genetiche che definiscono le nuove entità classificative (*Ph-Like*, *ERG dysregulated ALL*).
- Articolare la relazione che sussiste tra le alterazioni genetiche, l'etoreogeneità clonale della malattia e la sua evoluzione verso la recidiva.
- Identificare varianti ereditarie genetiche che predispongono ad una suscettibilità di sviluppare LAL (*polimorfismi IKZF1, ARID5B, CEBPE, CDKN2A, GATA 3**germline TP53, PAX5* etc...)
- Traslare le conoscenze acquisite in un modello di diagnostica integrata in stretta relazione allo sviluppo di terapia targeted mirate (*TKIs e JAK inhibitors*....)

ALL nell' ultimo decennio

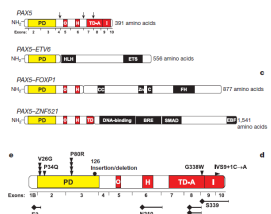
Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia



Riarrangimenti cromosomici e aneuploidie

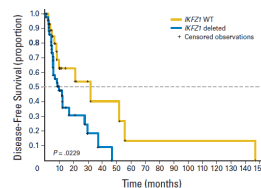


BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros



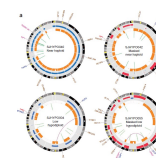
Deletion of *IKZF1* and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia

IKZF1 (Ikaros) Deletions in *BCR-ABL1*-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Are Associated With Short Disease-Free Survival and High Rate of Cumulative Incidence of Relapse: A GIMEMA AL WP Report



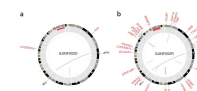
The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia

Rearrangement of *CRLF2* in B-progenitor- and Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia

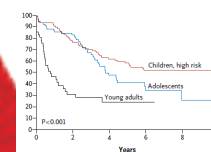


Truncating Erythropoietin Receptor Rearrangements in Acute Lymphoblastic Leukemia

The landscape of somatic mutations in infant *MLL*-rearranged acute lymphoblastic leukemias

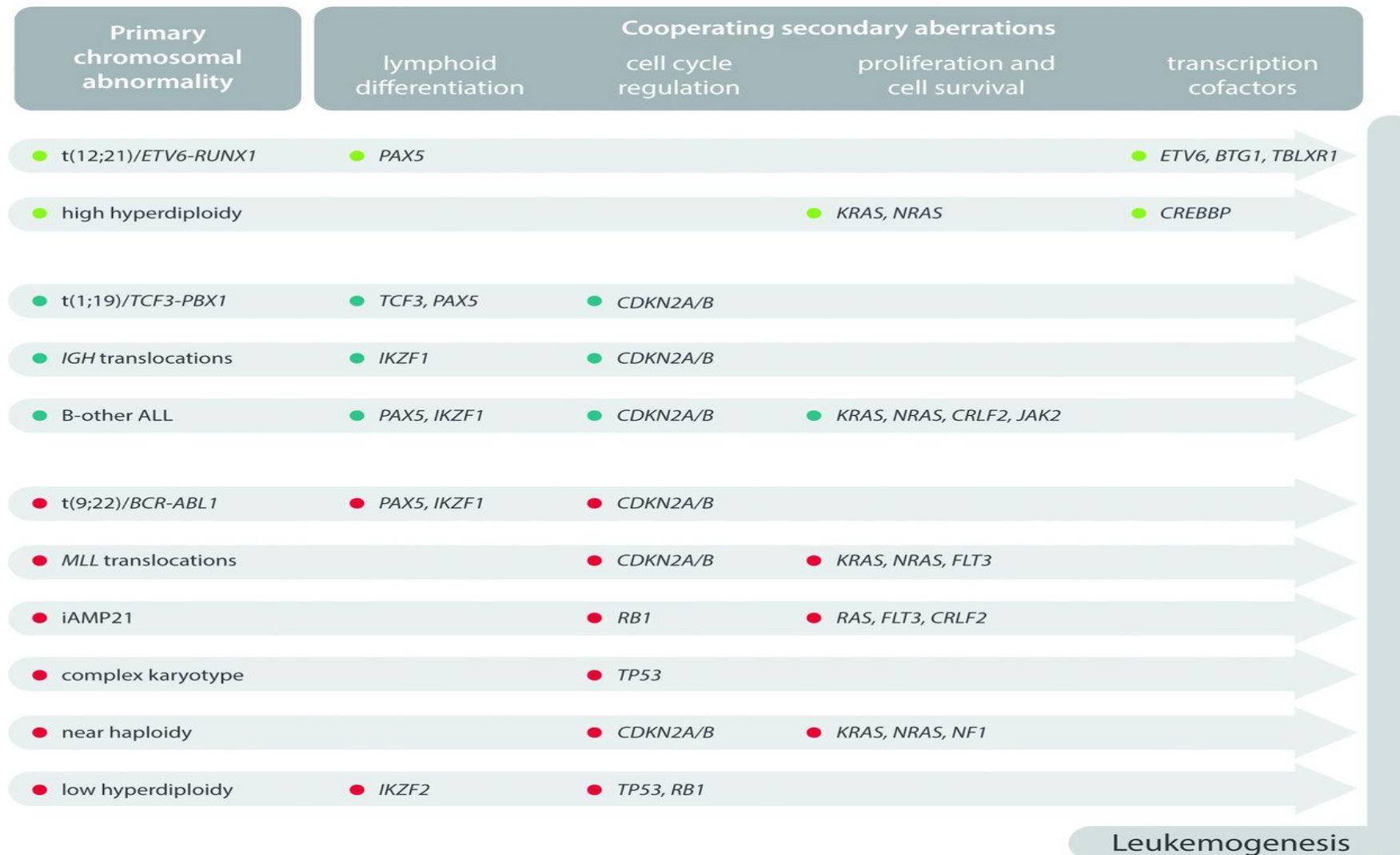


Targetable Kinase-Activating Lesions in Ph-like Acute Lymphoblastic Leukemia



2004 2007 2008 2009 2010 2013 2015 2016

ALL: Lesioni genetiche chiave

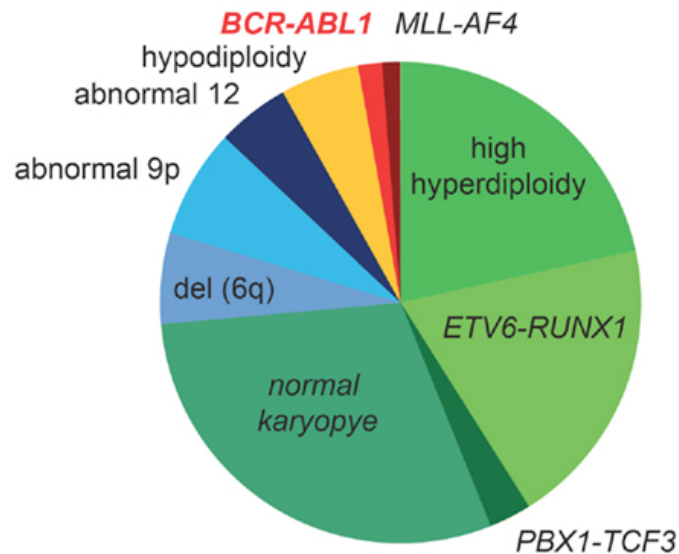




ALL 2004

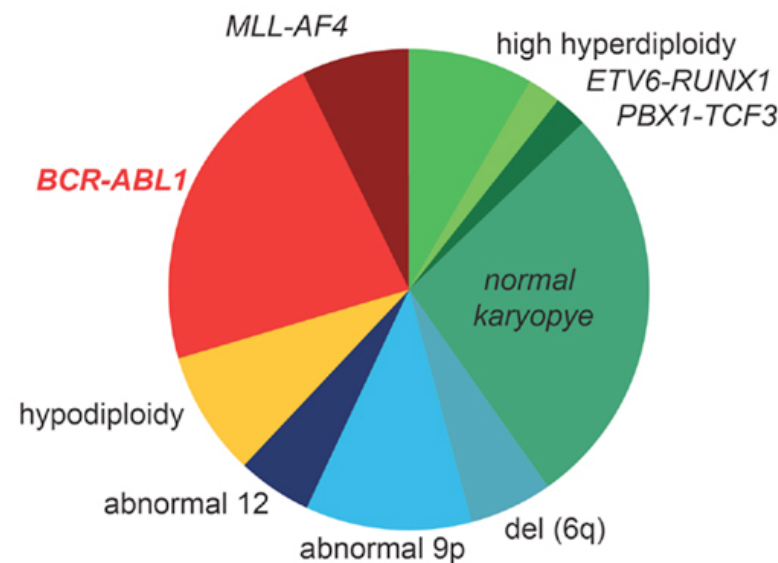
Subtype	Associated Genetic Abnormalities	Frequency in Children	Risk Category
B-precursor ALL	Hyperdiploid DNA content;	25% of B precursor cases	Low
	trisomies of chromosomes 4, 10, 17		
	t(12;21)(p13;q22):	28% of B precursor cases	Low
	TEL/AML1 11q23/rearrangements;	4% of B precursor cases;	High
	particularly t(4;11)(q21;q23)	> 80% of infant ALL	
B-ALL	t(1;19)9q23;p13 – E2A/PBX1	6% of B precursor cases	High
	t(9;22)(q34;q11): BCR/ABL	2% of B precursor cases	Very high
	Hypodiploidy	Relatively rare	Very high
	t(8;14)(q24;q32) – IgH/MYC	5% of all B lineage ALL cases	High

