

**LEUCEMIA ACUTA MIELOBLASTICĂ****1. 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)<sup>[1]</sup>

**Scor ECOG<sup>[1]</sup>**

Statusul performanță	de 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 persoana, 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-CD)[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
Valvulopatii	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 intestinale	Boala Crohn, RCUH	2
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 <sup>2</sup>	1
Infecție	Necesitând continuarea antibioterapiei după Z0	1
Reumatologic	SLE, PAR, polimiozită, polimialgie reumatică	2
Afectare renala 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 <sup>[1]</sup>

<b>Utilizați în diagnosticul LAM</b>	
<b>Precursori</b>	CD34, CD117, CD38, CD133, HLA-DR, cTdT
<b>Markeri granulocitari</b>	CD65, MPO cy, CD13, CD33, CD15, CD16
<b>Markeri monocitari</b>	CD14, CD36, CD64, CD11b, CD300e, CD11c, lizozim
<b>Markeri megacariocitari</b>	CD41, CD61, CD42a, CD42b
<b>Markeri eritrocitari</b>	CD235a (g lycophorin A), CD36, CD105, CD71
<b>Utilizați pentru MPAL</b>	
<b>Markeri de linie mieloidă</b>	MPO sau monocitari (cel puțin 2 – CD14, CD 36, CD64, CD11c, lizozim)
<b>Markeri de linie B</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
<b>Markeri de linie T</b>	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 <sup>[1]</sup>:

<b>Mutații care definesc categorii separate în clasificarea WHO</b>	<b>NPM1, CEBPA, RUNX1</b>
<b>Mutații cu scop prognostic și ținta terapeutică</b>	FLT3, calcularea rației mutant/wild-type IDH1/IDH2
<b>Prognostic nefavorabil</b>	TP53 si ASXL1
<b>Screening rearanjamente genice</b>	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 theoretic 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, CBFβ-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 vârsta 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 Guglielmo): 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:

- **LAM cu anomalii citogenetice recurente**
  - LAM cu t(8;21)
  - LAM cu eozinofilie si inv16 sau t(16;16)
  - Leucemia acuta promielocitara cu PML-RAR alfa
  - LAM cu t(9;11)
  - LAM cu t(6;9)
  - LAM cu inv(3) sau t(3;3)
  - LAM (megakarioblastic) cu t(1;22)
- **Entitate provizorie: LAM cu BCR-ABL1**
- **Entitati provizorii definite molecular :**
  - LAM cu NPM1 mutant
  - LAM cu CEPBA mutant
  - LAM cu FLT3 mutant
- **LAM cu modificari de mielodisplazie (SMD)**
  - Dupa sindrom mielodisplazic (SMD)
  - Fara SMD anterior
- **LAM legat de chimio/radioterapie anterioara**
  - Dupa agenti alkilanti/radioterapie
  - Dupa inhibitori de topoisomeraza-2
- **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
- **Sarcomul granulocitico Proliferari mieloide legate de Sindromul Down**
  - Mielopoeza anormala tranzitorie (TAM)
  - LAM asociata cu sindrom Down

## 2. Clasificarea genetica / moleculara prognostica

### INCADRAREA IN GRUPE DE RISC : GRUPE DE RISC ELN2017 [1]

RISC FAVORABIL
t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
Inv(16)(p13.1q22) sau t(16;16)(p13.1;q22); CBFbeta-MYH11
Mutatie in NPM1 cu absenta FLT3-ITD sau FLT3-ITD prezent, dar low ratio (ratia alelica <0,5)
Mutatia bialelica CEBPA
RISC INTERMEDIAR
Mutatie in NPM1 cu FLT3-ITD high ratio (ratia alelica >0,5)
'wild type' NPM1 fara FLT3-ITD / sau cu FLT3-ITD low (fara alte mutatii genetice adverse)
t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A

