

LAL e LAM : DAY

Stato dell'arte delle Leucemie Acute

ED. CENTRO

31 marzo 2026 Roma

Dati a supporto del trattamento intensivo nel paziente *borderline*

Antonella Gozzini

31 Marzo 2026 Roma

LAM alto rischio ELN22 avverso per mutazione *multihit* tp53, cariotipo normale (DOB 20/10/1963)

Diagnosi dell'Ottobre 2025 (pancitopenia)

Comorbidità:

BMI 35

Ex fumatore

Iperensione arteriosa

Pregresso melanoma in FU

Anamnesi familiare: uno zio deceduto per LAM, uno zio affetto da MM in FU

Diagnosi

Referto di indagine Molecolare pannello geni Neoplasie Mieloidi

L'analisi e' stata effettuata attraverso metodica di sequenziamento massivo in parallelo con piattaforma Ion Torrent Genexus Integrated sequencer.
La selezione del target e' stata effettuata mediante amplificazione con kit Oncomine# Myeloid DNA Assay GX V2 analizzando un pannello di 45 geni (*).

RISULTATO

MUTAZIONI IDENTIFICATE:

GENE	ALTERAZIONE NUCLEOTIDICA	ALTERAZIONE AMINOACIDICA	COSMIC/rs ID	Ref
TP53	c.841G>C	p.D281H	COSM10943	1
TP53	c.747G>T	p.R249S	COSM10817	2
TP53	c.700T>A	p.Y234N	COSM43956	3
RUNX1	c.1403C>T	p.P468L	CLINVAR ID 641150 E COSM9369526	4

NB: Per le varianti JAK2 c.1849G>T:p.V617F e KIT c.2447A>T:p.D816V si rimanda alla sezione "LIMITI DELLA METODICA".

NOTE

/

COMMENTO

- La variante TP53, p.D281H [VAF 1%] e' nota (Heuser M, et al. Leukemia. 2014 Sep;28(9):1933-4).
- La variante TP53, p.R249S [VAF 3%] e' nota (Feurstein S,et al. BMC Genomics. 2014 Sep 11;15(1):784).
- La variante TP53, p.Y234N [VAF 68%] non e' descritta in disordini ematologici. Varianti a carico del gene TP53 sono state descritte in letteratura (Lasho et al, Blood, 2012, 120:4168-4171).
- La variante RUNX1, p.P468L [VAF 50%] non e' descritta in disordini ematologici. Tale variante e' nota e annotata sia nel database COSMIC che CLINVAR e la sua corretta interpretazione dovrebbe richiedere un ulteriore approfondimento su matrice germinale.

Conclusioni:

Fenotipo delle popolazioni cellulari piu' rilevanti:

Blasti: CD34+, CD45+dim., CD117+, HLA-DR+, CD13++, CD33++, CD11b-, CD15-/+ (70%), CD64-/+ (15%), CD36-, CD14-, CD5-, CD7-/+ (10%), CD4-, CD8-, CD3-, CD19-, CD22-/+ (20%), CD10-/+ (15%), CD2-, cyCD3-, TdT-, MPO+, CD79a-

Si rileva la presenza di una popolazione di cellule patologiche (pari a 25% della cellularita' globale) con caratteristiche di immaturita' (positivita' per CD34, CD117) ed espressione di marcatori mieloidi con prevalente differenziazione a compartimento granulocitario.

Si segnala espansione della serie mieloide che risulta stimolata nei primi stadi di maturazione (mieloblasti/promielociti pari al 21% della cellularita' totale) con alterazioni qualitative dei "patterns" CD11b/CD13, CD16/CD13. Presenta ridotto segnale di complessita' cellulare (SSC).

Serie monocitaria ridotta.

Serie eritroide nella norma.

Quadro immunofenotipico di Leucemia Mieloide Acuta.