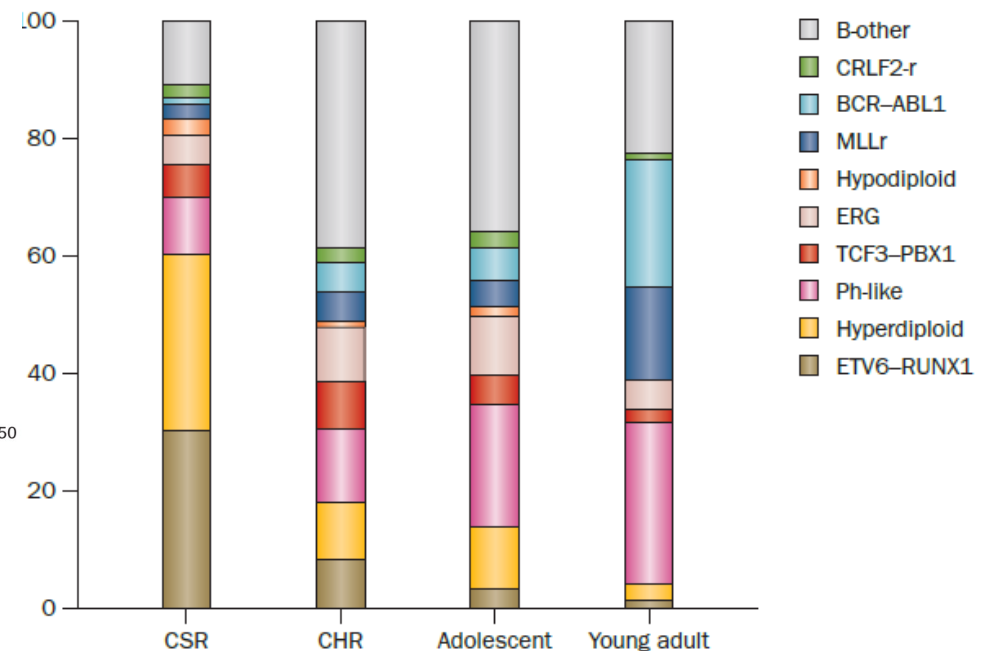
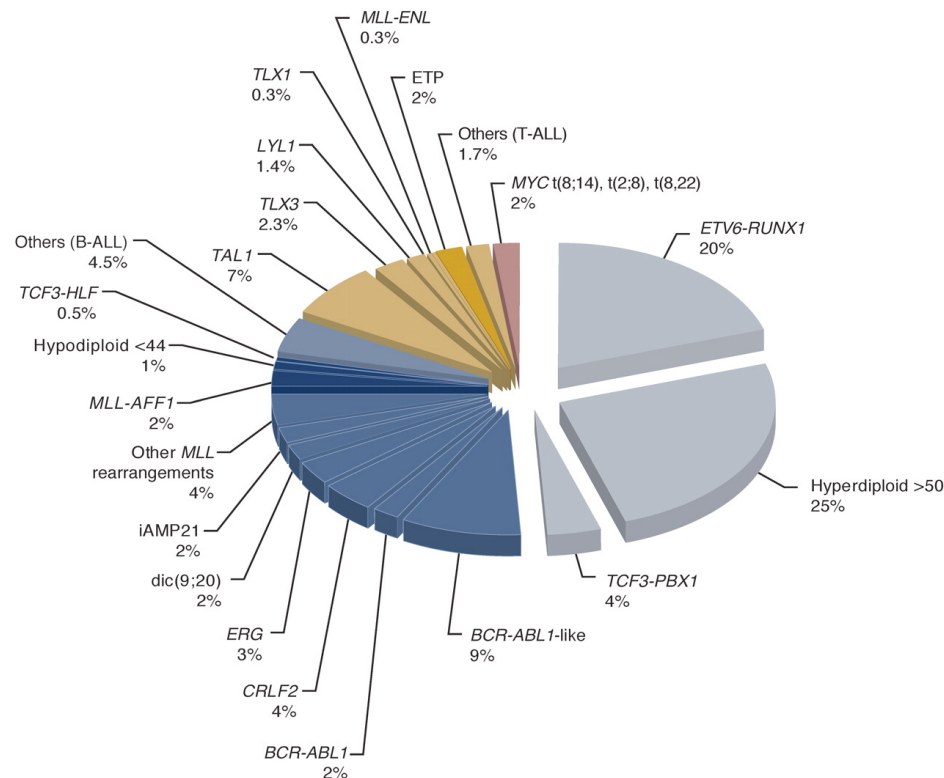
Pediatric



Adult

Pui CH, NEJM 2004



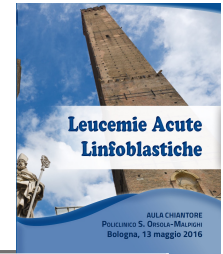


Roberts KG, Nature Rev 2015

Prevalenza dei sottogruppi di LAL in relazione all'età: La prevalenza varia dai bambini a rischio standard (ages 1–9 years, WBC count $<50 \times 10^9/L$), a quelli ad alto rischio (ages 10–15 years and/or WBC $>50 \times 10^9/L$), agli adolescenti (ages 16–20 years) ed ai giovani adulti (ages 21–39 years).



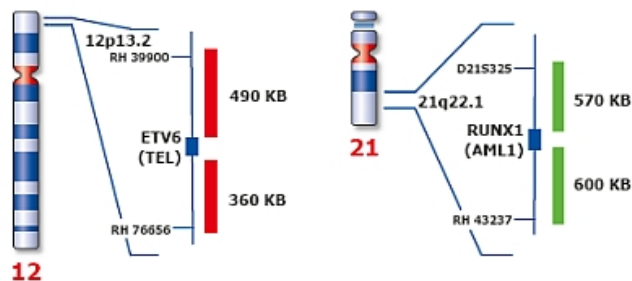
B-ALL: classificazione molecolare



Sottotipo	Prevalenza (%)	Commento
Iperdiploidia con > 50 cromosomi	20-30	Prognosi eccellente
Ipodiploidia con < 44 cromosomi	2-3	Prognosi sfavorevole; alta frequenza di mutazioni del pathway di Ras e dei geni della famiglia Ikaros
t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1	15-25	Prognosi eccellente
t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1	2-6	Maggior prevalenza tra gli Afro-Americani; prognosi eccellente; associazione con recidiva SNC
t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1	2-4	Storicamente associata a prognosi sfavorevole, ma oggi migliorata grazie all'associazione di imatinib e/or dasatinib alla chemioterapia
LAL <i>Ph-like</i>	10-15	Molteplici eventi genomici risultanti nell'attivazione chinasica; associazione con età avanzata, elevata conta dei globuli bianchi e alterazioni di IKZF1; potenzialmente trattabile con inibitori delle tirosin chinesi
t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4	1-2	Frequente nelle LAL <i>infant</i> (soprattutto <6 mesi); prognosi sfavorevole
t(8;14)(q24;q32),(2;8)(q12;q24), t(2;8)(q12;q24)/riarrangiamenti di MYC	2	Prognosi favorevole con chemioterapia ad alte dosi di breve durata
Riarrangiamenti di CRLF2 (IGH-CRLF2; P2RY8-CRLF2)	5-7	Frequente nelle LAL associate a sindrome di Down e nelle LAL <i>Ph-like</i> (50% di ciascuna); associazione con delezioni e/o mutazioni di IKZF1 e mutazioni di JAK1/2; prognosi sfavorevole nelle LAL non associate a sindrome di Down
LAL con disregolazione di ERG	~7	Profilo di espressione genico caratteristico; nella maggioranza dei casi si tratta di delezioni di ERG con prognosi favorevole nonostante l'associazione con alterazioni di IKZF1
Riarrangiamenti di PAX5	~2	Molteplici partner di fusione, tra cui sono frequenti dic(7;9), dic(9;12) e dic(9;20)
iAMP21 (amplificazione intracromosomica del cromosoma 21)	~2	Alterazione strutturale complessa del cromosoma 21; raramente può essere associata a traslocazione robertsoniana germinale rob(15;21)(q10;q10)c; prognosi sfavorevole

t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1

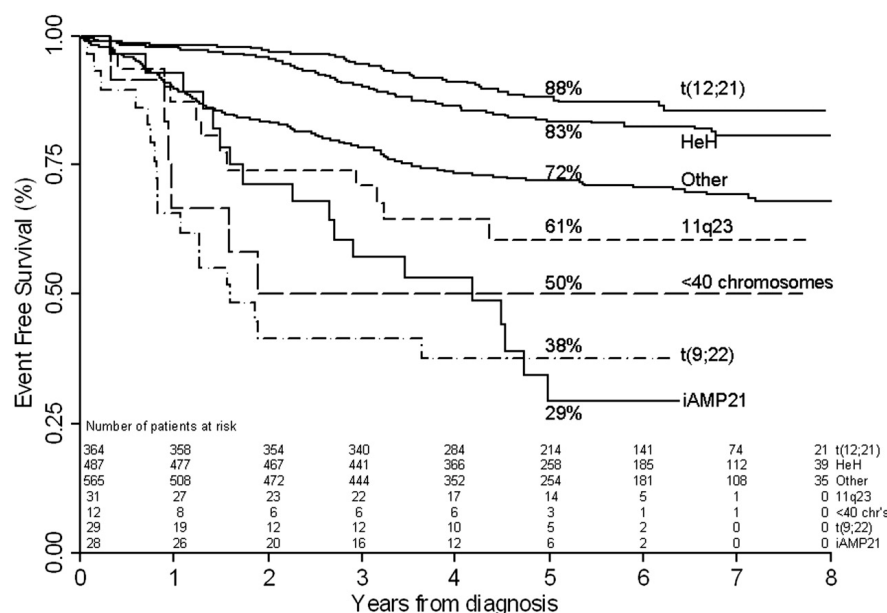
- Il più comune riarrangiamento nelle LAL (**15-25% nei bambini**)
- Sia *ETV6* che *RUNX1* sono fondamentali nella normale emopoiesi ed il riarrangiamento è certamente un evento molto precoce nella leucemogenesi.
- *ETV6-RUNX1* può alterare la regolazione dei *RUNX1* regulated-genes convertendo *RUNX1* ad un repressore trascrizionale, causare l'overespressione di *EPOR* ed attivare il *JAK-STAT* signalling.
- Studi su gemelli con concordant ALL hanno rivelato che il gene di fusione *ETV6-RUNX1* gene fusion è **un evento genetico prenatale** molto comune e coopera alla leucemogenesi (la sua espressione da sola non è di per se sufficiente) con altre driver aberrations che avvengono in epoca post-natale o subclonali.



t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1

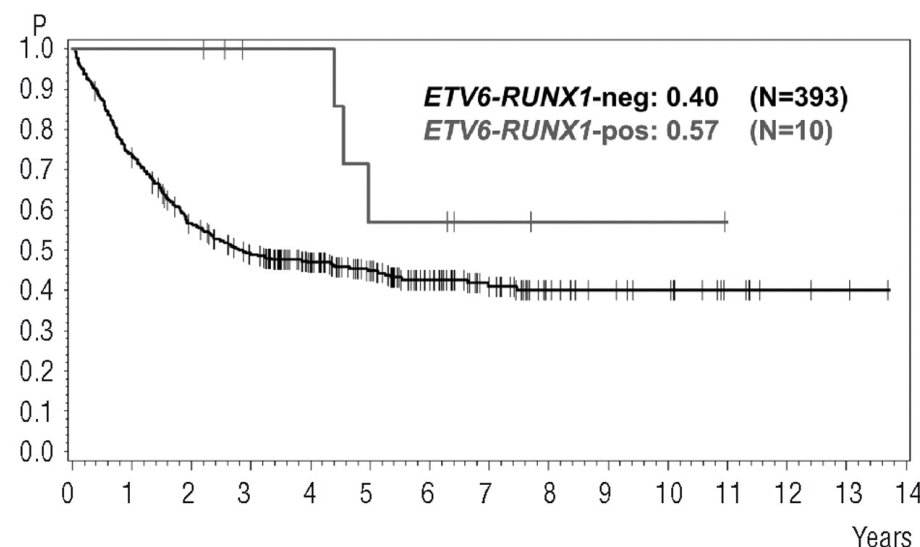
Sia in ambito pediatrico che nell'adulto, per quanto significativamente più rara, la presenza di ETV6-RUNX1 è associata a prognosi significativamente più favorevole.

