

Protocol de Tratatament Leucemia Acuta Mieloblastică

Elaborat de: Bogdan Ionescu, Camelia Stancioaica, Roxana Hîrjan, Alexandra Ghiaur, Ana Maria Chirila, Alexandru Bardaş, Horia Bumbea, Ana-Maria Vladareanu, Minodora Onisai, Ana-Maria Neagu, Daniel Coriu

Adresa mail contact: ionescu.bogdan44@yahoo.com

Admin

Cuprins

I.Evaluare înainte de începerea tratamentului

II.Clasificarea genetică cu rol prognostic

III.Tratament pre-inducție

IV.Inducția remisiunii complete

V.Criterii de răspuns la tratament

VI.Tratament post-inducție

VII.Boala chimiorezistentă/Recădere

VIII.Determinarea SNC

IX.Indicații allo-TMO la pacientul cu LAM

X. MRD în LAM

I. Evaluare pre-tratament

-Antecedentele patologice: istoric de alte boli hematologice sau alte cancere chimio/radiotratate , comorbiditățile cardiace (ce vor influența hidratarea, utilizarea chimioterapiei de tip antraciclină), istoric de alergii (în principiu toți pacienții vor avea nevoie pe perioada de aplazie de antibiotice)

-Examen fizic (stabilirea scorului ECOG)[1]

Scor ECOG[1]

Statusul de performanță	Definiția
0	Activitate desfășurată normal, fără restricții
1	Pacient total independent, restricție la activități ce presupun un efort fizic considerabil
2	Capabil să aibă grijă de propria persoană, însă nu poate desfășura activități casnice
3	Capabil să aibă grijă de sine, dar peste 50% din timp stă la pat
4	Dependent total de persoanele din jur

- Analiza comorbidităților pacientului (scorul HCT-CI)[2]

Comorbidități	HCT-CI definiție	Scor
Sistem respirator: afectare moderată	Dispnee la activități moderate și/sau DLCO și/sau FEV1 66-80%	2
Sistem respirator: afectare severă	Dispnee la activități ușoare și/sau DLCO și/sau FEV1<65%	3
Aritmii	Fibrilație sau flutter atrial Boala de nod sinusal Aritmii ventriculare	3
Cardiac	Coronaropatii Insuficiență cardiacă congestive Infarct miocardic FEVS<=50%	1
Valvulopații	Toate cu excepția prolapsului de valvă mitrală	1
Afectare hepatică ușoară	Hepatita cronică Bilirubina (>N; 1.5 N) AST/ALT (>N; 2.5 N)	3
Afectare hepatică moderată-severă	Ciroza hepatică, Bilirubina > 1.5 xN AST/ALT > 2.5xN	3
Ulcer gastric	Ce necesită tratament	3
Boli inflamatorii	Boala Crohn, RCUH	2

intestinale		
Diabet	În tratament cu insulină sau ADO	1
Boli cerebrovasculare	AIT sau AVC	1
Tulburări psihiatrice	Depresie sau anxietate ce necesită tratament	1
Obezitate	IBM> 35 kg/m ²	1
Infecție	Necesitând continuarea antibioterapiei după ZO	1
Reumatologic	SLE, PAR, polimiozită, polimialgie reumatică	2
Afectare renală moderat-severă	Creatinina>2 mg/dl Dializa Transplant renal	2
Cancere	Istoric de cancere solide	3

- Hemograma + formula leucocitară; frotiu de sânge periferic; Examen medular +/-biopsie osteomedulară atunci când nu se poate efectua aspirat medular. Diagnosticul de LAM se stabilește atunci când sunt peste 20% blaști în SP sau MO , cu excepția LAM cu t(15;17), t(8;21), t(16;16) sau inv(16) (8)
- Biochimie –funcția renală, hepatică, ionograma (sodiu, potasiu, fosfor, calciu), albumina, proteine totale, acid uric, LDH, glucoza;
- Coagulare: PT, APTT, fibrinogen, d-dimeri, PDF, TMF, AT III, proteina C și proteina S;
- Serologie virală: hepatita B, hepatita C, HIV, CMV, HSV, HTLV;
- Imunofenotipare aspirat medular/ sânge periferic. Expresia unor marker celulari de suprafață sau citoplasmatici [1]

Utilizați în diagnosticul LAM	
Precursori	CD34, CD117, CD38, CD133, HLA-DR, cTdT
Markeri granulocitari	CD65, MPO cy, CD13, CD33, CD15, CD16
Markeri monocitari	CD14, CD36, CD64, CD11b, CD300e, CD11c, lizozim
Markeri megacariocitari	CD41, CD61, CD42a, CD42b
Markeri eritrocitari	CD235a (g lycophorin A), CD36, CD105, CD71
Utilizați pentru MPAL	
Markeri de linie mieloidă	MPO sau monocitari (cel puțin 2 – CD14, CD 36, CD64, CD11c, lizozim)
Markeri de linie B	CD19 +intens, împreună cu cel puțin o expresie intens pozitiv de : CD79a, cCD22, CD10 Sau CD19 slab pozitiv împreună cu cel puțin 2 expresii intense de CD79a, cCD22, CD10
Markeri de linie T	cCD3/CD3 intens pozitiv