Analisi citogenetica

Materiale Esaminato: Campione biologico

N° protocollo: 25PE666

Coltura	
Numero di colture allestite	2
Metodo utilizzato	Coltura in sospensione
Numero di colture indipendenti analizzate	2
Coltura	24 ore,48 ore
Mitosi esaminate	
Numero di metafasi cariotipate	20
Tecnica di bandeggio utilizzata	GTG
Livello di risoluzione del bandeggio	300 bande
Materiale biologico	Sangue midollare

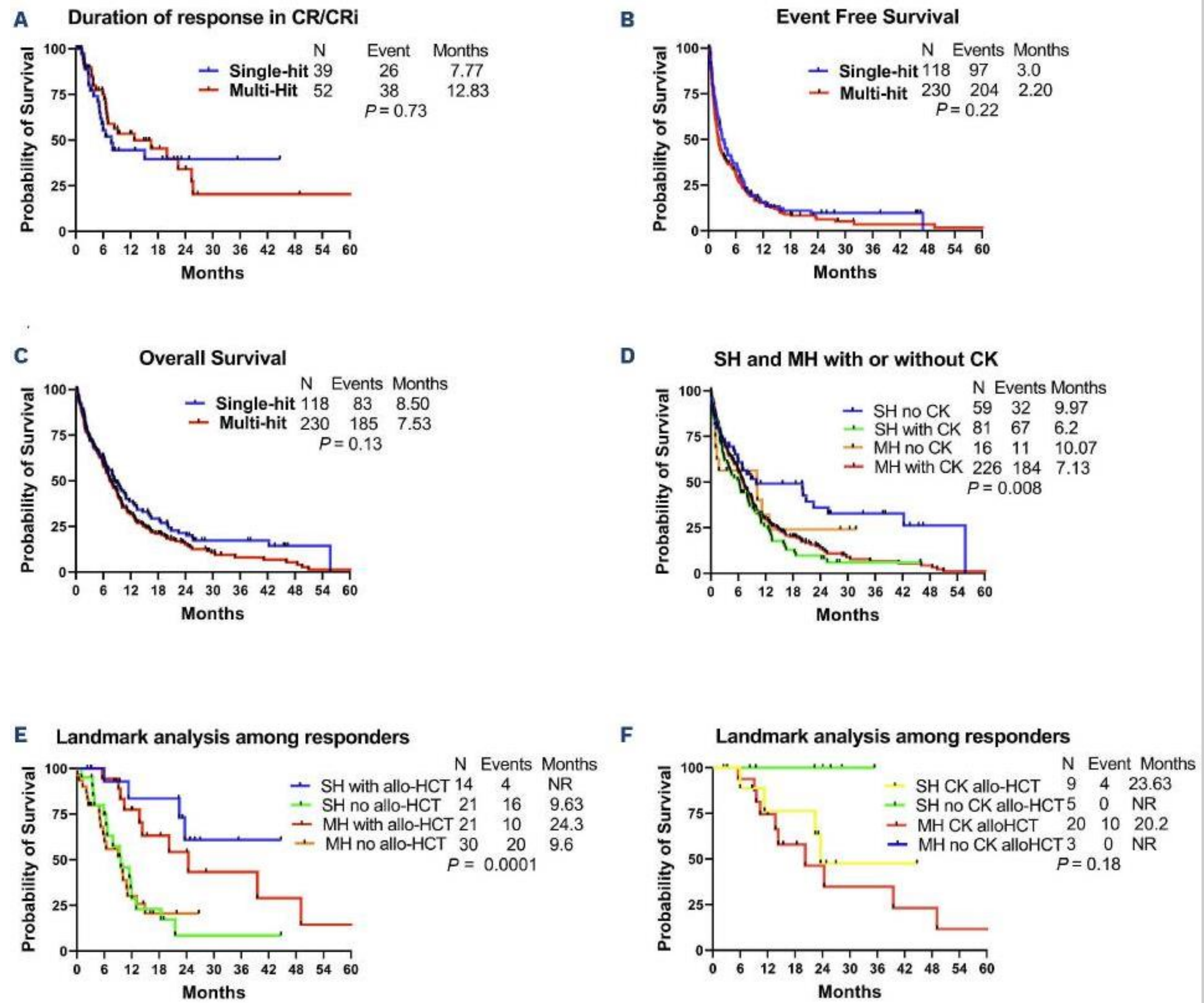
Cariotipo

46,XY[20]