Orice anomalie citogenetica neincadrata in clasele de risc favorabil sau nefavorabil
<b>RISC NEFAVORABIL</b>
t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
Inv(3)(q21.3q26.2) sau t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV11)
-5 sau del(5q; -7; -17/abn(17p)
Cariotipul complex; Cariotipul monosomal
t(v;11q23.3); rearanjamentul KMT2A
t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
'wiild type' NPM1 si FLT3-ITD high
Mutatie RUNX1*
Mutatie ASXL1*
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

## Recomandarile grupului ELN pentru alegerea terapiei de inducție

**TRM=treatment related mortalit**

Grupa de risc ELN	TRM risc scazut	TRM risc inalt
Favorabil	3+7 +GO sau FLAG-Ida + /- GO	Azacitadina/Decitabina+/- GO
Intermediar	3+7 +GO sau FLAG-Ida + /- GO	Azacitadina/Decitabina+/- GO
Nefavorabil	sau Trial clinic Trial clinic 3+7 sau FLAG-Ida 3+7 cu midostaurin (FLT3-ITD) Combinatii cu Venetoclax	sau Trial clinic Trial clinic Azacitadina/Decitabina Midostaurin (Flt3-ITD) Combinatii cu Venetoclax

### 3. Tratament pre-inducție – opțiuni

- Hydrea;
- Leucafereza;
- Profilaxia Sindromului de Liză Tumorală:
  - Hidratare 2-3 litri/mp/24 ore cu mentinerea diurezei >2 litri/24 ore
  - Allopurinol 100mg/mp/la 8 ore (maxim 800mg/zi); se va initia cu 24-48 ore inainte de inceperea chimioterapiei de inductie si se va continua 3-7 zile dupa normalizare acid uric/LDH.
  - Rasburicasa: o alternativa eficienta la allopurinol in caz de hiperuricemie importanta si insuficienta renala. Doza administrata variaza de la 0.15-0.2 mg/kg/zi, maxim 7 zile (de obicei 1-2 zile sunt suficiente), in functie de dinamica nivelului de acid uric.
- Alcalinizarea urinii nu este neaparat necesara – s-a demonstrat ca efecte similare se obtin doar cu hidratare cu ser fiziologic.<sup>1</sup> De asemenea, alcalinizarea poate favoriza depunerea complexelor de fosfat de calciu in organe vitale (ex. rinichi/inima) pe fondul hiperfosfatemiei.
- 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. Dintre cele 2, chimioterapia este asociata cu imbunatatirea supravietuirii.

#### b. Recomandări citoreducție:

-Hiperleucocitoza simptomatică/asimptomatică fără comorbidități	Chimioterapia de inducție a remisiunii complete
- Hiperleucocitoza simptomatică (disfuncție respiratorie/ simptome neurologice - mortalitatea la o săptăm=90% <sup>2</sup> ) - 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 <sup>3</sup> sau chimioterapie de inducție

- a. Hidratare intensiv (fara diuretice de preferat)
- b. Reducerea tratamentului substitutiv. Daca e necesar, se poate administra CER-1U pe durata a catorva ore. RISC DE ACCENTUARE A HIPERVASCOZITATII.

Riscul de hemoragie intracerebrala este crescut, atunci cand are loc o reducere dramatica a numarului de leucocite. Prin restabilirea fluxului circulator se formeaza leuziuni de reperfuzie in zonele in care anterior exista o tendinta spre ischemie/hipoxemie. De aceea este nevoie de o corectie agresiva a trombocitopeniei (mentinere Tr>20.000/30.000/mm<sup>3</sup>) si a CID.