- Coloratii citochimice: MPOX, PAS, ANAE, negru sudan, etc
- Examen citogenetic cariotip +/- FISH

- Examen biologie moleculară: ar trebui să includă următoarele categorii [1]:

Mutații care definesc categorii separate în clasificarea WHO	NPM1, CEBPA, RUNX1
Mutații cu scop prognostic și ținta terapeutică	FLT3, calcularea rației mutant/wild-type IDH1/IDH2
Prognostic nefavorabil	TP53 și ASXL1
Screening rearanjamente genice	PML-RARA CBFB-MYH11 RUNX1-RUNX1T1 BCR-ABL1

- Acces venos central : cateter venos central, cameră implantabilă de chimioterapie, cateter venos Hickmann, pick-line;
- Consult stomatologic – cu scopul de a evalua posibilele surse de infecție;
- Radiografie pulmonară;
- Evaluare cardiacă: ECG, ecografie cardiacă, eventual consult cardiologic, NT-proBNP;
- Test de sarcină;
- În cazul pacientului cu simptome neurologice: evaluare neurologică, investigații imagistice pentru determinare meningeală, cloroame, hemoragii intracerebrale, puncția lombară pentru identificare celulelor anormale în LCR. De obicei PL nu se poate efectua din cauza riscului de hemoragie crescut, dar și din cauza riscului teoretic de a introduce blaști circulanți într-un sanctuar.
- În cazul pacientului tânăr și posibil candidat pentru allotransplant se recomandă tipizarea HLA a acestuia și a fraților/părinți/copii încă de la diagnostic.

NB! Se recomandă lucrarea probelor pentru examenele de biologie moleculară, citometrie în flux, examen citogenetic într-un centru de referință calificat pentru efectuarea acestor investigații

Teste utile în stabilirea diagnosticului [1]
Hemograma și formula leucocitară (frotiu de sânge periferic)
Aspirat medular
Biopsie osteomedulară (în cazul puncției albe)
Imunofenotipare
Analiza genetică
Citogenetic: de preferat să avem rezultatul în 5-7 zile; cel puțin 20 de metafaze; cariotipul anormal poate fi evidențiat și pe sângele periferic.

Screening pentru: NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1 Screening pentru rearanjamentele genice: PML-RARA, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL
Alte investigații/proceduri
Istoricul medical personal
Antecedentele heredocolaterale
Istoricul de sângerări a pacientului
Statusul de performanță (ECOG)
Analiza comorbidităților (scorul HCT-CI)
Biochimie, teste de coagulare
Test de sarcină (femeile cu vârstă fertilă)
Crioprezervarea spermatozoizi/ovocite
Candidați pentru alotransplant – tipizare HLA
Testare hepatită VHA, VHC, VHB, HIV
RxP, ecografie cardiacă, ECG
Puncție lombară – suspiciune de determinare SNC
Biobanking
Monitorizarea răspunsului prin RT-qPCR sau MFC

Clasificarea Leucemiilor Acute Mieloide

Clasificarea morfologica FAB:

- M0 = fara maturatie, neidentificabilă morfologic
- M1 = mieloblastică fără diferențiere
- M2 = mieloblastică cu diferențiere
- M3 = promielocitară; M3v = promielocitară, varianta hipogranulară
- M4 = mielomonoblastică: componentă monocitară (monoblaști - monocite) >20%

în măduvă; M4Eo = varianta cu eozinofilie

- M5 = monoblastică: componenta monocitară >80%

M5a = monoblastică: monoblaști >80% din componenta monocitară

M5b = monoblastică cu diferențiere: monoblaști <80% din componenta monocitară

- M6 = eritroleucemia acută (Di Gugliemo): eritroblaștii reprezintă >50% din celulele medulare; mieloblaști >30% din celulele medulare non-eritroide.

- M7 = LA megacarioblastică (sau mielofibroza acută)

Clasificarea WHO:

Clasificarea OMS (WHO) a LAM:

o LAM cu anomalii citogenetice recurente

- LAM cu t(8;21)

- LAM cu eozinofilie și inv16 sau t(16;16)

- Leucemia acută promielocitară cu PML-RAR alfa

- LAM cu t(9;11)

- LAM cu t(6;9)

- LAM cu inv(3) sau t(3;3)

- LAM (megacarioblastic) cu t(1;22)

- Entitate provizorie: LAM cu BCR-ABL1

- Entități provizorii definite molecular :

- LAM cu NPM1 mutant

- LAM cu CEPBA mutant

- LAM cu FLT3 mutant

o LAM cu modificări de mielodisplazie (SMD)

- După sindrom mielodisplazic (SMD)