Childhood ALL



Moorman et al Blood 2007;15: 109 (6)

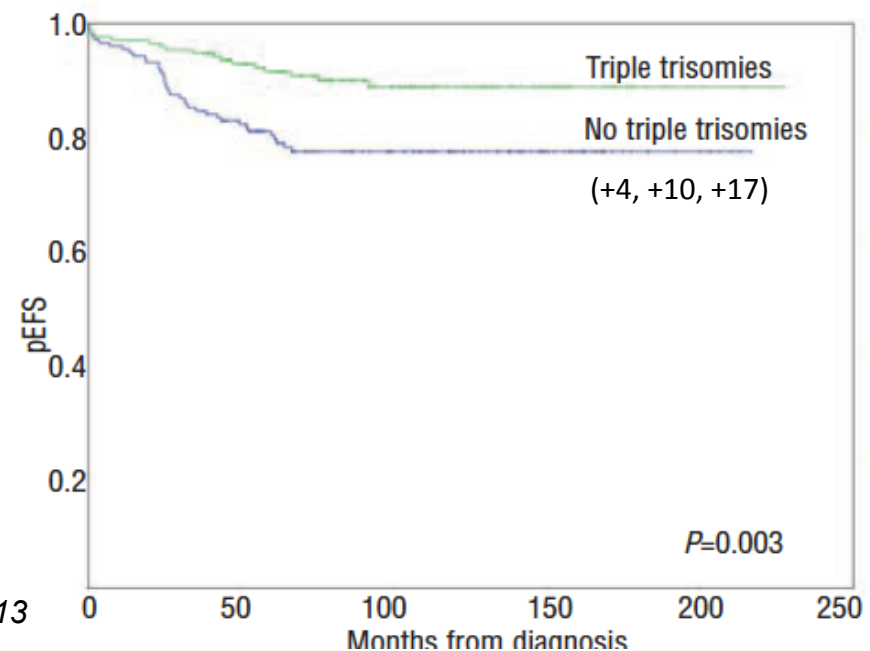
Adult ALL



Burmeister et al. Haematologica 2010;95:241-246

B-ALL Iperdiploidi

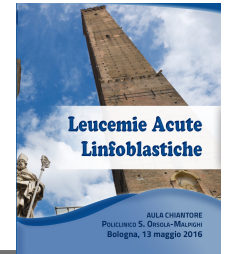
- Le LAL iperdiploidi (51–65 cromosomi) costituiscono circa il 20% dei casi pediatrici.
- Il pattern del **gain cromosomico è non-random** essendo per più del 75% costituito dal gain del **X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 e 21**.
- Sono state descritte (*Paulsson K, 2008 e Wiemels, 2010*) frequenti mutazioni a carico del **pathway di Ras** (FLT3, N-RAS, K-RAS e PTPN11)
- Caratterizzate da un outcome assolutamente favorevole (85-90% di OS) anche se in realtà **anch'esso eterogeneo** (*Moorman A, Blood 2003*)



Paulsson, Haematologica 2013

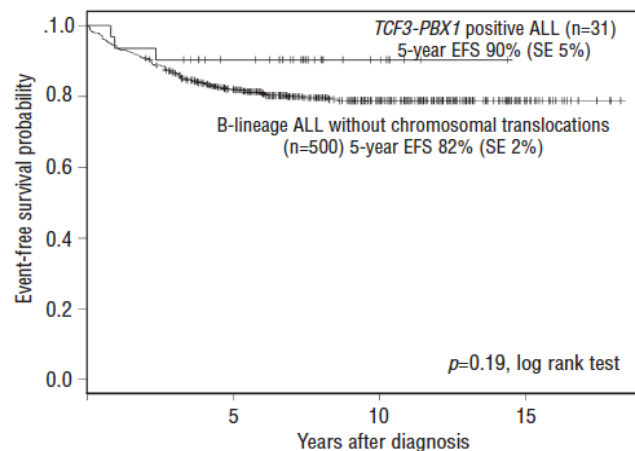


t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1

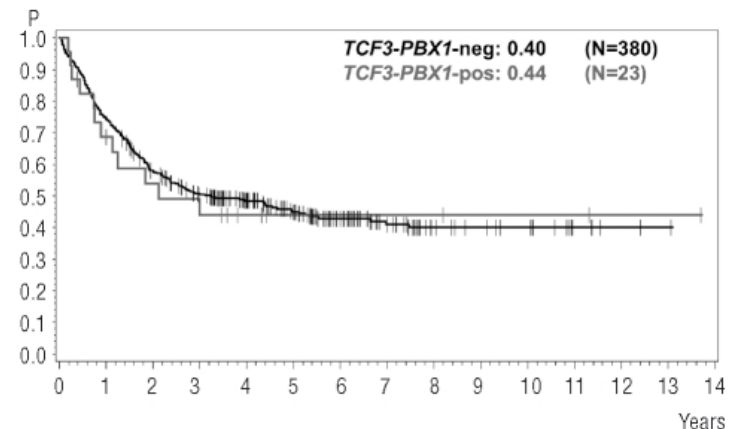


- Presente nel 6% delle forme pediatriche (*Pui, JCO 2010*) e nel 3,3% delle forme dell'adulto (*Foà, BJH 2003*)
- Sono stati pubblicati dati conflittuali sull'impatto prognostico di questo trascritto. Negli adulti è stata associata ad un **early treatment failure** e candidata ad una intensificazione terapeutica mentre nei bambini si è assistiti ad un progressivo significativo miglioramento dell'outcome negli ultimi anni (OS >80% BFM *Kager, Haematologica 2007*) . Sempre in ambito pediatrico il trascritto è stato significativamente associato (*Jeha, Leukemia 2009*) ad un **aumento del rischio di recidiva SNC**.

