



PSDTA Leucemia Acuta Mieloide

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 2025**

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 2022 e ICC 2022 LEUCEMIE ACUE MIELOIDI E NEOPLASIE ASSOCIATE

TABLE 2 Classification of acute myeloid leukemia (AML)

WHO-HAEM4	International consensus classification (ICC)	WHO-HAEM5
Acute promyelocytic leukemia with PML::RARA	Acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA ($\geq 10\%$ blasts) APL with other RARA rearrangements ^b ($\geq 10\%$ blasts)	Acute promyelocytic leukemia with PML::RARA fusion ^a
AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1	AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 ($\geq 10\%$ blasts)	AML with RUNX1::RUNX1T1 fusion ^a
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11	AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1q22)/CBFB::MYH11 ($\geq 10\%$ blasts)	AML with CBFB::MYH11 fusion ^a
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A	AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A ($\geq 10\%$ blasts) AML with other KMT2A rearrangements ($\geq 10\%$ blasts) ^c	AML with KMT2A rearrangement ^a AML with KMT2A rearrangements ^a
AML with t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214	AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 ($\geq 10\%$ blasts)	AML with DEK::NUP214 fusion ^a
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2::MECOM(EVI1)	AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2::MECOM(EVI1) ($\geq 10\%$ blasts) AML with other MECOM rearrangements ($\geq 10\%$ blasts) ^d AML with other rare recurring translocations ($\geq 10\%$ blasts), including NUP98 rearrangement and RBM15::MRTF1 fusion (Table S2)	AML with MECOM rearrangements ^a AML with MECOM rearrangements ^a AML with other defined genetic alterations (rare fusions) ^a
AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1	AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 ($\geq 20\%$ blasts)	AML with BCR::ABL1 fusion ($\geq 20\%$ blasts)
AML with mutated NPM1	AML with mutated NPM1 ($\geq 10\%$ blasts)	AML with NPM1 mutation ^a
AML with biallelic mutation of CEBPA	AML with in-frame bZIP CEBPA mutations ($\geq 10\%$ blasts) AML with mutated TP53 [†] ($\geq 20\%$ blasts)	AML with CEBPA mutation ($\geq 20\%$ blasts)
Not considered (AML with mutated RUNX1)	AML with myelodysplasia-related gene mutations (ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, or ZRSR2) ($\geq 20\%$ blasts)	AML, myelodysplasia-related ($\geq 20\%$ blasts)
AML with myelodysplasia-related changes (MRC)	AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities ($\geq 20\%$ blasts) ^e	AML, myelodysplasia-related ($\geq 20\%$ blasts)
AML not otherwise specified (NOS)	AML not otherwise specified (NOS) ($\geq 20\%$ blasts)	AML, defined by differentiation ($\geq 20\%$ blasts) ^f
Myeloid sarcoma	Myeloid sarcoma	Myeloid sarcoma

Tabella 2. CATEGORIE DI RISCHIO ELN 2022

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

CATEGORIA/INDICATORE	PAZIENTE “ <i>UNFIT</i> ” (candidato a terapia non intensiva)	PAZIENTE “ <i>FRAIL</i> ” (non candidato a terapia non intensiva)
Età avanzata	• >75 anni	-
Comobilità cardiaca grave	• scompenso cardiaco congestizio • miocardiopatia con FE VSx ≤50%	• cardiopatia molto severa/refrattaria
Pneumopatia severa	• comorbidità polmonare severa • DLCO ≤ 65% • FEV1 ≤ 65% • dispnea a riposo • fabbisogno di ossigeno terapia • neoplasia pleurica o polmonare	
Nefropatia grave	• emodialisi con età > 60 anni	-

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	• t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ • inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ • Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD • bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	• Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD • Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) • t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ • Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	• 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)(q21.3;q26.2) 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	• epatopatia cronica con transaminasi >3 x LNS con età >60 anni	• comorbidità epatica severa • cirrosi epatica (Childs B o C) • epatite virale acuta
Infezioni	-	• infezione attiva resistente ad antibioticoterapia
Disturbi psichici	-	• malattie mentali che richiedono ospedalizzazione o istituzionalizzazione o intervento terapeutico intensivo • disturbo cognitivo da dipendenza e non controllabile
Stato generale	• indice di performance ECOG >3	-
Altro	• ogni ulteriore comorbidità giudicata incompatibile con chemioterapia intensiva convenzionale	• neoplasia non controllata