Leucemia acuta mieloide ad alto rischio: indicazioni terapeutiche

- Diagnosi di Leucemia Mieloide Acuta, rischio adverse secondo ELN 2022, NGS: TP53 [vaf 1%], TP53 [vaf 3%], TP53 [vaf 68%], RUNX1 [vaf 50%]
- Indicazione a trapianto allogenico (Sorrer alto: pregressa neoplasia, obesità)
- Un fratello di 58 aa cardiopatico
- Una figlia di 35 aa con recidiva di k mammella

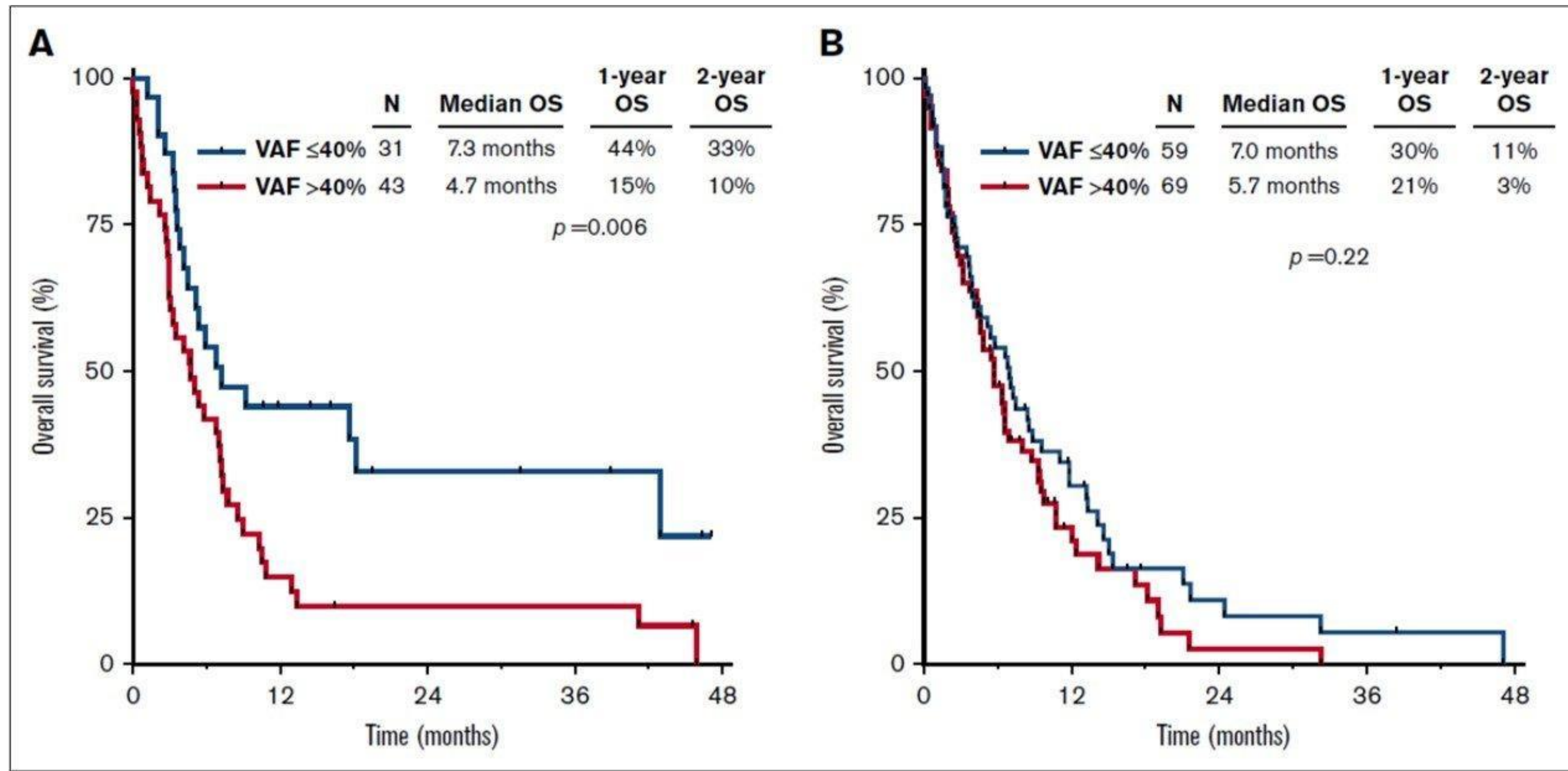
Prognostic impact of ‘multi-hit’ versus ‘single-hit’ *TP53* alteration in patients with acute myeloid leukemia: results from the Consortium on Myeloid Malignancies and Neoplastic Diseases
Badar T, Haematologica 2024