Childhood ALL

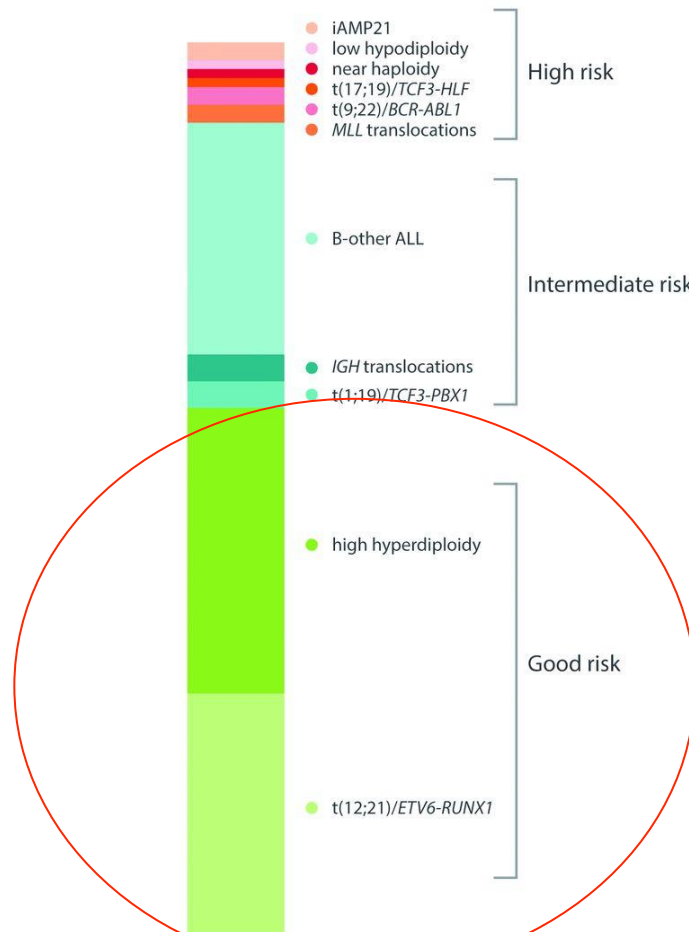


Adult ALL

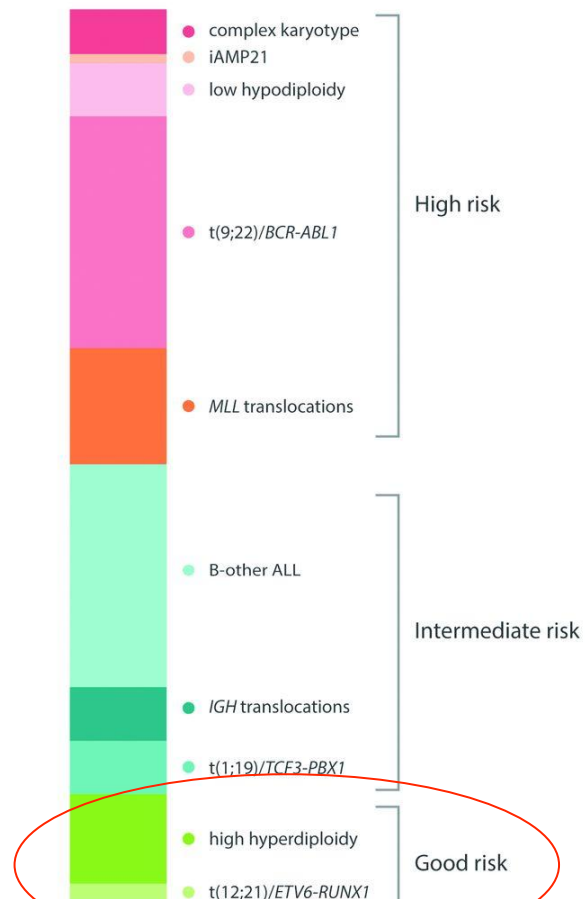


UK-Classificazione Risk-adapted

Children & adolescents



Adults



t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1

- Circa 2-3% delle forme pediatriche e 40% dell'adulto

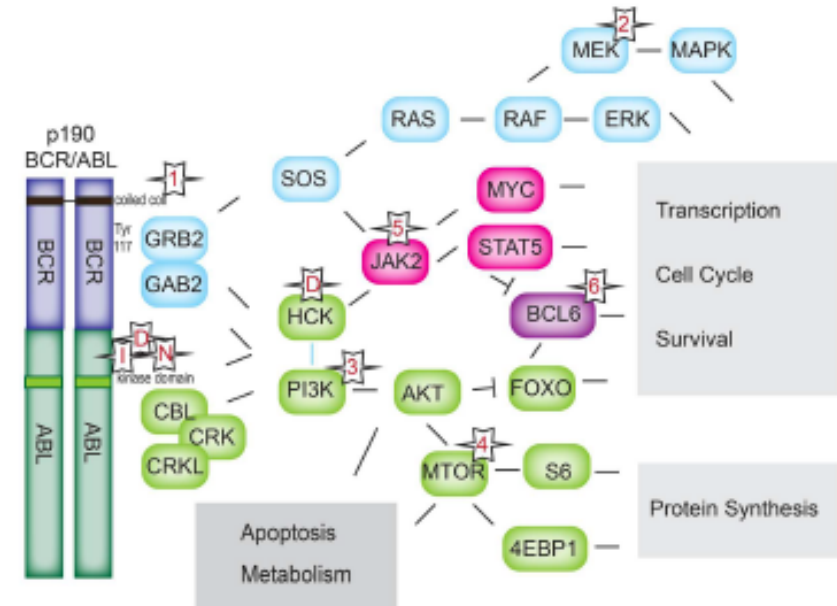
BCR-ABL1 signaling pathways. Downstream signaling pathways activated by BCR-ABL1. Numerical references 1-6 denote classes of inhibitors in **Table 1**.
I: imatinib; D: dasatinib; N: nilotinib.



Vol 453 | 1 May 2008 | doi:10.1038/nature06866

BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros

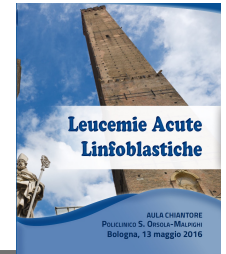
Charles G. Mullighan¹, Christopher B. Miller¹, Ina Radtke¹, Letha A. Phillips¹, James Dalton¹, Jing Ma⁴, Deborah White⁵, Timothy P. Hughes⁵, Michelle M. Le Beau⁶, Ching-Hon Pui², Mary V. Relling³, Sheila A. Shurtleff¹ & James R. Downing¹



- Delezioni di *IKZF1* sono presenti nell'83.7% delle BCR-ABL1 ALL, 76.2% pediatriche e 90.9% adulte rispettivamente.
- *CDKN2A* è deleta nel 53.5% dei casi, la maggior parte dei quali (87.5%) riporta inoltre delezioni di *IKZF1*.
- Delezioni di *PAX5* sono presenti nel 51% dei casi BCR-ABL e anche in questo caso la maggior parte (95%) presenta delezioni di *IKZF1*.
- Mutazioni di *EBF1* sono presenti in circa il 14% delle Ph pos ALL.



t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1

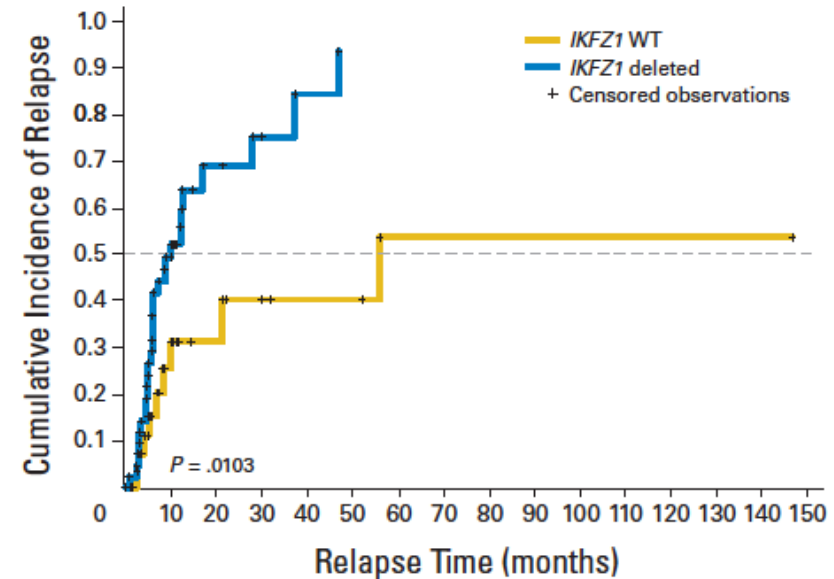
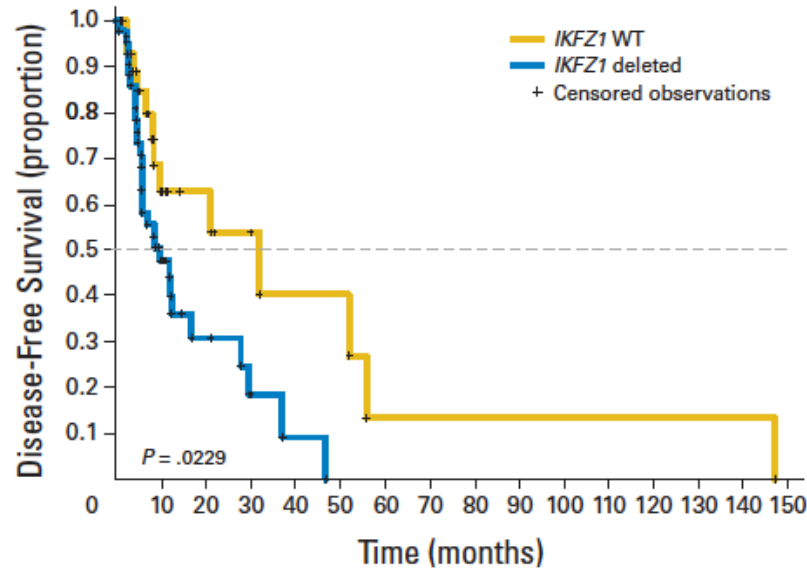


IKZF1 (Ikaros) Deletions in *BCR-ABL1*-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Are Associated With Short Disease-Free Survival and High Rate of Cumulative Incidence of Relapse: A GIMEMA AL WP Report

Giovanni Martinelli, Ilaria Iacobucci, Clelia Tiziana Storlazzi, Marco Vignetti, Francesca Paoloni, Daniela Cilloni, Simona Soverini, Antonella Vitale, Sabina Chiaretti, Giuseppe Cimino, Cristina Papayannidis, Stefania Paolini, Loredana Elia, Paola Fazi, Giovanna Meloni, Sergio Amadori, Giuseppe Saglio, Fabrizio Pane, Michele Baccarani, and Robin Foà

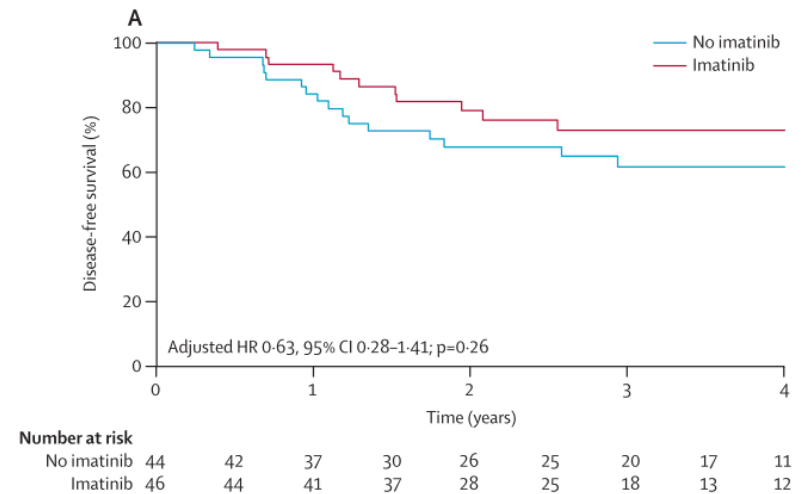
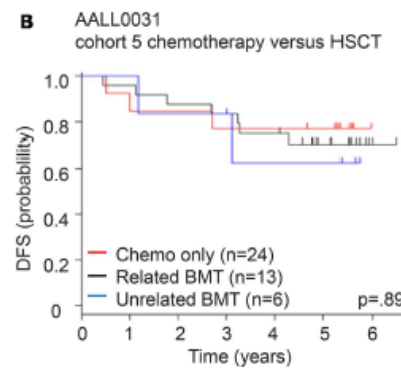
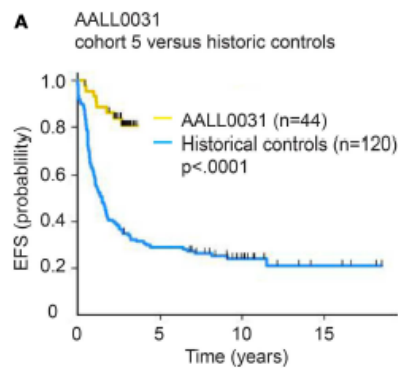
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