- Fără SMD anterior

o LAM legat de chimio/radioterapie anterioară

- Dupa agenti alkilanti/radioterapie
- Dupa inhibitori de topoisomeraza-2
- o LAM neclasificate
- LAM cu diferentiere minima (corespunzand tipului FAB M0)
- LAM fara maturatie (corespunzand M1)
- LAM cu maturatie (corespunzand M2)
- LAM mielo-monocitica (corespunzand M4, M5)
- Eritroleucemia pura (M6)
- Leucemia acuta megacarioblastica (M7)
- Leucemia acuta basofilica
- Panmieloza cu mielofibroza
- o Sarcomul granulocitico Proliferari mieloide legate de Sindromul Down
 - Mielopoeza anormala tranzitorie (TAM)
 - LAM asociata cu sindrom Down

II. Clasificarea genetică prognostică

GRUPE DE RISC ELN2017 [1]	
Categoria de risc	Anomalii genetice
Grupa de risc favorabil	t(8;21)(q22;q22.1) ; RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1 ;q22) sau t(16;16)(p13.1 ;q22)CBFB-MYH11 NPM1 fara FLT3-ITD sau FLT3-ITD scăzut (rația alelică<0.5) Mutația bialelică CEBPA
Grupa de risc intermediar	NPM1 si FLT3-ITD crescut (rația alelică>0.5) NPM1 wild-type fara FLT3-ITD sau cu FLT3-ITD scăzut t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Anomalii citogenetice ce nu pot fi încadrate în celelalte 2 categorii
Grupa de risc nefavorabil	t(6 ;9)(p23 ;q34.1) ; DEK-NUP214

	t(v ;11q23.3) ; rearanjamentul KMT2A t(9 ;22)(q34.1 ;q11.2) ; BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) sau t(3 ;3)(q21.3 ;q26.2) ; GATA2,MECOM (EVI1) -5 sau del(5q) ; -7 ; -17/abn(17p) Cariotip complex Cariotip monosomal NPM1 wild-type si FLT3-ITD crescut Mutație RUNX1 * Mutația ASXL1 * Mutația TP53 #
--	---

Cariotip monosomal = prezența unei singure monosomii (cu excepția pierderii cromozomilor X sau Y) în asociere cu cel puțin încă o monosomie sau o altă anomalie cromozomială (cu excepția core-binding factor);

Cariotip complex = prezența a trei sau mai multe anomalii cromozomiale, în absența următoarelor anomalii t(8 ;21), inv(16), t(16 ;16), t(9 ;11), t(v ;11), t(6 ;9), inv(3), t(3 ;3), LAM cu BCR-ABL1;

* dacă se asociază cu mutații din categoria celor cu prognostic favorabil, nu mai sunt factori de prognostic nefavorabil;

se asociază frecvent cu cariotipul complex sau monosomal

III. Tratament pre-inducție - opțiuni

- Hydrea;
- Leucafereza;
- Profilaxia Sindromului de Liză Tumorală;
- Hidratare cu menținerea diurezei;
- Allopurinol/ rasburicasa;
- **Hiperleucocitoza** este prezentă la diagnostic în special în LAM mielomonocitica (FAB – M4), monocitica (FAB-M5) sau forma microgranulară a leucemiei acute promielocitare (FAB-M3).
 - a. *Citoreductia* se poate face prin 2 metode: chimioterapia (Hydrea/chimioterapia de inducție a remisiunii complete) sau leucafereza.

b. Recomandări citoreducție:

-Hiperleucocitoza simptomatică/asimptomatică fără comorbidități	Chimioterapia de inducție a remisiunii complete
- Hiperleucocitoza simptomatică (disfuncție respiratorie/ simptomatologie neurologică - mortalitatea la o săptăm=90% ²) -Acces venos deficitar - Insuficiența renală - Tulburări metabolice severe	Leucafereza +Hydrea
- Hiperleucocitoza asimptomatică -Acces venos deficitar - Insuficiența renală - Tulburări metabolice severe	Hydrea 50-100mg/kg/zi până când leucocitele<50 000/mm ³ sau chimioterapie de inducție

*Atentie – medicamentele marcate cu * sunt aprobate in Romania, dar nu sunt rambursate de catre CNAS pentru aceasta indicatie*

*- medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate in Romania.*

IV. Inducția remisiunii complete

- Scopul tratamentul de inducție este de a obține remisiunea completă, prin reducerea masei tumorale și restabilirea hematopoeziei normale;
- Înainte de a începe tratamentul e necesar a se stabilidacă un pacient este candidat pentru chimioterapie intensivă, dar și a se evalua riscului de mortalitate legată de tratament (TRM) în special la pacienții vârstnici (>65 ani);
- Gold standard-ul: citarabina + antraciclina din 1982. Nu s-a demonstrat eficacitatea adăugării thioguaninei sau a etoposidului la protocolul standard “3+7”;
- Inducția tip « 7+3 » cu obținerea remisiunii complete la 60-80% dintre pacienții tineri și 40-60% din categoria adulților >60 ani;
- pacienții cu mutația FLT3 pozitivă ar putea beneficia de asocierea dintre chimioterapie intensivă și midostaurin** (studiul RATIFY) [3];

