



PSDTA Leucemia Acuta Linfoblastica

Allegato 1 : Percorso diagnostico

**A cura del Gruppo di Studio
Leucemie Acute e
Mielodisplasie**

**Rete Oncologica del Piemonte e Valle
d'Aosta Anno di pubblicazione 2024**

Percorso diagnostico

I pazienti con sospetto diagnostico di LAL devono avviare l'iter diagnostico con l'esecuzione di accertamenti di primo livello quali:

- Emocromo con striscio periferico (MGG) per l'esame morfologico
- Immunofenotipo (IF) su sangue periferico
- Ematochimici e coagulazione completa con d-dimero e ATIII
- Determinazione gruppo sanguigno
- ECG e RX torace 2 p
- Emocolture, urinocoltura, coltura su escreato se presente febbre
- tampone rettale per ricerca ceppi multi-resistenti (specie se paziente trasferito da altra struttura)

Il paziente con confermata diagnosi di Leucemia Acuta e con indicazione a chemioterapia intensiva (vedi terapia) deve essere trasferito in Ematologia al più presto possibile e non oltre 48 ore.

Quando il quadro morfologico e l'IF su sangue periferico abbiano confermato (entro 8 ore) la diagnosi con indicazione di linea (mieloide o linfoide) devono essere eseguiti non appena possibile gli accertamenti di II livello con:

- **Aspirato midollare** per:
 - o esame morfologico con colorazione MGG
 - o Immunofenotipo con citofluorimetro. La valutazione citofluorimetrica delle LAL riveste un ruolo fondamentale, soprattutto perché permette di:
 - 1) Distinguere le LAL-B dalle LAL-T (oltre ad identificare forme più rare come le leucemie acute indifferenziate o a fenotipo misto)
 - 2) Inviare alla diagnosi per tutte le LAL B campione al laboratorio di Roma Sapienza per eseguire ricerca di Ph-LIKE predictor
 - 3) Monitorare la malattia minima residua (MRD)
 - 4) Valutare la positività per antigeni specifici (CD20, CD22 e CD19), per i quali esistono oggi terapie mirate (rituximab, inotuzumab e blinatumomab)
 - 5) Stratificare in sottogruppi prognostici (ad esempio CD1a negatività nelle LAL-T)
 - o Biologia Molecolare per la ricerca fusioni ricorrenti
 - o Citogenetica convenzionale (su almeno 20 mitosi secondo le indicazioni ELN) e eventuale FISH per identificazione di traslocazioni, monosomie e delezioni cromosomiche in blasti in metafase
 - o Nei pazienti con diagnosi accertata di LAL, in assenza di altri marcatori molecolari, è raccomandabile l'invio di campioni di sangue midollare a Laboratori accreditati per l'identificazione di sonde molecolari paziente-specifiche, utili per la valutazione, alla fine del III ciclo di terapia, della malattia minima residua (MRD) secondo le indicazioni ELN. Ricerca del PH like predictor nella LAL B È auspicabile che la Regione predisponga una convenzione con centri di riferimento accreditati.
 - o Rachicentesi nei pazienti con o segni di coinvolgimento del SNC
- **Biopsia Osteomidollare** opzionale (ma obbligatoria in caso di "punctio sicca") per l'esame istologico

Le indagini andranno completate con:

- Virologia per HAV, HBV, HCV e HIV
- Test di gravidanza per femmine in età fertile
- Prelievo e criopreservazione del liquido seminale nei maschi giovani, compatibilmente con l'urgenza di iniziare chemioterapia
- Ecocardiografia con valutazione della frazione di eiezione (obbligatoria nei pazienti di età > 60 aa)
- Tipizzazione HLA per i pazienti candidabili a trapianto allogenico e per i parenti di primo grado se appropriato

- Eventuali esami strumentali aggiuntivi quali TC torace, addome, encefalo, RMN encefalo e colonna, ETG addome, da stabilire sulla scorta di quadri clinici specifici.
- Posizionamento Catetere Venoso Centrale (preferibilmente esterno di tipo Hohn; Groshong)

Le procedure diagnostiche dovranno consentire la classificazione dei pazienti secondo i criteri WHO (Tab. 1) ed anche secondo i criteri EGIL (Tab. 2). È inoltre indispensabile, con analisi citogenetiche e di biologia molecolare, l'identificazione rapide delle forme cromosoma Philadelphia positive, la valutazione dei fattori di rischio e l'attribuzione delle classi di rischio (Tab. 3 e 4).