VOLUME 27 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2009



t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1

Outcome pediatrico pre e post-TKIs-ERA



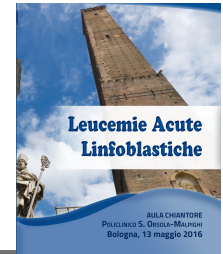
Schultz, Leukemia 2014

Biondi, Lancet Oncology 2012

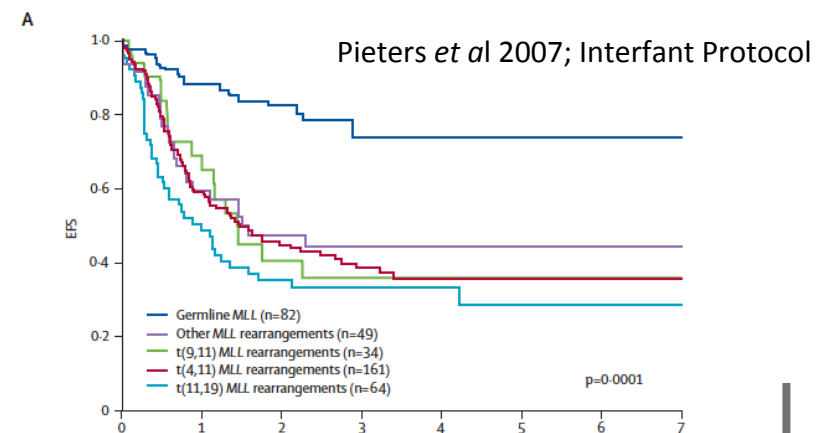
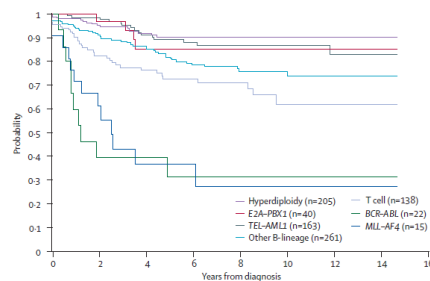
L'HSCT in prima remissione può essere considerata una scelta non più raccomandabile per tutti i pazienti, mantenendo un possibile ruolo per i refrattari all'associazione chemioterapia+TKIs



MLL-rearranged B-ALL

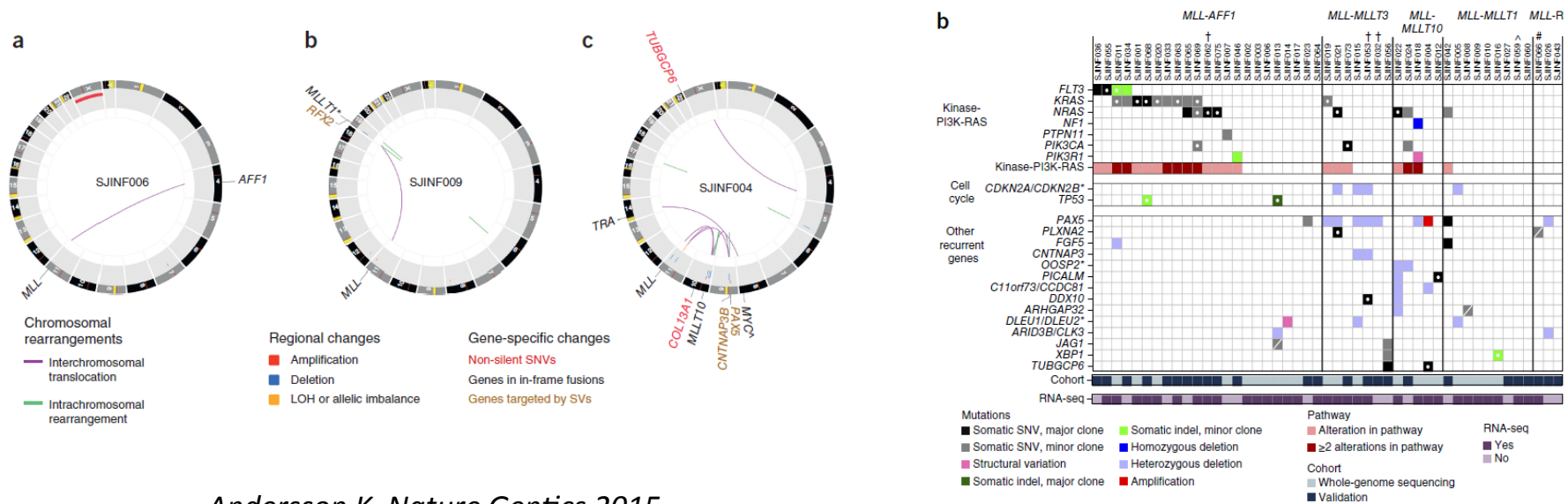


- Riarrangiamenti del gene MLL all'11q23 caratterizzano circa il 6% delle B-ALL ma sono presenti in circa 2/3 degli infants con ALL (**t(4;11)(q21;q23)**/MLL-AF4 in più del 50% dei casi).
- Le *MLL-rearranged* B-ALL presentano uno specifico pattern di gene expression profile caratterizzato dall'up-regolazione dei geni *HOX I* (*HOXA5-A7,A9 e MEIS1*).
- FLT3 è frequentemente over-espresso e presenta mutazioni puntiformi nel 10-20% dei casi MLL riarrangiati (possibilità terapeutiche con FLT3-inhibitors).
- Presentano un pattern di molteplici alterazioni epigenetiche (di particolare interesse terapeutico l'inibizione della metiltrasferasi DOT1L che metila l'istone 3 sulla lisina 79 (H3K79))
- L'outcome è solitamente sfavorevole



MLL-rearranged B-ALL

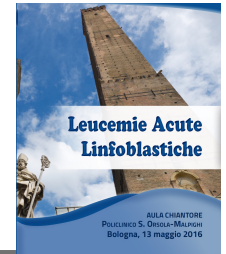
- Gli infants con MLL-rearranged B-ALL presentano una frequenza di mutazioni somatiche **tra le più basse** di tutte le neoplasie mai sequenziate.
- Sono presenti quasi unicamente mutazioni attivanti il **pathway di PI3K-RAS** nel 47% dei casi. Queste sono spesso subclonali e frequentemente perse durante la recidiva.
- Gli MLL riarrangiati non-infants presentano più mutazioni somatiche in numero e nel 45% dei casi coinvolti nella regolazione di **processi epigenetici**.



Andersson K, Nature Genetics 2015



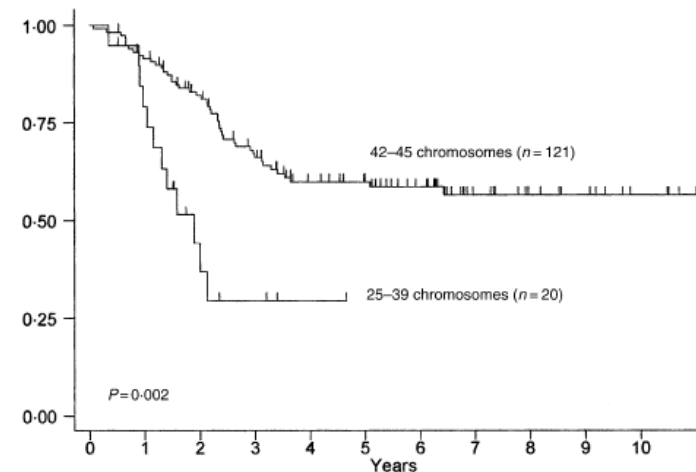
B-ALL Ipodiploidi



A differenza delle LAL iperdiploidi (51–67 cromosomi, 20% dei casi pediatrici) caratterizzate da un outcome assolutamente favorevole (85-90% di OS) le ALL ipodiploidi (<44 cromosomi, 3-5% dei casi pediatrici) costituiscono un sottogruppo di LAL a prognosi decisamente infausta (48-50% di OS, 38% di EFS)

Vengono classificate in:

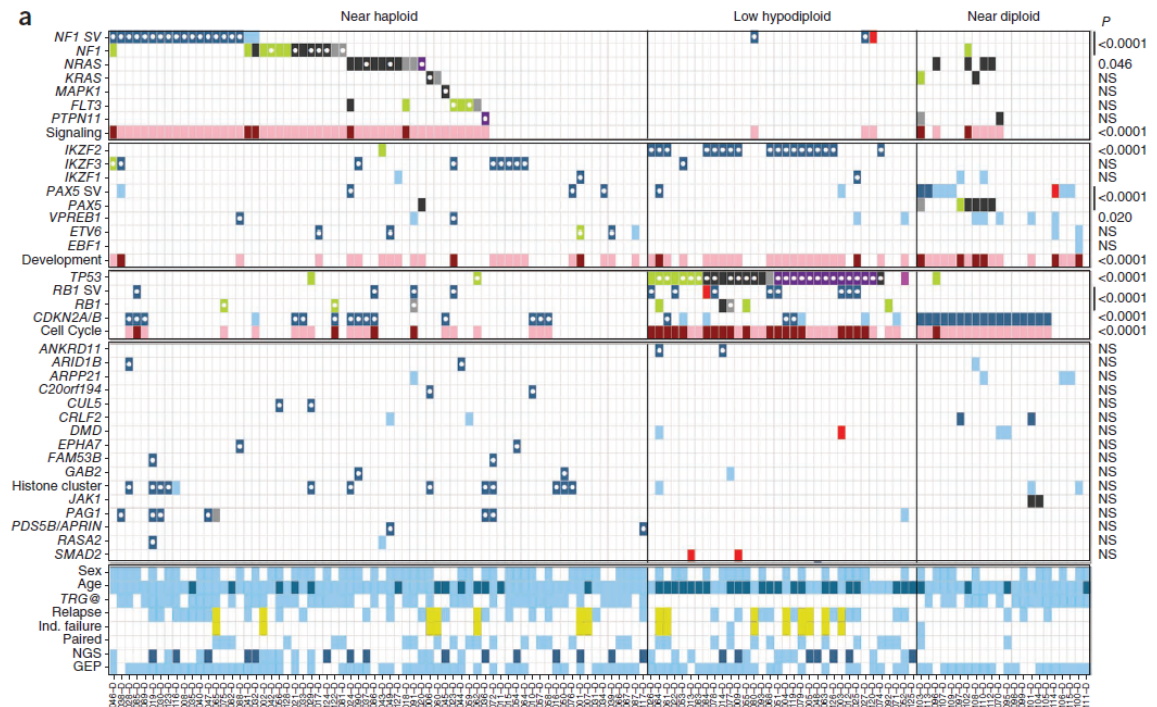
- Near-haploid (NH, 24-31 cromosomi)
- Low-hypodiploid (LH, 32-39 cromosomi)
- High-hypodiploid (40-43 cromosomi)
- Near-dyploid (44-45 cromosomi)



Harrison, C.J. et al. Br. J. Haematol. 2004.