- rolul tratamentului cu Gemtuzumab ozogamicin** (anticorp conjugat împotriva LAM CD33+) rămâne să fie stabilit; se pare că asocierea la chimioterapia intensivă pentru LAM-CBF ar crește supraviețuirea liberă de boală;
- CPX-351** (citarabina și daunorubicina lipozomala) în studii de faza 2 au un beneficiu în cazul pacienților cu LAM secundar, dar și în cazul pacienților vârstnicilor cu LAM high-risk;
- agenți hipometilanti (azacitidina/decitabina)

A. Pacienții eligibili pentru chimioterapie intensivă(indiferent de vârstă):

- Citarabina 100-200mg/mp/zi pev 24 ore Z1-7 + Idarubicina 12mg/mp/zi pev 20min Z1-3 sau Mitoxantrone12mg/mp/zi, Z1-3 sau Daunorubicin 60mg/mp/zi Z1-3;
- LAM FLT3+** și cu vârsta între 18-60 ani, ar trebui avut în vedere asocierea cu Midostaurin** : Citarabina 100-200mg/mp/zi pev 24 ore Z1-7 + Idarubicina 12mg/mp/zi pev 20min Z1-3 +Midostaurin**50mg la 12 ore Z8-21 [3], [4];
- LAM FLT3+, vârsta > 60 ani: Citarabina 100mg/mp pev 24 Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 +Sorafenib** 400mg la 12 ore Z1-7 [10].
- Leucemia acută mieloida CD33+ : Citarabina 200mg/mp/zi pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicina 60mg/mp/zi Z1-3 + Gemtuzumab ozogamicin** 3mg/mp/zi Z1,4,7 [4],[5];
- LAM secundar SMD/LMMC, LAM therapy-related : CPX-351** (citarabina 100mg/mp+ Daunorubicina 44mg/mp) pev 90 min Z1,3,5 [4], [6];
- Trial clinic

B. Pacienții neeligibili pentru chimioterapie intensivă:

- a.Azacitidina 75mg/mp/zi sc Z1-7, ciclul se repetă la 28 zile – după 4-6 cicluri se va face evaluarea răspunsului și aprecierea oportunității continuării tratamentului. La pacienții diagnosticați cu LAM FLT3-ITD pozitiv se poate asocia Sorafenib[8];
- b.Decitabina 20mg/mp/zi iv Z1-5, ciclul se repetă la 28 zile până la progresia bolii- după 4-6 cicluri se va face evaluarea răspunsului și aprecierea oportunității continuării tratamentului;
- c. Citarabina în doză mică 20mg la 12 sc Z1-10, cilcul se repetă la 28 zile până la progresia bolii (nu se recomandă la pacienții cu factori de risc nefavorabili);

d. Terapie paleativă (hydroxyurea sau purinethol, pentru pacienții care nu pot tolera nici un tratament chimioterapic sau nu doresc alt tip de tratament);

e. - pacienții vârstnici >65 ani și cei cu examenul citogenetic cu anomalii cu prognostic nefavorabil, cel mai probabil ar beneficia de agenți hipometilanti (azacitidina/decitabina) sau agenți investigationali ** (inhibitori de bcl2 – Venetoclax ; Vorinostat ; inhibitori IDH1/IDH2 – Enasidenib)

f. studiu clinic

V. Criterii de răspuns la tratament

- Remisiune completă cu MRD negativă = RC cu RT-qPCT negativa pentru anumiti markeri moleculari sau IFT negativă;

-Remisiune Completa = blasti maduva osoasa <5%, PNN>1000/mmc, Tr>100 000/mmc, absenta determinarilor extramedulare, absentablastilor circulanti sau a blastilor cu corpi Auer

-Remisiune Completa morfologica fara recuperare hematologica = criteriile pentru Remisiunea Completa, cu exceptia PNN<1000/mmc sau Tr<100.000/mmc

-Remisiune Partiala = scaderea procentului de blasti din maduva osoasa cu >50% fata de evaluarea pre-tratament si blasti (5-25%) in maduva osoasa cu recuperarea hemogramei

-Raspuns morphologic fara leucemie = blasti medulari<5%; absenta blastilor cu corpi Auer ;absenta bolii extramedulare ; nu e nevoie de recuperare hematologica

-Boala chimiorefractara primara = fara RC sau RCi dupa 2 inductii (se exclud pacientii decedati in perioada de aplazie sau de o cauza nedeterminata) * in cazul pacientului care nu a raspuns la prima cura de inductie, se recomanda cure ce contine doze mari de Citarabina

-Recadere hematologica (dupa RC cu MRD negativ/RC/RCi) = blasti medulari>5% sau aparitia unor blasti in SP sau boala extramedulara

-Recadere moleculara (dupa RC cu MRD negativ)=MRD pozitiv evaluat fie prin PCR sau IFT

VI.Tratament post-inducție

A.Tratament de Consolidare- pacienți tineri (18-60/65ani)

1. Grupa de prognostic favorabil

- IDAC 1000-1500 mg/mp/12 ore pev 3 ore Z1-3 (2-4 cicluri)
- IDAC 1000-1500 mg/mp/zi pev 3 ore Z1-5 sau 1-6 (2-4 cicluri)