Nella pratica clinica, le LAL sono divise in 3 gruppi, in base a tecniche di morfologia, citofluorimetria, citogenetica e biologia molecolare: le LAL-B Philadelphia negative (ossia non caratterizzate dalla traslocazione BCR-ABL1), le LAL-B Philadelphia positive e le LAL-T.

Tabella 1. CLASSIFICAZIONE WHO 2016 DELLE LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22)(q34.1;q11.2);*BCR-ABL1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23.3);*KMT2A* rearranged

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14)(q31.1;q32.3) *IL3-IGH*

B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19)(q23;p13.3);*TCF3-PBX1*

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, BCR-ABL1-like

Provisional entity: B-lymphoblastic leukemia/lymphoma with iAMP21

T-lymphoblastic leukemia/lymphoma

Provisional entity: Early T-cell precursor lymphoblastic leukemia

Provisional entity: Natural killer (NK) cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Tabella 2. CLASSIFICAZIONE EGIL DELLE LEUCEMIE ACUTE LINFOBLASTICHE

Gating delle cellule non-eritroidi e differenziazione da non-ematologiche	CD45 (pos)
Differenziazione da AML	cMPO, CD117 (neg, CD117 raramente pos in T-lin.) vs. cCD22, cCD79a (pos B-lin.) cCD3 (pos T-lin.)
B-Lineage <ul style="list-style-type: none"> • pro-B (B-I) • "common" B (B-II) • pre-B (B-III) • B mature (B-IV) 	CD79a e/o cCD22 + CD19 + CD10 (> 10%) + cIgM+ + Ig+ (superficie / citoplasma K o λ)
T-Lineage <ul style="list-style-type: none"> • pro-T (T-I) • pre-T (T-II) • T corticale (T-III) • T maturo (T-IV) 	cCD3 + CD7 + CD2 e/o CD5 e/o CD8 + CD1a+ + CD3+/CD1a- CD3- , CD56+
NK	
Markers addizionali	TdT CD24 (B-lin.) anti-TCR (T-lin.) CD34, CD13, CD33, CD15, anti-MPO, CD64, CDw65 (stem cell/myeloid)

Tabella 3. FATTORI DI RISCHIO ESMO 2016

- Età: >40-65 anni (variabile nei diversi studi clinici)
- Performance status (ECOG): >1
- Leucocitosi: >30.000/mmc. (fenotipo B); >100.000/mmc. (fenotipo T)
- Immunofenotipo: pro-B, T-precoce (pro/pre/early pre-T, T maturo)
- Citogenetica: Ph+; t(4;11); altri avversi (v. sopra)
- Genetica: BCR-ABL; KMT2A-AFF1; TCF3-PBX1 (dubbio); Ph-like; IKZF1del; NOTCH1 non mutato
- Miscellanea: interessamento del sistema nervoso centrale
- Dinamica della risposta: scarsa risposta al cortisone; blasti midollari >5% al giorno 15; RC tardiva (dopo ciclo 2); MRD persistente dopo induzione/consolidamento precoce RC

Tabella 4. CLASSI DI RISCHIO LAL

Very High Risk (VHR)
When any one (or more than one) of these features is (are) detectable:
B-LAL
<ul style="list-style-type: none"> • WBC count > 100 x 10⁹/L • adverse cytogenetics/molecular biology such as t(4;11)/MLL rearrangement at 11q23, +8, 7, C2 t(8;14), low hypodiploidy with 30-39 chromosomes, near triploidy with 60-78 chromosomes, complex with >5 unrelated anomalies
T-LAL
<ul style="list-style-type: none"> • WBC count > 100 x 10⁹/L • early/late non-cortical immunophenotype EGIL T-I/II/IV (CD1a-) • adverse cytogenetics/molecular biology (as above)
B-LAL
<ul style="list-style-type: none"> • WBC count > 30 x 10⁹/L • pro-B immunophenotype • complete remission after cycle 2
T-LAL
<ul style="list-style-type: none"> • complete remission after cycle 2
Standard Risk (SR)
When all of these features are detectable, in the absence of any VHR/HR feature:
B-LAL
<ul style="list-style-type: none"> • WBC count < 30 x 10⁹/L
T-LAL
<ul style="list-style-type: none"> • WBC count < 100 x 10⁹/L • cortical immunophenotype EGIL T-III (CD1a+)
Lymphoblastic Lymphoma (LL)