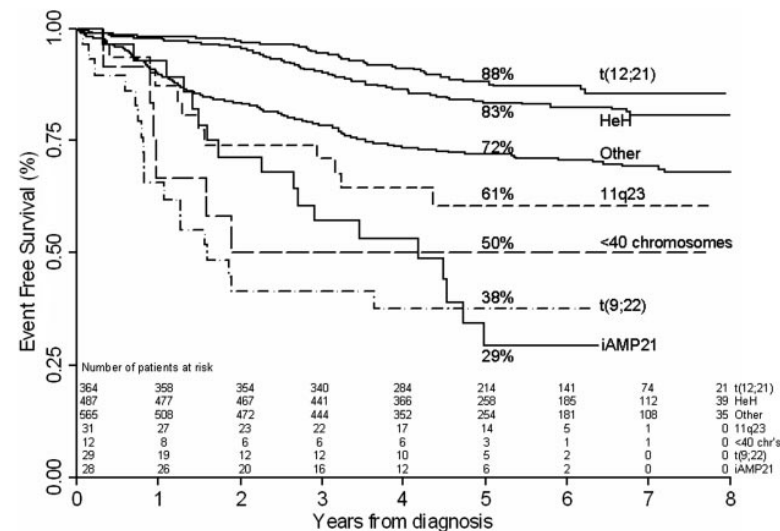
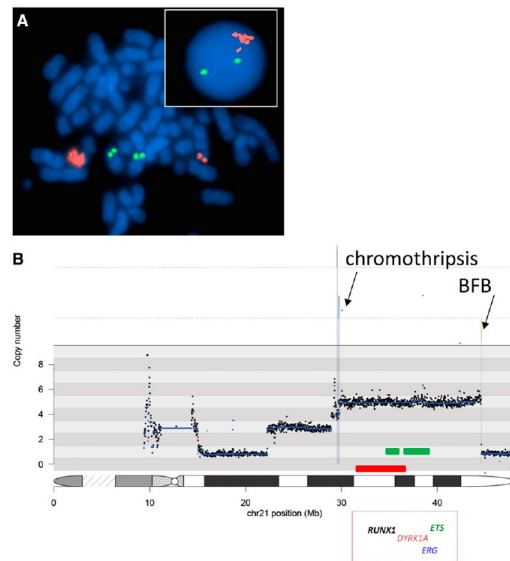
I sottogruppi NH, LH e near diploid hanno distinti profili trascrizionali e specifiche alterazioni genetiche submicroscopiche ricorrenti: Holmefeldt, Nature Genetics. 2013.

- **NH ALL** sono caratterizzate da Ras-activating mutations, più comunemente delezioni di *NF1* ma anche *NRAS*, *KRAS* e *PTPN11* ed in più anche inattivazioni di *IKZF3* (AIOLOS)
- **LH ALL** sono caratterizzate da alterazioni bialleliche di *P53*, delezioni di *CDKN2A/B* e *RB1*, ed inattivazioni di *IKZF2* (ELIOS). In metà dei casi mutazioni di *P53* sono germline.

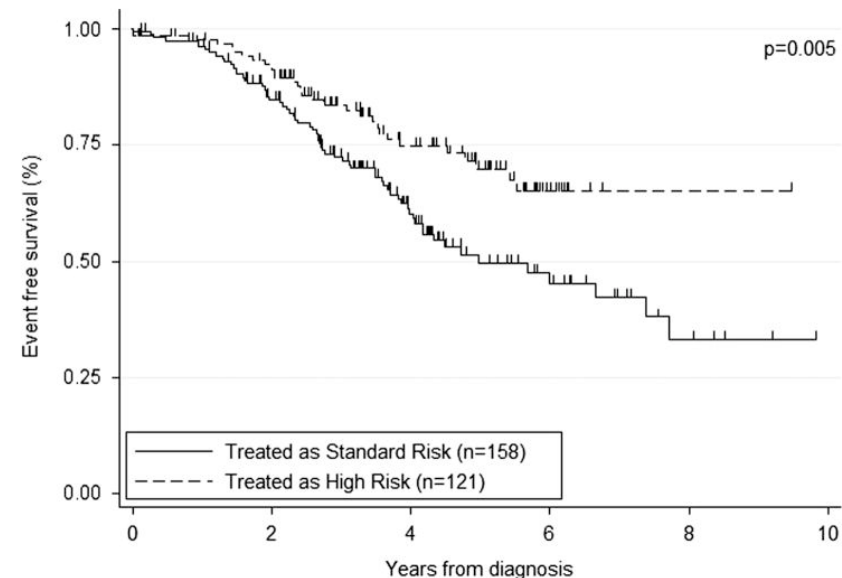
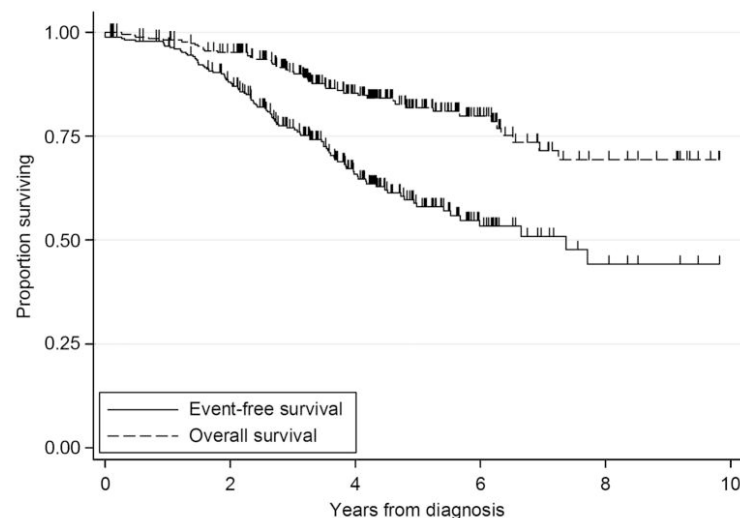


Le cellule leucemiche di ALL ipodiploidi presentano l'attivazione del pathway PI3K/mTOR e del MEK-ERK signalling che le rende sensibili ai PI3K inhibitors

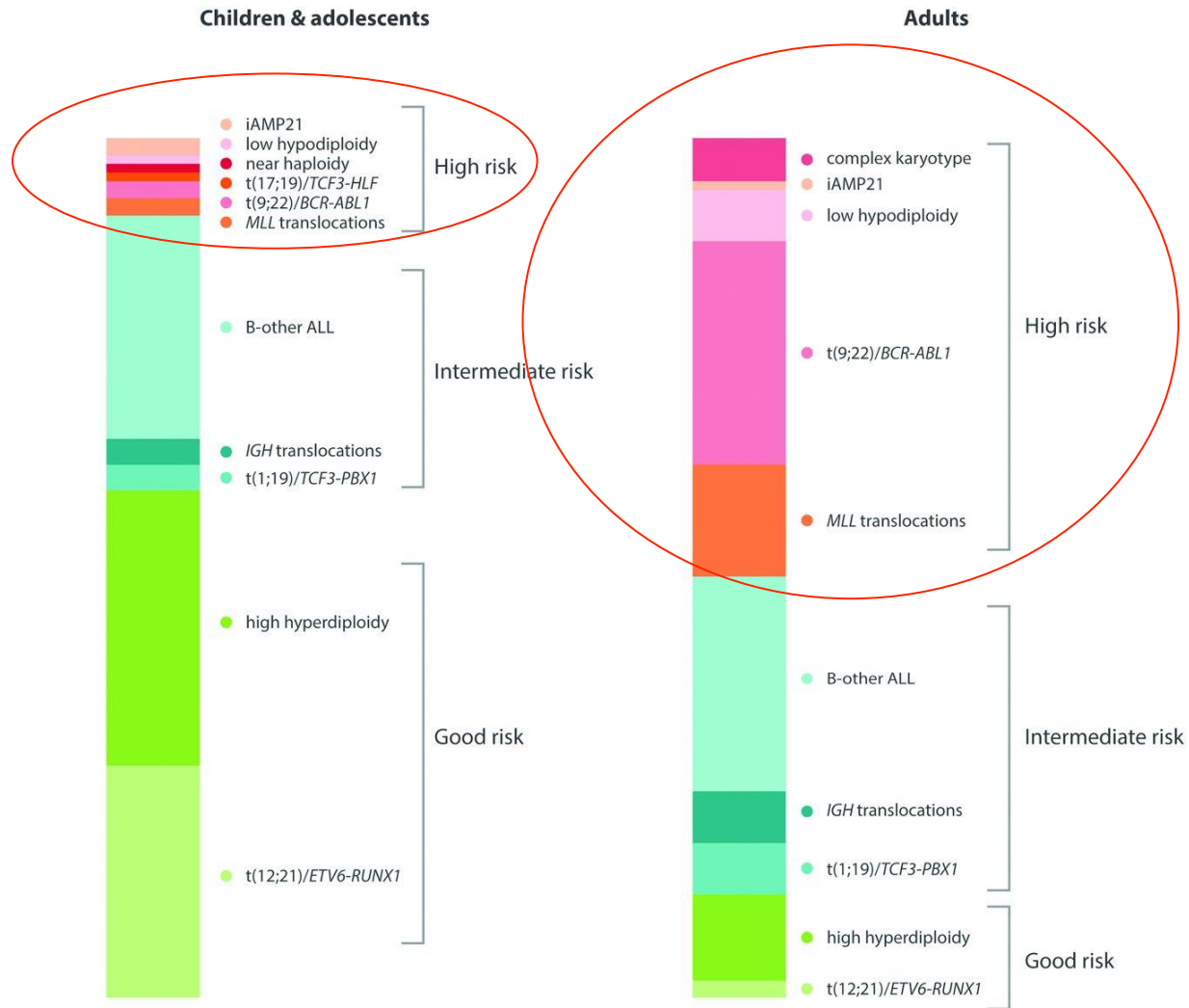
- L' amplificazione intracromosomica del cromosoma 21 (iAMP21) si osserva in circa il 2% delle B-ALL prevalentemente pediatriche ed è definita come il **gain di almeno 3 copie** della parte di cromosoma 21 in cui mappa ***RUNX1 (21q22.12)***.
- Solitamente si riscontra nelle forme prive di traslocazioni ricorrenti, ma è frequente nei soggetti con traslocazione robertsoniana costituzionale t(15;21).
- Associata ad età più avanzata (età media 9 anni) alla diagnosi, una bassa conta di WBC, e ad **outcome** comunemente considerato **sfavorevole**.



- Studi recenti hanno però dimostrato come i pazienti pediatrici con iAMP21 quando trattati intensivamente come *high risk* dimostrano risultati di sopravvivenza significativamente superiori allo storico (*Harrison CJ, Leukemia 2014, Attarbaschi Klin Ped 2014*).
- Risulta pertanto quanto mai importante una identificazione accurata di questa anomalia citogenetica mediante FISH con sonde specifiche per *RUNX1*.