2. Grupa de risc intermediar

- Allo-TMO de la donator înrudit/neînrudit
- IDAC 1000-1500 mg/mp/12 ore pev 3 ore Z1-3 (2-4 cicluri)
- IDAC 1000-1500 mg/mp/zi pev 3 ore Z1-5 sau 1-6 (2-4 cicluri)
- Chimioterapie intensiva si autotransplant de CSP

3. Grupa de prognostic nefavorabil

-Allo-TMO de la donator înrudit/neînrudit

-In situația în care o terapie de consolidare nu este imediat disponibilă (ex : alloSCT de la donator neînrudit), se poate opta pentru tratament de consolidare / menținerea remisiunii conform protocoalelor locale

a. LAM FLT3/ITD sau FLT3/TKD

-HIDAC 1.5 – 3 g/mp pev 3 ore la 12 ore Z1,3,5 sau Z1,2,3 împreună cu Midostaurin** 50mg la 12 ore Z1-21

b. LAM CD33+

-IDAC 1000g/mp la 12 ore Z1-4 + daunorubicin 60mg/mp Z1 (primul ciclu) sau Z1-2(al doilea ciclu) +gemtuzumab ozogamicin** 3mg/mp Z1 (x 2 cicluri)

B.Tratament de Consolidare – pacienții cu vârsta >60 ani

1. Grupa de risc favorabil

- IDAC 500-1000 mg/mp/12 ore pev 3 ore Z1-3 (2-4 cicluri)
- IDAC 500-1000 mg/mp/zi pev 3 ore Z1-5 sau 1-6 (2-4 cicluri)

2. Grupa de risc intermediar/nefavorabil

- Alotransplant de CSH pentru pacientii cu HCT-CI mic
- Agenti investigaționali
- Nu s-a stabilit încă beneficiu chimioterapiei intensive de consolidare

3. LAM FLT3

- Citarabina 2g/mp pev 3 ore Z1-5 + Sorafenib** 400mg la 12 ore Z1-28 (2 cicluri),
urmata de mentinere cu Sorafenib 400mg la 12 ore , 28 zile , timp de 12 luni [11]

VII. Tratamentul pacienților cu LAM care nu au răspuns la prima inducție/recădere de boală candidați pentru tratament intensiv

1.IDAC +/- antraciclina

-Citarabina 1000-1500 mg/mp pev 3 ore la 12 ore Z1-3 (pacientii cu varsta >60 ani : 500 - 1000mg/mp) +/- antraciclina (Daunorubicin 45-60 mg/mp/zi Z1-3 ; idarubicin 8-10 mg/mp/zi Z 3-5 ; mitoxantrone 8-10mg/mp/zi Z1-3) sau

-Citarabina 1000-1500mg/mp/zi pev 3 ore Z1-5 sau Z1-6 (varsta >60 ani : 500 -1000mg/mp) +/- antraciclina (Daunorubicin 45-60 mg/mp/zi Z1-3 ; idarubicin 8-10 mg/mp/zi Z 3-5 ; mitoxantrone 8-10mg/mp/zi Z1-3)

-la pacienții cu recădere la mai puțin de 6 săptămâni dupăconsolidare cu doza mare de Citarabina, indicația ar fi de IDAC + antraciclina

2.FLAG-IDA:

-Fludarabine 30 mg/m²/zi IV pev 30min Z 2-6

- Citarabina 1500 -2000 mg/m²/zi IV pev 3h; 4h dupa fludarabina Z 2-6

- Idarubicin 10 mg/m²/zi IV in Z2-4 (ar putea fi inlocuită de mitoxatrone 10mg/mp/zi Z2-4 sau amsacrină 100mg/mp/zi Z2-4)

Filgrastim (Neupogen) 5 µg/kg/zi sc Z1-5 , dar se poate administra si incepand cu Z+1 post-chimioterapie pana recuperarea neutrofilelor

3. MEC:

-Mitoxantrone 8mg/mp/zi Z1-5

-Etoposide 100mg/mp/zi Z1-5

-Citarabina 1g/mp/zi Z1-5

4. CLAG-M [4]

-Cladribina 5mg/mp/zi pev 2 ore Z1-5

-Citarabina 2g/mp/zi pev 4 ore Z1-5

-Mitoxantrone 10mg/mp/zi Z1-3

-G-CSF 5ug/kg sc z1-5

5. CIA [7]

-Clofarabina* 22.5 mg/mp/zi Z1-5

-Idarubicin 6mg/mp/zi Z1-3

-Citarabina 750mg/mp Z1-5

6. LAM FLT3-ITD + :

- Azacitidina 75mg/mp/zi Z1-7 + Sorafenib** 400mg la 12 ore , 4-8 cicluri [12]

7. Transplant allogeneic de CSP

- pentru pacienții cu boală chimiorefractară primar

-pacienții în a doua remisiune completă

-pacienții cu citoreducție importantă, dar totuși cu boală activă după terapie de salvare

-în anumite condiții se poate lua în considerare și al doilea transplant

8. Studiu clinic

VIII. AFECTAREA SNC

-afectarea SNC este mai puțin frecventă decât în LAL . Incidența la diagnostic sau la recădere este redusă<5%.

