



PSDTA Leucemia Mieloide Acuta

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 LAM devono essere sottoposti ai seguenti accertamenti per escludere cause secondarie di citopenia/leucocitosi o altre patologie ematologiche:

- Anamnesi familiare, fisiologica, patologica remota e patologica prossima
- Esame obiettivo
- Emocromo con formula, reticolociti, esami ematochimici
- Coagulazione completa
- Striscio di sangue venoso periferico (conta differenziale su 200 cellule nucleate)
- Immunofenotipo su sangue periferico
- Assetto vitaminico e marziale
- indici di emolisi
- Esami di funzionalità epato-renale, tiroidea, indici di flogosi, elettroforesi delle sieroproteine
- Assetto virale per HIV, HBV, HCV, CMV
- Determinazione gruppo sanguigno
- Aspirato midollare e biopsia ossea

L'indicazione per l'esame midollare viene data dall'ematologo e viene eseguito ambulatorialmente mediante:

Aspirato midollare per

- esame morfologico dello striscio con colorazione MGG per conta ed identificazione dei blasti leucemici (conta differenziale su 500 cellule nucleate)
- immunofenotipo in citofluorimetria per studio del fenotipo cellulare. Se possibile identificare l'immunofenotipo associato alle cellule leucemiche (LAIP) da utilizzare per la valutazione di MRD
- analisi del cariotipo e FISH rilevazione di anomalie cromosomiche che possono contribuire alla diagnosi e allo score prognostico
- biologia molecolare ed NGS (in tutti i pazienti in cui è prevista terapia attiva)
- stoccaggio di materiale diagnostico per successive eventuali analisi

Biopsia ossea per esame istologico con valutazione cellularità, conteggio CD 34 e grading fibrosi. La biopsia ossea non è strettamente necessaria per la diagnosi e la sua esecuzione viene lasciata alla discrezionalità dei singoli centri. Diventa invece indispensabile nei casi di punctio sicca, quando cioè il mieloaspirato è impraticabile per varie ragioni (LAM associate con alta infiltrazione di fibrosi, numero di blasti midollari così elevato da rendere il materiale eccessivamente viscoso per essere aspirato o, all'opposto, materiale eccessivamente emodiluito e non diagnostico). In casi selezionati e piuttosto rari può rendersi necessaria una biopsia di altri organi (ad esempio cute nel caso di neoplasia a cellule blastiche plasmocitoidi dendritiche o nel caso di Leucemia Mielo Monocitica Cronica con infiltrazioni cutanee

Accertamenti clinici aggiuntivi (da eseguire contestualizzando il singolo caso):

- Radiografia del torace standard ed ecografia addome (oppure TC torace addome)
- Elettrocardiogramma
- Ecocardiogramma
- Prove di funzionalità respiratoria
- Valutazione del Performance Status (scala ECOG o similari)
- Tipizzazione HLA se potenzialmente eleggibile ad allotrapianto
- Rachicentesi/TC encefalo
- Test di gravidanza pre-chemioterapia (indicato in donne in età fertile)
- Valutazione endocrinologica per criopreservazione del liquido seminale

Valutazione prognostica

Una corretta classificazione di rischio è fondamentale per la definizione del corretto iter terapeutico.

La valutazione prognostica integrata comprende fattori biologici legati alla malattia, fattori legati al paziente e fattori dinamici che coinvolgono la risposta alla terapia.

Fattori legati alla malattia

Le categorie prognostiche corrispondono a rischio standard, intermedio ed elevato. Il rischio basato sulle caratteristiche biologiche della malattia viene definito secondo l'European Leukemia Net (ELN) aggiornato nel 2022 (Tabella 1).

Si considerano fattori prognostici aggiuntivi la leucocitosi ($GB \geq 50.000/mm^3$), la secondarietà della malattia ad antecedenti malattie ematologiche o a terapie radianti o chemioterapie precedenti eseguite per antecedenti neoplasie.

Fattori legati al paziente

Nella valutazione dei fattori legati al paziente, è di fondamentale importanza la definizione delle comorbidità e del Performance Status al fine di definire la terapia personalizzata più idonea. Il paziente viene classificato secondo la fitness in fit, unfit, frail. Ad oggi non esistono scale di classificazione universalmente validate. Viene lasciata ai singoli centri la discrezionalità sulla scelta delle scale da poter utilizzare. In tabella 3 si riportano i criteri derivati dal consenso SIE/SIES/GITMO.

Tabella 1.

CLASSIFICAZIONE WHO 2016 DELLE LEUCEMIE ACUE MIELOIDI E NEOPLASIE ASSOCIATE

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms

AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
<i>Provisional entity: AML with BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Tabella 2. CATEGORIE DI RISCHIO ELN 2022

Tabella 3. Consenso SIE/SIES/GITMO per la definizione della fitness del paziente

CATEGORIA/INDICATORE	PAZIENTE “UNFIT” (candidato a terapia non intensiva)	PAZIENTE “FRAIL” (non candidato a terapia non intensiva)
Età avanzata	<ul style="list-style-type: none"> >75 anni 	-
Comobidità cardiaca grave	<ul style="list-style-type: none"> scompenso cardiaco congestizio miocardiopatia con FE VSx ≤50% 	<ul style="list-style-type: none"> cardiopatia molto severa/refrattaria
Pneumopatia severa	<ul style="list-style-type: none"> comorbidity polmonare severa DLCO ≤ 65% FEV1 ≤ 65% dispnea a riposo fabbisogno di ossigeno terapia neoplasia pleurica o polmonare 	
Nefropatia grave	<ul style="list-style-type: none"> emodialisi con eta > 60 anni 	-

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL2::KMT2A†,¶ Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11) t(3q26.2;v)/MECOM(EV11)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,** monosomal karyotype†† Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ Mutated TP53^a

Epatopatia grave	<ul style="list-style-type: none"> • epatopatia cronica con transaminasi >3 x LNS con eta >60 anni 	<ul style="list-style-type: none"> • comorbidity epatica severa • cirrosi epatica (Childs B o C) • epatite virale acuta
Infezioni	-	<ul style="list-style-type: none"> • infezione attiva resistente ad antibioticoterapia
Disturbi psichici	-	<ul style="list-style-type: none"> • malattie mentali che richiedono ospedalizzazione o istituzionalizzazione o intervento terapeutico intensivo • disturbo cognitivo da dipendenza e non controllabile
Stato generale	<ul style="list-style-type: none"> • indice di performance ECOG >3 	-
Altro	<ul style="list-style-type: none"> • ogni ulteriore comorbidity giudicata incompatibile con chemioterapia intensiva convenzionale 	<ul style="list-style-type: none"> • neoplasia non controllata