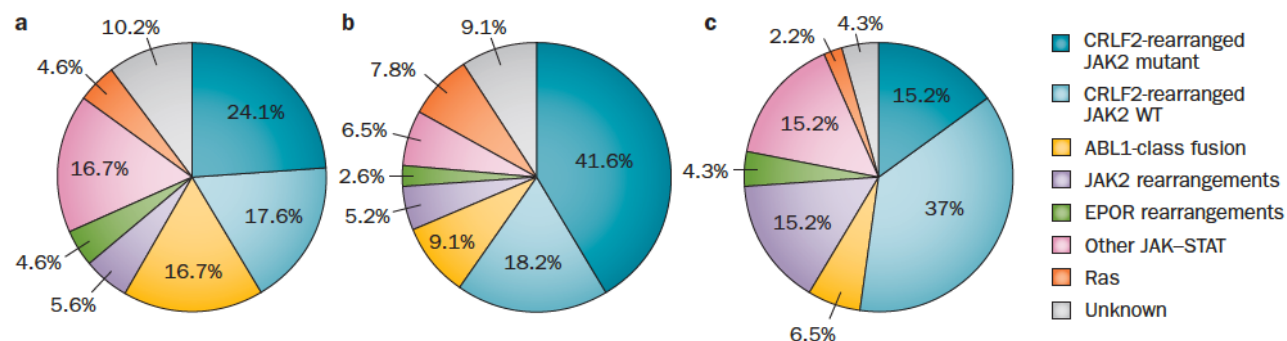


UK-Classificazione Risk-adapted



Nuova entità che costituisce più del 15% delle forme pediatriche con una prevalenza che cresce al crescere dell'età (fino al 25% negli AYA) e caratterizzate da:

- ampia gamma di alterazioni genetiche che portano alla disregolazione di molteplici recettori citochinici e tyrosin-chinasici:
- *ABL-class rearrangements* (attivazione di **ABL1**, **ABL2**, **CSF1R** e **PDGFRB** (12,6% dei casi)
- **JAK2/EPOR** rearrangements (rispettivamente 3,9% e 7,4%)
- **CRLF2** rearrangements (50% dei casi)
- Mutazioni attivanti il **signalling JAK-STAT** e **Ras**



L' ampia gamma di alterazioni genetiche che portano alla disregolazione di molteplici recettori citochinici e tyrosin-chinasici che costituiscono il framework per la sperimentazione di inibitori specifici

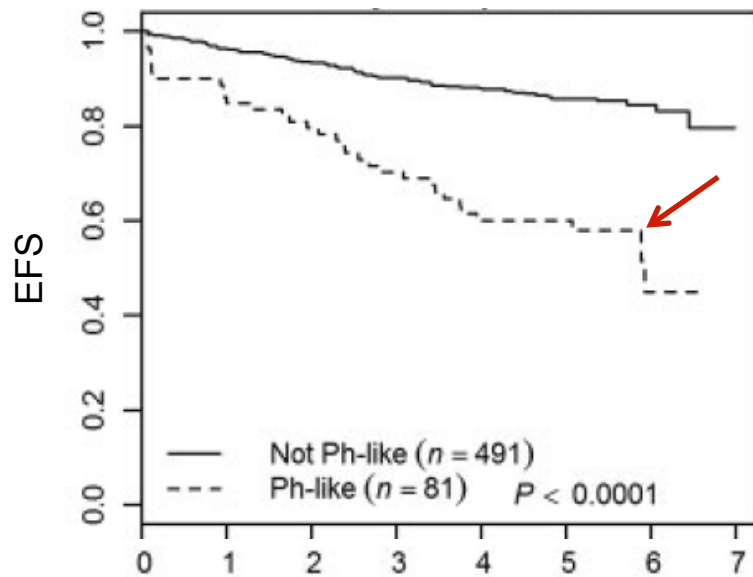
Potenziali target terapeutici nelle Ph-like ALL basati sui diversi riarrangiamenti attivanti kinasi

Table 4 | Kinase rearrangements and therapeutic targets in Ph-like ALL^{49*}

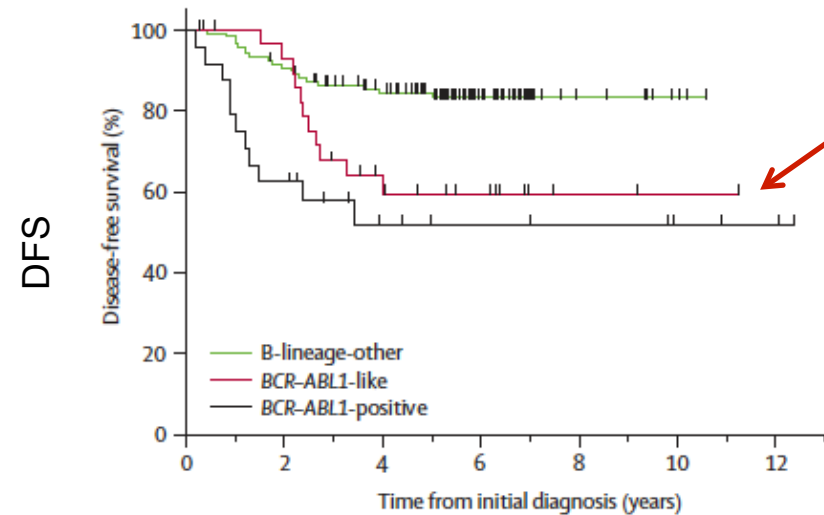
Kinase	Tyrosine kinase inhibitor	Number of gene partners	Number of patients	Fusion partner genes
ABL1	Dasatinib	6	14	<i>ETV6, NUP214, RCSD1, RANBP2, SNX2, ZMIZ1</i>
ABL2	Dasatinib	3	7	<i>PAG1, RCSD1, ZC3HAV1</i>
CSF1R	Dasatinib	1	4	<i>SSBP2</i>
PDGFRB	Dasatinib	4	11	<i>EBF1, SSBP2, TNIP1, ZEB2</i>
CRLF2	JAK2 inhibitor	2	30	<i>IGH, P2RY8</i>
JAK2	JAK2 inhibitor	10	19	<i>ATF7IP, BCR, EBF1, ETV6, PAX5, PPFIBP1, SSBP2, STRN3, TERF2, TPR</i>
EPOR	JAK2 inhibitor	2	9	<i>IGH, IGK</i>
DGKH	Unknown	1	1	<i>ZFAND3</i>
IL2RB	JAK1/JAK3 inhibitor	1	1	<i>MYH9</i>
NTRK3	Crizotinib	1	1	<i>ETV6</i>
PTK2B	FAK inhibitor	2	1	<i>KDM6A, STAG2</i>
TSLP	JAK2 inhibitor	1	1	<i>IQGAP2</i>
TYK2	TYK2 inhibitor	1	1	<i>MYB</i>

*Several ABL1-class and JAK kinases are rearranged to multiple fusion partners. Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukaemia; Ph-like, Philadelphia chromosome-like. From the *New England Journal of Medicine*, Roberts, K. G. et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. 371, 1010. Copyright © (2014) Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.

ALL Ph-like outcome



Mullighan C *et al* 2009;
 Loh M *et al* Blood 2013;121: 485-488

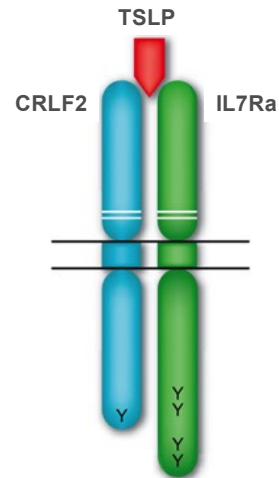


Den Boer ML *et al* 2009;

Molteplici studi hanno dimostrato che i pazienti Ph-like presentano caratteristiche ad alto rischio, hanno una **risposta subottimale alla terapia di induzione** ed una peggior OS ed EFS. Unica eccezione potrebbe essere rappresentata dal **Total Therapy XV study del SJRH** (Roberts K.G. JCO 2014) in cui non è stata trovata una associazione netta con una OS inferiore ma verosimilmente in virtù del fatto che alti livelli di MRD hanno portato ad una intensificazione con HSCT nella maggior parte dei pz (molti dei quali potevano verosimilmente essere trattati con TKIs).

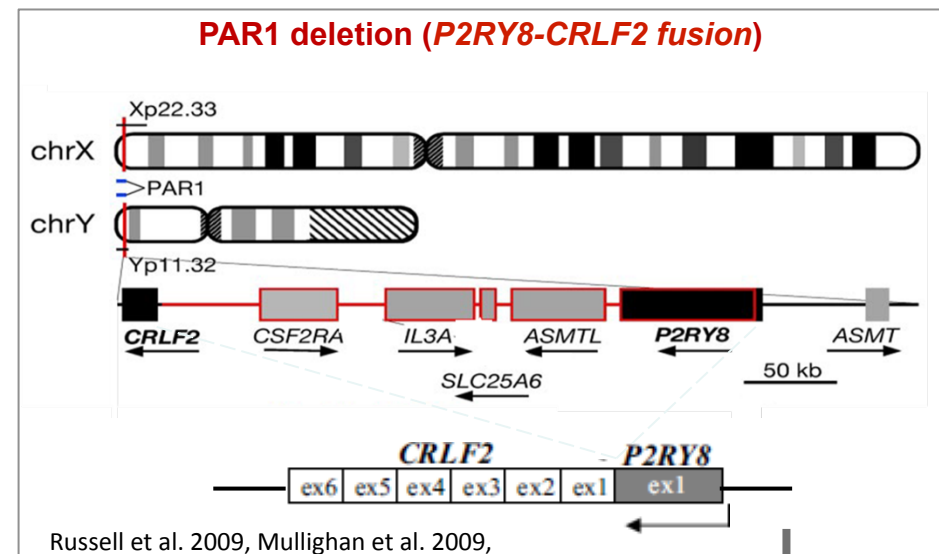
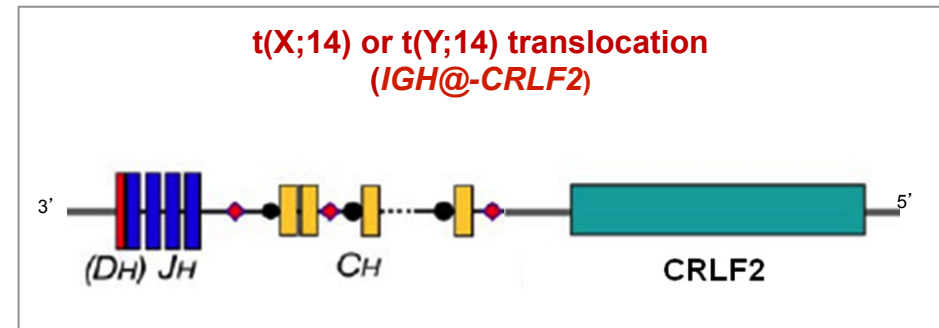
CRLF2-overexpressed B-ALL