139=SH 243 MH, il cariotipo complesso era maggiormente rappresentato nelle forme con MH
MH è meno rilevante come impatto prognostico nelle AML

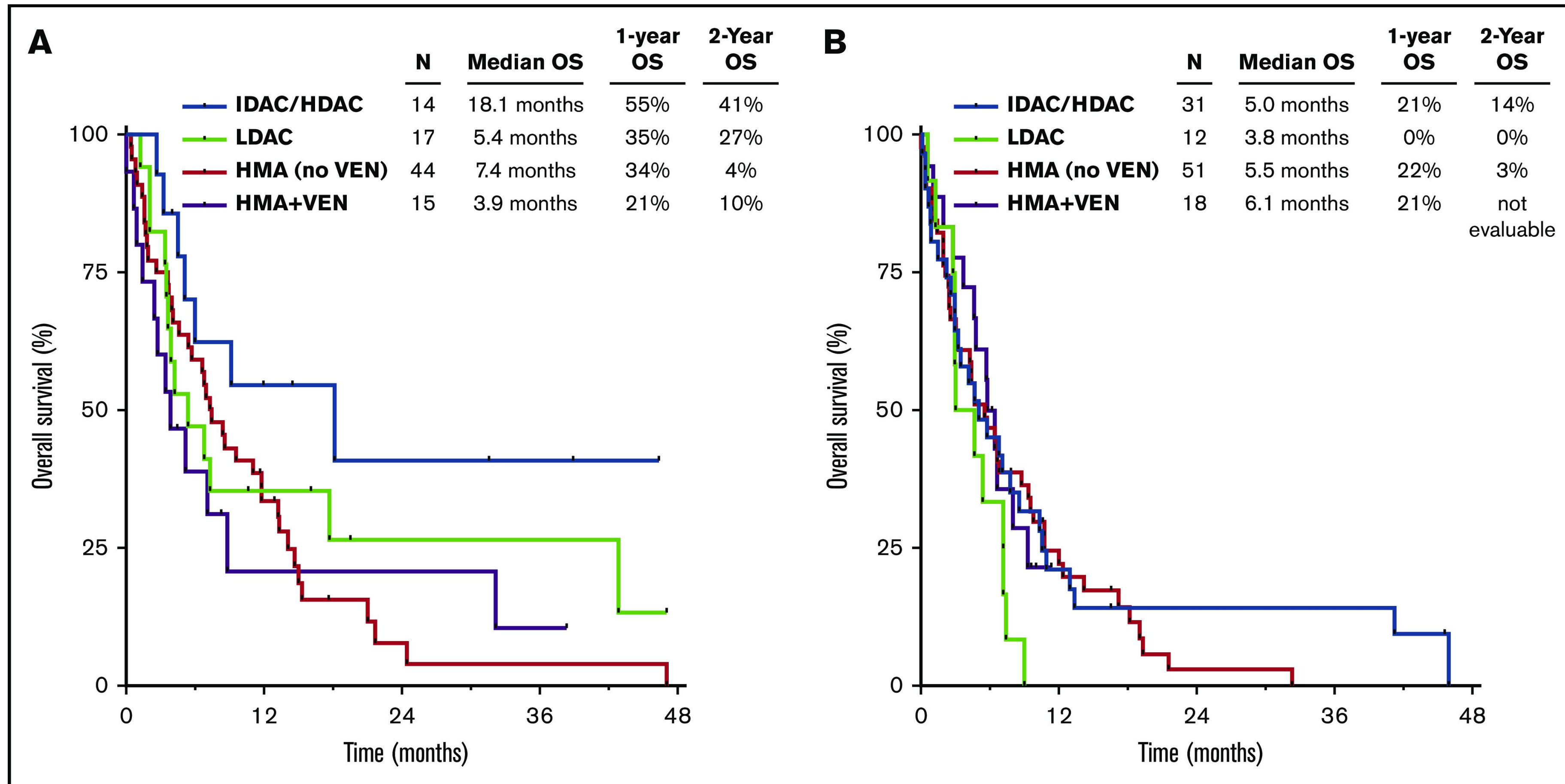
Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia

