



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 2022**

## 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) Monitorare la malattia minima residua (MRD)
    - 3) Valutare la positività per antigeni specifici (CD20, CD22 e CD19), per i quali esistono oggi terapie mirate (rituximab, inotuzumab e blinatumomab)
    - 4) 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. 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 rapida 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	<b>CD45</b> (pos)
Differenziazione da AML	<b>cMPO, CD117</b> (neg, CD117 raramente pos in T-lin.) vs. <b>cCD22, cCD79a</b> (pos B-lin.) <b>cCD3</b> (pos T-lin.)
B-Lineage <ul style="list-style-type: none"> <li>• pro-B (B-I)</li> <li>• "common" B (B-II)</li> <li>• pre-B (B-III)</li> <li>• B mature (B-IV)</li> </ul>	<b>CD79a e/o cCD22</b> <b>+ CD19</b> <b>+ CD10 (&gt; 10%)</b> <b>+ cIgM+</b> <b>+ Ig+</b> (superficie / citoplasma K o λ)
T-Lineage <ul style="list-style-type: none"> <li>• pro-T (T-I)</li> <li>• pre-T (T-II)</li> <li>• T corticale (T-III)</li> <li>• T maturo (T-IV)</li> </ul>	<b>cCD3</b> <b>+ CD7</b> <b>+ CD2 e/o CD5 e/o CD8</b> <b>+ CD1a+</b> <b>+ CD3+/CD1a-</b>
NK	<b>CD3- , CD56+</b>
Markers addizionali	<b>TdT</b> <b>CD24</b> (B-lin.) <b>anti-TCR</b> (T-lin.) <b>CD34, CD13, CD33, CD15, anti-MPO, CD64, CDw65</b> (stem cell/myeloid)

**Tabella 3. FATTORI DI RISCHIO ESMO 2016**

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Et�: &gt;40-65 anni (variabile nei diversi studi clinici)</li> <li>○ Performance status (ECOG): &gt;1</li> <li>○ Leucocitosi: &gt;30.000/mmc. (fenotipo B); &gt;100.000/mmc. (fenotipo T)</li> <li>○ Immunofenotipo: pro-B, T-precoce (pro/pre/early pre-T, T maturo)</li> <li>○ Citogenetica: Ph+; t(4;11); altri avversi (v. sopra)</li> <li>○ Genetica: BCR-ABL; KMT2A-AFF1; TCF3-PBX1 (dubbio); Ph-like; IKZF1del; NOTCH1 non mutato</li> <li>○ Miscellanea: interessamento del sistema nervoso centrale</li> <li>○ Dinamica della risposta: scarsa risposta al cortisone; blasti midollari &gt;5% al giorno 15; RC tardiva (dopo ciclo 2); MRD persistente dopo induzione/consolidamento precoce RC</li> </ul>
--

**Tabella 4. CLASSI DI RISCHIO LAL**

<b>Very High Risk (VHR)</b>
When any one (or more than one) of these features is (are) detectable:
<b>B-LAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC count &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• 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 &gt;5 unrelated anomalies</li> </ul>
<b>T-LAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC count &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• early/late non-cortical immunophenotype EGIL T-I/II/IV (CD1a-)</li> <li>• adverse cytogenetics/molecular biology (as above)</li> </ul>
<b>High Risk (HR)</b>
When any one (or more than one if applicable) of these features is (are) detectable, in the absence of any VHR feature:
<b>B-LAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC count &gt; 30 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• pro-B immunophenotype</li> <li>• complete remission after cycle 2</li> </ul>
<b>T-LAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• complete remission after cycle 2</li> </ul>
<b>Standard Risk (SR)</b>
When all of these features are detectable, in the absence of any VHR/HR feature:
<b>B-LAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC count &lt; 30 x 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>
<b>T-LAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WBC count &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>• cortical immunophenotype EGIL T-III (CD1a+)</li> </ul>
<b>Lymphoblastic Lymphoma (LL)</b>