- Riarrangimenti di *CRLF2* sono presenti nel 7% delle B-ALL non Down (circa il 50% nelle Ph-Like) e nel 50% dei Down con B-ALL.
- Hallmark delle ALL *CRLF2* riarrangiate sono le activating mutations del **JAK-STAT** o **Ras signalling**.
- Associate a prognosi sfavorevole particolarmente quando concomitano delezioni di IKZF1



E Clappier, Leukemia 2014

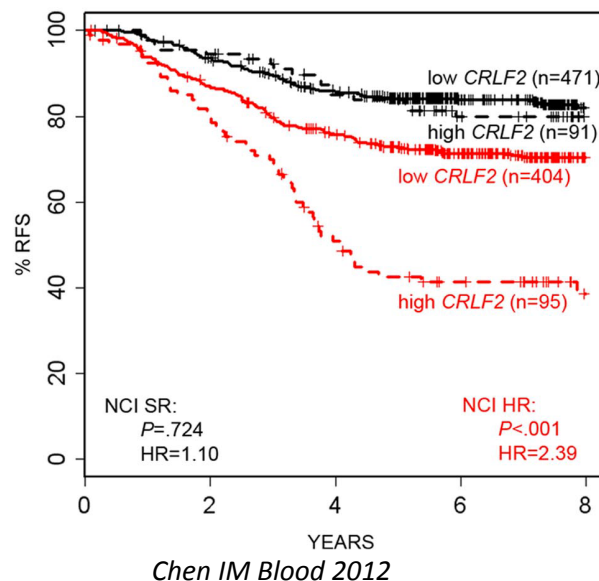
L' overespressione di *CRLF2* può risultare da:



Russell et al. 2009, Mullighan et al. 2009,
Yoda et al. 2010, Hertzberg et al. 2010

CRLF2-overexpressed B-ALL

- Tuttavia attualmente è difficile considerare la deregolazione di *CRLF2* come marcatore prognostico robusto, in quanto molti studi ne **hanno evidenziato un ruolo meno rilevante in termini di outcome nel contesto di altri fattori prognostici** (Attarbaschi A, *BJH* 2012, Buitenkamp TD, *Leukemia* 2012, van der Veer A. *Blood* 2013, Ensor HM, *Blood* 2011).
- In particolare tre studi (Chen IM *Blood* 2012, Cario G, *Blood* 2010, Palmi C, *Leukemia* 2012) riportano un outcome differente a seconda del **diverso coinvolgimento di *CRLF2* (*P2RY8-CRLF2* fusione vs overespressione)**.

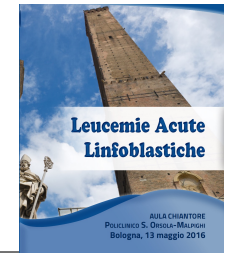


Variable	Hazard ratio	P	95% CI
Event-free survival			
ALL99 vs ALL97	0.70	.012	0.53-0.93
Dexamethasone vs prednisolone	0.68	.010	0.51-0.91
Age	1.05	.005	1.02-1.09
Sex (male vs female)	1.06	.700	0.80-1.38
White cell count	1.19	.001	1.08-1.33
Good vs intermediate cytogenetic risk group*	0.63	.009	0.44-0.89
Poor vs intermediate cytogenetic risk group*	2.35	< .001	1.62-3.40
Down syndrome (yes vs no)	3.64	< .001	1.96-6.77
CRLF2 deregulation (yes vs no)	1.45	.140	0.88-2.39

Ensor HM, *Blood* 2011

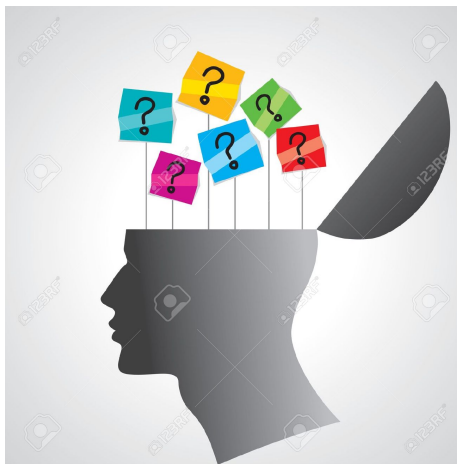


B-ALL: classificazione molecolare



Sottotipo	Prevalenza (%)	Commento
Iperdiploidia con > 50 cromosomi	20-30	Prognosi eccellente
Ipodiploidia con < 44 cromosomi	2-3	Prognosi sfavorevole; alta frequenza di mutazioni del pathway di Ras e dei geni della famiglia Ikaros
t(12;21)(p13;q22)/ETV6-RUNX1	15-25	Prognosi eccellente
t(1;19)(q23;p13)/TCF3-PBX1	2-6	Maggior prevalenza tra gli Afro-Americani; prognosi eccellente; associazione con recidiva SNC
t(9;22)(q34;q11.2)/BCR-ABL1	2-4	Storicamente associata a prognosi sfavorevole, ma oggi migliorata grazie all'associazione di imatinib e/or dasatinib alla chemioterapia
LAL <i>Ph-like</i>	10-15	Molteplici eventi genomici risultanti nell'attivazione chinasica; associazione con età avanzata, elevata conta dei globuli bianchi e alterazioni di IKZF1; potenzialmente trattabile con inibitori delle tirosin chinesi
t(4;11)(q21;q23)/MLL-AF4	1-2	Frequente nelle LAL <i>infant</i> (soprattutto <6 mesi); prognosi sfavorevole
t(8;14)(q24;q32),(2;8)(q12;q24), t(2;8)(q12;q24)/riarrangiamenti di MYC	2	Prognosi favorevole con chemioterapia ad alte dosi di breve durata
Riarrangiamenti di CRLF2 (IGH-CRLF2; P2RY8-CRLF2)	5-7	Frequente nelle LAL associate a sindrome di Down e nelle LAL <i>Ph-like</i> (50% di ciascuna); associazione con delezioni e/o mutazioni di IKZF1 e mutazioni di JAK1/2; prognosi sfavorevole nelle LAL non associate a sindrome di Down
LAL con disregolazione di ERG	~7	Profilo di espressione genico caratteristico; nella maggioranza dei casi si tratta di delezioni di ERG con prognosi favorevole nonostante l'associazione con alterazioni di IKZF1
Riarrangiamenti di PAX5	~2	Molteplici partner di fusione, tra cui sono frequenti dic(7;9), dic(9;12) e dic(9;20)
iAMP21 (amplificazione intracromosomica del cromosoma 21)	~2	Alterazione strutturale complessa del cromosoma 21; raramente può essere associata a traslocazione robertsoniana germinale rob(15;21)(q10;q10)c; prognosi sfavorevole

- Gli studi di genomica degli ultimi 15 anni hanno dimostrato una profonda eterogeneità genetica delle B-ALL e ne hanno rivoluzionato lo scenario classificativo.
- Le domande aperte in questo nuovo universo rimangono:

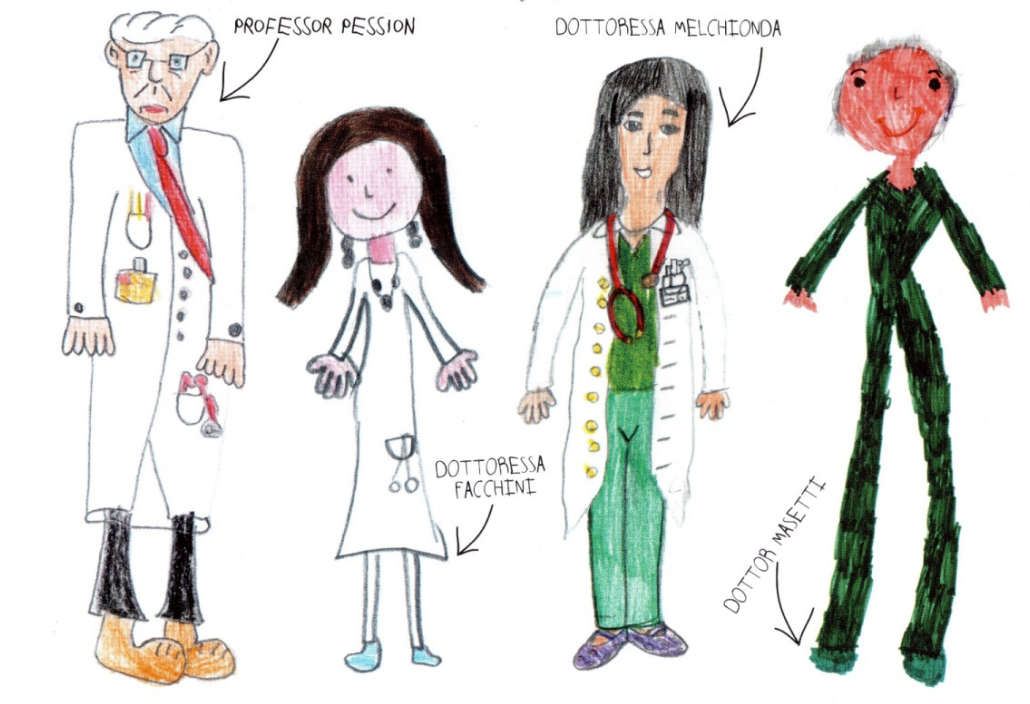


- Come si integrano dal punto di vista prognostico le lesioni secondarie descritte nel contesto dei protocolli MRD-based di adulti e bambini?
- Quali kinase-activating-abnormalities costituiscono biomarkers prognostici predittivi nell'era degli inibitori specifici?
- Qual è il ruolo di questi nuovi genetic biomarkers nell'indirizzare la risk directed therapy in prima recidiva?

Ringraziamenti



- Prof Andrea Pession
- Prof Giovanni Martinelli



Islam, 9 anni