Short N, Blood adv 2020



Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia

Short N, Blood adv 2020



Quale terapia di induzione.

LAM ad alto rischio fitness borderline

Azacitidina + venetoclax+ trapianto

Si attiva IBMDR

Si tipizzano cugini per ricercare un aploidentico

DSA negativi

Paziente borderline dal punto di vista fitness

Dopo il I ciclo di terapia viene documentata la persistenza di malattia

Quadro di STEMI laterale con evidenza di occlusione del secondo ramo marginale e stenosi critica della coronaria destra. Coronaria destra dominante con stenosi ostiale critica (80%) e ulteriore stenosi significativa al II tratto. Non indicazioni a posizionamento di stent.

Sorrow score: pregressa neoplasia (3), BMI 35 (1), cardiologiche (1)

Utility or futility? A contemporary approach to allogeneic hematopoietic cell transplantation for TP53-mutated MDS/AML

Mariam T. Nawas and Satyajit Kosuri, Blood Adv 2024

Table 3. Summary of proposed recommendations regarding pursuit of allo-HCT in patients with TP53-mutated MDS/AML according to disease and patient characteristics

Disease characteristics	Patient characteristics	Offer allo-HCT?	Comments
Monoallelic TP53 mutation without complex karyotype	Fit for allo-HCT	Yes, if both criteria were met	Standard fitness criteria applied.
Biallelic TP53 loss ± complex karyotype	KPS ≥ 90 and HCT-CI < 4*	Consider	*Score intended as provisional guidance rather than absolute threshold. Consider the use of alternative nonrelapse mortality scoring systems.^{70,71} Donor options may modify risk assessment (eg, we are less likely to pursue allo-HCT in an older patient with these characteristics if only alternative donor is available). Must clearly discuss risks, benefits, and expectations regarding posttransplant prognosis.
Biallelic TP53 loss ± complex karyotype	KPS < 90 HCT-CI ≥ 4*	No	Consider referral for second opinion regarding allo-HCT.

on 20 May 2025

Utility or futility? A contemporary approach to allogeneic hematopoietic cell transplantation for TP53-mutated MDS/AML

Mariam T. Nawas and Satyajit Kosuri, *Blood Adv* 2024

Table 1. Survival after allo-HCT in patients with MDS/AML with TP53 loss of function and concurrent high-risk cytogenetics

Author	Study type	Disease	Pts with TP53 LOF receiving allo-HCT	Subset with high-risk cytogenetics	DFS from time of HCT	OS from time of HCT
MDS*						
Lindsley et al ²⁵	Registry	MDS	TP53 mut: 289 pts	Not listed	Not listed	3-y OS: ~15% (complex)
Yoshizato et al ²⁶	Registry	MDS including subset with sAML	TP53 mut: 98 pts	Complex: 86 pts	Not listed	Median OS: 4.3 mo 3-y OS: ~10% (complex)
AML						
Middeke et al ²³	Registry	AML	17p abnl: 201 pts	Monosomal: 77 pts Complex: 180 pts	3-y EFS: 9% (monosomal) 3-y EFS: 9% (complex)	3-y OS: 11% (monosomal) 3-y OS: 11% (complex)
Middeke et al ²²	3 multicenter clinical trials	AML	TP53 mut: 40 pts	Adverse†: 40 pts	3-y PFS: 7.5% (adverse)	3-y OS: 10% (adverse)
Luskin et al ²⁷	Single center	AML	TP53 mut: 9 pts	Adverse‡: 6 pts	All relapsed (adverse; range, 1.6-18.6 mo after HCT)	Not listed
Poire et al ²⁴	Registry	AML	17p abnl: 125 pts	Monosomal: 86 pts -5/5q-: 58 pts	2-y: 17% (monosomal) 2-y: 11% (-5/5q-)	2-y OS: 19% (monosomal) 2-y OS: 16% (-5/5q-)
Najima et al ²⁸	Single center	AML (nonremission)	TP53 mut: 23 pts	Monosomal: 11 pts	Not listed	All died within 12 mo post allo-HCT (monosomal)
Grob et al ¹⁸	4 multicenter clinical trials	MDS-EB AML	TP53 mut: 59 pts	Complex: 48 pts	Not listed	3-y OS: ~10% (complex)
Loke et al ²¹	Registry	AML	TP53 mut: 179 pts	17p loss and/or complex: 126 pts	2-y PFS: 15.2% (17p loss and/or complex)	2-y OS: 24.6% (17p loss and/or complex)