-Factorii de risc asociați cu afectarea SNC: hiperleucocitoza, procentaj crescut de blaști în SP, eozinofilia sanguină, LDH crescut, subtipurile M4/M5 (clasificarea FAB), alte afectări extramedulare, sexul masculin și vârsta<50 ani

-afectarea SNC la diagnostic este asociată cu un prognostic prost.

-analiza LCR: presiune crescută, >5 elemente/mmc, hiperproteinorahie si hipoglicorahie. IFT din LCR

-dacă există afectare SNC: PL-IT x2/săptămâna și ulterior săptămânal timp de 4-6 săptămâni

-HiDAC poate fi folosită ca parte a inducției, atunci când există simptome neurologice/afectare neurologica și poate astfel substitui chimioterapia IT. Se va face o PL de control post-cura HiDAC pentru verificarea sterilizării SNC.

-Daca exista formațiuni intracerebrale (examen CT/RMN) ar fi recomandate biopsia acestora

o opțiune I: radioterapia (nu concomitent cu HiDAC sau IT)

o opțiune II: HiDAC +Dexametazona (pentru a reduce PIC)

VII. LOCUL TRANSPLANTULUI LA PACIENTUL CU LAM

- Decizia de efectuare a transplantului depinde de riscuri vs beneficii (NRM – nonrelapse mortality vs reduction of relapse risk)
- LAM cu prognostic favorabil nu au indicație de transplant alogeneic în prima remisiune completă
- Transplantul alogeneic este indicat atunci cand riscul de recădere fără aceasta procedură este > 35% - 40%
- Transplantul alogeneic este singura opțiune curativă pentru pacienții cu boala primar refractară
- Monitorizarea periodica a MRD ne ghideaza managementul ulterior al bolii. Astfel cei care au MRD pozitiv persistent sau MRD pozitiv precoce pot începe chimioterapie de salvare și apoi transplant înainte de recăderea morfologică sau pot merge direct la transplant. Pacientii cu risc mare de NRM pot primi doar chimioterapie sau autotransplant în prima remisiune completă

INDICAȚIA DE ALLOTRANSPLANT ÎN LEUCEMIA ACUTA MIELOIDA [9]

Statusul bolii	Donator din familie	Donator neinrudit compatibil 10/10, 8/8, 9/10 (cu mismatch in DQB1)	Alt tip de donator*
RC1 (prognostic bun)	CO/II	D/II	GNR/II
RC1 (risc intermediar)	S/II	CO/II	D /II
RC1 (prognostic prost)	S/II	S/II	CO/II
RC2	S/II	S/II	CO/II
RC3, recadere la debut	S/III	CO/III	D/III
M3 persistenta moleculara	S/II	CO/II	GNR/III
M3 remisiune moleculara RC2	S/II	CO/II	GNR/III
Boala recazuta/refractara	CO/II	CO/II	D/II
CO=optiune clinica, dupa evaluarea atenta a riscurilor/beneficiilor RC1,2,3 = remisiune completa 1, 2, 3 D= optiune in curs de investigatie GNR= nu se recomanda de rutina M3= leucemie acuta promielocitara *haplotransplant, cordon ombilical,			

VIII. Urmărirea răspunsului la tratament

-poate fi realizată la orice moment : dupa inducție/consolidări pentru a evalua răspunsul și a determina cinetica bolii și după terminarea consolidărilor pentru a detecta o recădere precoce o eventuală recădere morfologică. Nu pot fi stabilite anumite momente exacte deoarece cinetica răspunsului MRD diferă în funcție de tratament, de markerii utilizați și de metodele folosite.

-monitorizarea periodică după consolidări ce evidențiază un nivel ridicat de transcript molecular pozitiv prin PCR sau o creștere a transcripului după un răspuns molecular, sunt predictive pentru o recădere morfologică. Astfel pe viitor o intervenție precoce înainte de recăderea morfologică ar fi de luat în discuție. In acest caz putându-se discuta despre o abordare preemptivă prin TMO, MRD influențând tipul de condiționare sau atitudinea terapeutică post-TMO

-este nevoie de studii ulterioare pentru a defini markeri moleculari indicatori ai clonei leucemice și predictivi pentru recădere

-prin 2 metode sensibile

-tehnici de biologie moleculară :RT-qPCR, digital PCR, tehnologii de secvențiere next-generation. Prin metoda RT-qPCR următoarele mutații genetice : NPM1, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, alte gene (dacă sunt disponibile)

-IFT: oferă o evaluare superioară față de morfologie privind remisiunea, cu un impact prognostic mai mare. De menționat că în analiza MRD sunt utili și alți markeri care se exprimă aberant pe celula stem leucemică, CD2, CD56, CD7, CD123, CD9, CD25, cTdT, etc, și de aceea se recomandă analiza lor în diagnostic și urmărirea răspunsului.