abnl, abnormality; DFS, disease-free survival; EB, excess blasts; EFS, event-free survival; mut, mutation; LOF, loss-of-function; PFS, progression-free survival; pts, patients; sAML, secondary AML.

*Included MDS-EB so long as <20% blasts.

†Defined as (1) complex karyotype, (2) monosomy of chromosome 7, (3) monosomy and/or deletion of the long arm of chromosome 5, and (4) abnormalities of chromosome 17p.

‡Defined as 4 or more abnormalities.

65/blood_adv-2023-0104-17-c-main.pdf by guest on 20 May 2025

Utility or futility? A contemporary approach to allogeneic hematopoietic cell transplantation for TP53-mutated MDS/AML

Mariam T. Nawas and Satyajit Kosuri, Blood Adv 2024

Table 2. Impact of TP53 mutation clearance prior to allo-HCT

Author	Study type	Pts with TP53 mut receiving allo-HCT	Level of TP53 clearance at time of allo-HCT	Impact of TP53 clearance on post-HCT outcome
MDS				
Yoshizato et al ²⁶	Registry	58 pts	n/a	Fraction of TP53 mutated cells at time of HCT significantly correlated with shorter time from transplantation to death
Dillon et al ³⁶	Phase 3 randomized*	12 pts	n/a	3 pts survived without relapse, all with pre-HCT VAF < 5% (53-mo median follow-up in all survivors on study)
Hunter et al ¹³	Single center	16 pts	VAF < 5%	Pts with TP53 mut clearance before allo-HCT experienced OS benefit compared to pts treated with HMA alone (25.2 vs 7.7 mo; <i>P</i> = .005), but pts with TP53 persistence did not
Versluis et al ³⁵	Biological assignment trial†	35 pts (subset with samples available)	VAF < 5% VAF < 2%	Pts with TP53 mut clearance before allo-HCT (at either threshold) did not experience OS benefit
AML				
Murdock et al ³⁷	Single center	33 pts	VAF < 0.1%	Pts with TP53 mut clearance before allo-HCT did not experience DFS benefit
Badar et al ³⁸	Registry	68 pts	"Clearance by NGS testing," not otherwise defined	Pts with TP53 mut clearance before allo-HCT did not experience DFS benefit

DFS, disease-free survival; mut, mutation; NGS, next-generation sequencing; pts, patients; VAF, variant allele frequency; mut, mutation

*Dillon et al performed genomic testing on pretransplant samples from the BMT-CTN 0910 RCT of myeloablative conditioning vs RIC for patients with AML and MDS.

†Versluis et al performed genomic testing on pretransplant samples from BMT-CTN 11012 biologic assignment trial based on matched donor availability in older adults with higher-risk MDS who were candidates for allo-HCT.

Trapianto allogenico

Si.

No.

CR si o no

Trapianto allogenico in LAM alto rischio con *fitness borderline*

Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche periferiche da donatore non familiare matched 10/10

Donatore: GRID 85612, aa 43, peso 86, M, gruppo A POS, CMV pos, EBV pos, Toxo neg, matched 10/10, DPB1 non permissivo GvH.

Paziente: Male, DOB 20/10/1963, M, affetto da Leucemia Acuta Mieloide ELN rischio avverso per mutazione multi hit di TP53 (cariotipo normale; analisi NGS: TP53 p.D281H [1%], TP53 p.R249S [3%], TP53 p.Y234N [68%], RUNX p.P468L [50%] **in attività di malattia MFC-MRD pos (7%)** (19/02/2026) dopo 5 cicli di Aza-Ven (ultimo iniziato il 29/01/2026): gruppo A POS, CMV IgG pos, EBV IgG pos, Toxo Ig neg.

Condizionamento: TREO-FLU RIC.

Profilassi GvHD: CSA 1.5mg/kg BID da -1 , ATG 2.5mg/kg -3 e -2?, MTX 15mg/mq +1 e 10mg/mq +3, +6, +11.

Sorgente CSE: periferiche criopreservate.

Sorrow score 5 (1 cardiologiche: stenosi coronarica necessitante terapia medica; 1 obesità BMI>35, pregressa neoplasia 3): Alto.

DRI: Alto.

Profilassi CMV: necessaria: Prevymis 240mg.

Profilassi antimicrobica: posaconazolo, bactrim, aciclovir.

Follow up

Complicanze peri trapiantologiche:

-sepsi da *S. salivaris*, solo due gg di febbre

+ 30 gg, engraftment ottimo

Non aGVHD

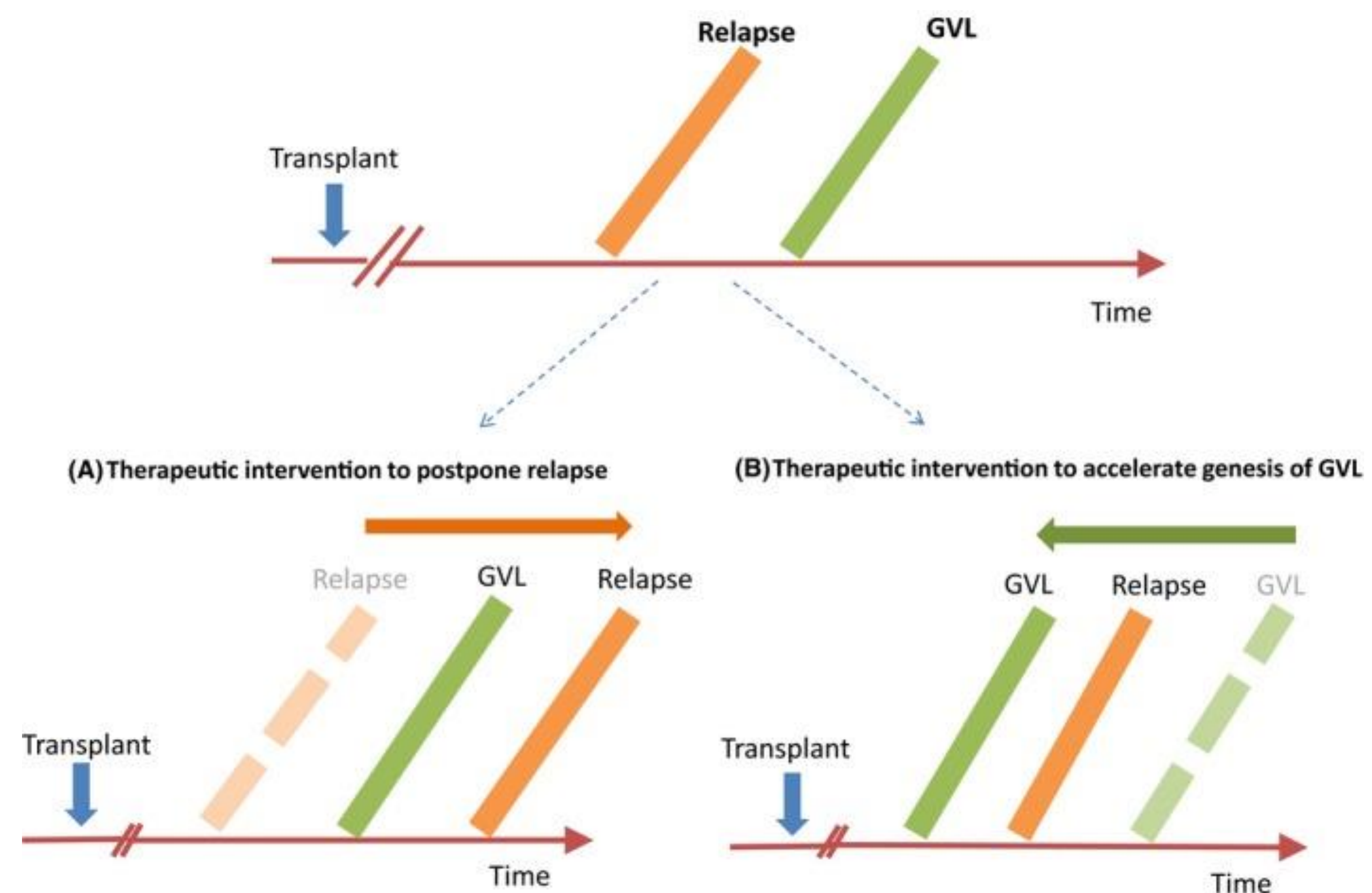
Mucosite lieve

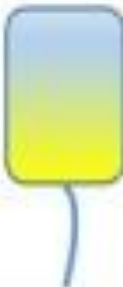
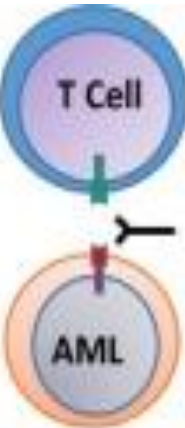
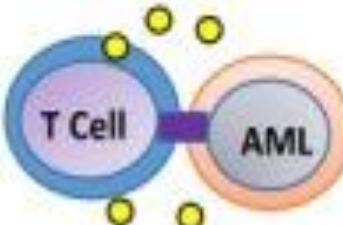
**Remission Status Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia/Myelodysplastic Syndrome
Patients Harboring Single-Hit or Multi-Hit p53 Mutations Does Not Impact Outcome**
Normann Steiner, Transplant Cell ther 2026

- Analisi retrospettiva su 81 casi MDS/AML di cui 30 con SH mut e 51 con MH mut
- 62% dei pazienti ha ricevuto un regime di condizionamento RIC