Reguli generale de îngrijire medicală și terapie suportivă pentru pacienții cu Leucemie Acută

Diagnosticul și tratamentul pacienților cu LA se realizează numai în centre medicale specializate, cu experiență, de către echipe multidisciplinare (hematolog senior, citolog, hemopatolog, citogenetică, specialist citometrie in flux, biologie moleculară, hemostaza, infectionist, epidemiolog, farmacologie, terapie intensivă). Se recomandă, dacă este posibil, ca tratamentul pacienților cu leucemie acută să se facă în departamente specializate în diagnosticul și tratamentul leucemiilor acute. Personalul medical (medici hematologi, asistente, infirmiere) care lucrează în aceste departamente trebuie să fie un personal dedicat cu experiență în îngrijirea acestor pacienți fragili. Aceste departamente trebuie să fie lângă sau în legătură directă cu un centru de Transplant Medular cu experiență.

-tratamentul trebuie condus conform unui protocol standardizat (sau în cadrul unui trial clinic)

-în timpul tratamentului de inducție/ high doses +/- SCT :

- Acces venos central
- Facilitate izolare (camera cu 1-2 paturi), de preferat camere sterile cu filtre HEPA
- Profilaxia mucozitei (GelX, Caphosol, hidratare)
- Igiena orala stricta cu clătirea gurii de 4-6 ori pe zi cu diferite soluții (apa sterile, soluție salină, soluții cu clorhexidină.....), dacă este posibil, se recomandă duș bucal.

- Standard în alimentație, suplimente nutriționale, aport lichide: alimente moi, preparate termic/ pasteurizate, de evitat fructe/ legume crude;
- Tulburările de gust, greață, vărsăturile, mucozita pot duce la scăderea în greutate (nutriție parenterală la scăderea în G> 10%)
- Aport de lichide cel puțin 30ml/ kgc/zi
- Reguli de igienă foarte stricte pentru pacient/vizitatori/ personal medical

-suport psihologic pentru pacient/ familie

- Medicul și echipa care îngrijește pacientul trebuie să aibă timp și răbdare pentru a explica cât mai complet diagnosticul și diferitele situații ce pot apare pe parcursul tratamentului
- Sunt esențiale empatia și modul în care comunicăm un diagnostic sever
- Consiliere psihologică pacient/ familie

-suport fizic

- Imobilizare prelungită/ tratament cotizonic- atrofie musculara
- Menținerea unui status fizic bun
- Consiliere fiziokinetoterapeutică
- Exerciții fizice ușoare (tr> 20.000/mcL și fără manifestări hemoragice)- bicicletă/ stepper 10-15 minute/zi
- In timpul perioadelor de aplazie severă trebuie încercată mobilizarea pasivă a membrelor

-INTREBĂRI ALE PACIENTULUI CU LA (consensus patient information) www.leukemia-net.org

-despre boala: este curabilă? Sunt cunoscute cauzele? Este moștenită? Este contagioasă? Cum își poate proteja familia. Cum trebuie să-și schimbe stilul de viață pentru a face față?

-despre tratament: cum va fi administrat? Ce conține? Cât timp? Care sunt efectele adverse? Cum este tolerat? Va fi spitalizat în timpul tratamentului?

-despre viitor: care este rata de vindecare cu tratamentele actuale? Care sunt opțiunile de tratament în caz de recădere? Își va putea relua slujba anterioară sau trebuie să-și caute altă slujbă? Va mai fi capabil să muncească? Care sunt efectele tardive ale chimioterapiei?

-despre familie și viața sexuală: cum își poate proteja familia? Este permisă viața sexuală în timpul tratamentului? Ce impact va avea asupra vieții sexuale și fertilității?

TERAPIA SUPORTIVĂ

-monitorizare în timpul tratamentului de inducție/ consolidare

-examen fizic și monitorizare semne vitale (G, TA, AV, FR, tranzit intestinal, diureza) zilnic

-hemograma zilnic în aplazie/ + FL la 2 zile până la $GRN > 1,0 \times 10^9 / L$

-biochimie (ALT/ AST/ BT/ Glicemie/ creatinina/ ac.uric/ionograma) de cel puțin două ori /săptămână

-teste de coagulare/ o data /săptămână

-evaluare microbiologică (bilanț bacteriologic/săptămânal)

-EKG, eco cord la debut și apoi în funcție de evoluție

-Rx.pulmonara la debut și apoi la pacientul febril (sau în caz de altă suspiciune ce necesită confirmare) +/- ex. CT

-tratament antiemetic: endpoint CEC- complete emetic control- se începe anterior chimioterapiei și se continuă cât timp se menține activitatea emetizantă a chimioterapiei

-antagoniști receptor serotonina (5HT3 antagonist)

Ondansetron 16-24mg per os/ 8-12mg iv.

Palonosetron 0,5mg per os/ 0,25 mgiv.