- 75% dei pazienti ha ricevuto come donatore un MUD
- 60% dei pazienti non era in CR al momento del trapianto
- OS a tre anni dei pazienti con SH era 35% vs 27% di MH
- LFS a 3 anni nei SH era il 26% vs il 18% dei MH
- Il regime di condizionamento migliore in termini di OS a 3 anni era il treosulfano + Fludarabina (58% OS e 46% LFS)
- Pazienti con MH o SH sono candidati al trapianto anche non in remissione, con una sopravvivenza a 3 anni anche del 30%

The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience

Loke J, Br J Hematol 2020



							
Treatment strategy	Standard chemotherapy	Checkpoint inhibition		Cellular therapy	Epigenetic therapy	FLT3 inhibitor	
Examples	Cytarabine/Anthracycline/Fludarabine/Etoposide combinations (Schmid et al., 2012)	Ipilimumab (anti-CTLA-4) (Davids et al., 2016)	Nivolumab (anti-PD-1) (Daver et al., 2018)	Donor lymphocyte infusion (Schimid et al., 2007)	Azacitidine +/- DLI (Craddock et al., 2016)	Quizartinib (Cortes et al., 2019) *	Gilteritinib (Peri et al., 2017) (Phase 1/2) *
Response rates	CR 27%-56% (depending on whether 2nd SCT is reached)	CR 23%	CR and CRI 22%	Remission 34%	CR 15%; PR 14%	CR 3% (CRI 46%)	CR 8% (CRI 22%)
Overall survival	OS at two years 4% 42% (depending on whether 2nd SCT is reached)	OS at one year 49%	Median OS 6-3 months	OS at two years 21%	OS at two years 12%	Median OS 6-2 months	Median OS 25 weeks

* Relapsed/refractory cohort inclusive of patients with AML, treated with and without SCT

Loke et al Br Journal of Hematol 2020