Granisetron 0.04 mg/kgc iv sau p o maxim 3 mg, maxim 3 doze în 24 de ore

-Dexametazon 12mg per os/iv ziua 1/ 8mg per os/ iv zilele 2,3

-terapie anxiolitică: Alprazolam 0,5- 1mg/ Lorazepam 0,5- 2mg per os începând în seara dinaintea tratamentului și continuând în ziua tratamentului cu 1-2 ore anterior

-profilaxia antiinfecțioasă- se iau în considerare următoarele tratamente:

- Ciprinol 500mg x/zi; Levofloxacin 500mg/zi
- Aciclovir 200mg x 3/zi → 800mg x 2/zi per os (bolnavi HSV seropozitivi)
- Fluconazol 50- 400mg/zi; Posaconazol 200mg x 3/zi
- Trimethoprin/sulfomethoxazole 960 mg x 2/zi (2x saptm)

-neutropenie / neutropenia febrilă –antibiotic iv – bactericid, spectru ultralarg (ex. cefalosporine, carbapeneme, antistafilococic, antiPseudomonas, antianaerobi, etc), antifungic (Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol, echinocandine, etc), antiviral, etc – în funcție de situația clinică – Ghid Neutropenie Febrila

-transfuzii:

- MER pentru a menține Hb> 8g/dl (dacă există comorbidități cardiace/ pulmonare se poate și la Hb> 8g/dl)
- Mtr/ de preferat trombocite afereză la Tr. <10.000/ mcL sau< 20.000/ mcL la pacient febril sau dacă pacientul are sindrom hemoragipar clinic chiar și la Tr.> 20.000
- De preferat produse deleucocitate +/- iradiate

-factor de creștere – scade durata neutropeniei; se va administra conform indicațiilor din protocol

-prevenirea sindromului de liză tumorală (K↑ ac.uric ↑ph ↑ ca₂₊)

-tratamentul durerii

-profilaxia sângerărilor menstruale (contraceptive orale/ ag.progestationali/ DMPA-depomedroxiprogesterone acetate i.m.); consult ginecologic.

Bibliografie

1. Hartmut Dohner, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Buchner, Herve Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenaux, Richard A. Larson, Ross L. Levine, Francesco Lo-Coco et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel, *Blood*. 2017; 129(4):424-447
2. Sorror et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454-464. Epub 2017 Jun 23.
4. NCCN Guidelines – versiunea 2018
5. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T, Gastaud L, de Gunzburg N, Contentin N, Henry E, Marolleau JP, Aljijakli A, Rousselot P, Fenaux P, Preudhomme C, Chevret S, Dombret H; Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60485-1. Epub 2012 Apr 5.
6. Jeffrey E. Lancet, Geoffrey L. Uy, Jorge E. Cortes, Laura F. Newell, Tara L. Lin, Ellen K. Ritchie, Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15_suppl (May 20 2016)
7. Stefan Faderl, Alessandra Ferrajoli, William Wierda, MD, Xuelin Huang, Srdan Verstovsek, Farhad Ravandi, Zeev Estrov, Gautam Borthakur, Monica Kwari, RN, and Hagop M. Kantarjian, Clofarabine Combinations as Acute Myeloid Leukemia Salvage Therapy, *Cancer*. 2008 Oct 15; 113(8): 2090–2096.
8. Ohanian M. et al. Sorafenib Combined with 5-azacytidine (AZA) in Older Patients with Untreated FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML). *Am J Hematol*. 2018 Jul 20
9. A Sureda, P Bader, S Cesaro, P Dreger, RF Duarte, C Dufour, JHF Falkenburg, D Farge-Bancel, A Gennery, N Kröger, F Lanza, JC Marsh, A Nagler, C Peters, A Velardi, M Mohty and A Madrigal for the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplantation* (2015) 50, 1037–1056
10. Uy GL, Mandrekar SJ, Laumann K, Marcucci G, Zhao W, Levis MJ, Klepin HD, Baer MR, Powell BL, Westervelt P, DeAngelo DJ, Stock W, Sanford B, Blum WG, Bloomfield CD, Stone RM, Larson RA. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. *Blood Adv*. 2017 Jan 24;1(5):331-340

11. Uy GL, Mandrekar SJ, Laumann K, Marcucci G, Zhao W, Levis MJ, Klepin HD, Baer MR, Powell BL, Westervelt P, DeAngelo DJ, Stock W, Sanford B, Blum WG, Bloomfield CD, Stone RM, Larson RA. A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001. *Blood Adv.* 2017 Jan 24;1(5):331-340
12. Farhad Ravandi, Mona Lisa Alattar, Michael R. Grunwald, Michelle A. Rudek, Trivikram Rajkhowa, Mary Ann Richie, Sherry Pierce, Naval Daver, Guillermo Garcia-Manero, Stefan Faderl, Aziz Nazha, Marina Konopleva, Gautam Borthakur, Jan Burger, Tapan Kadia, Sara Deltasala, Michael Andreeff, Jorge Cortes, Hagop Kantarjian, and Mark Levis. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood.* 2013 Jun 6; 121(23): 4655–4662