#### 4. Inducția remisiunii complete la pacienții < 60 ani

- Scopul tratamentului de inducție este de a obține remisiunea completă, prin reducerea masei tumorale și restabilirea hematopoiezei normale;
- Înainte de a începe tratamentul e necesar a se stabili dacă 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)
- **De la 3+7 cura standard se pot face ajustări de doza ale medicamentelor în funcție de statusul clinic al pacientului (ECOG, comorbidități), de vârsta (doze reduse de cytostatic la pacienții peste > 60 ani, unfit), de markerii biologici ai pacientului (insuficiența hepatică, renală, cardiacă/FEVS); Sau se pot face completări ale protocolului de tratament în funcție de +/- genelor de fuziune, mutații (inhibitori de FLT3, GO)**
- **Conform recomandărilor European Leukemia-Net (ELN) și National Comprehensive Cancer Network-Guidelines (NCCN, tratamentul leucemiilor acute mieloide se face:**

##### A. Pacienții < 60 ani încadrați în grupa de risc favorabil:

- ‘3+7’ Citarabina 100- 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Idarubicina 12mg/mp pev 20min Z1-3 sau Daunorubicin 60-90mg/mp Z1-3
- Citarabina 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 + 1 singură doză de GO 3mg/mp administrate în Z1 / Z2/ Z3 /Z4 (3 doze ce pot fi administrate Z1, Z4, Z7- CD33+)

##### B. Pacienții < 60 ani cu LAM cu FLT3-ITD sau FLT3-TKD:

- Citarabina 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 + Midostaurin 50mg la 12 ore în Z8-Z21

##### C. Pacienții < 60 ani încadrați în grupa de risc intermediar pentru cazurile de LAM secundar unui SMD/CMML/ cu modificări citogenetice/ LAM ‘therapy related’ :

- Citarabina 100- 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Idarubicin 12mg/mp sau Daunorubicin 60-90mg/mp Z1-3
- Daunorubicina liposomala 44mg/mp și citarabina 100mg/mp iv > 90minute în Z1, Z3, Z5 (1 ciclu)

##### D. Pacienții < 60 ani încadrați în grupa de risc nefavorabil :

- Citarabina 100- 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Idarubicin 12mg/mp sau Daunorubicin 60-90mg/mp Z1-3

- Citarabina 100- 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60-90mg/mp Z1-3 si Cladribina 5mg/mp x 5zile
- Citarabina 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 + 1 singura doza de GO 3mg/mp administrate in Z1 / Z2/ Z3 /Z4 (3 doze ce pot fi administrate Z1, Z4, Z7- CD33+ )
- HD Citarabina 2g/mp la 12 ore Z1-6 sau HD Citarabina 3g/mp la 12 ore Z1-Z4 + Idarubicin 12mg/mp sau Daunorubicin 60mg/mp Z1-3
- Fludarabina 30mg/mp iv Z2-6 + Citarabina 2g/mp pev > 4 ore administrarea se incepe la 4 ore dupa fludarabina Z2-6 + Idarubicin 8mg/mp iv Z4-6 cu administrare de G-CSF sc. Z1-7

- Trial clinic

## 5. Evaluare post-inductie și stabilirea indicației de transplant medular:

Z+14: examen MO cu scop prognostic

	Rezultat examen MO Z14-21	Decizie terapeutica - orientativa
Z 21- Z 28- Z 35:	<b>Maduva hipercelulara cu boala reziduala importanta</b>	-propunere pentru allo-TMO de la donator inrudit/neinrudit/ haplotransplant  -Chimioterapie de reinductie (HIDAC)
	<b>Maduva cu celularitate redusa si cu numar scazut de blasti (&lt; 5-10%)</b>	-Se poate repeta inductia I
	<b>Hipoplazie medulara (celularitate &lt;10-20%)</b>	-Asteptare recuperare hematologica.  -Se va repeta examen MO in 10-14 zile

examen MO + **MRD1 (imunofenotipare MO +/- biologie moleculara)**

### Criteria de răspuns la tratament

- Remisiune completă cu MRD negativă = RC cu RQ-PCR 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
- Boală chimiofractara 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 hematologică (dupa RC cu MRD negativ/RC/RCi) = blasti medulari>5% sau aparitia unor blasti in SP sau boala extramedulara
- Recadere moleculară (dupa RC cu MRD negativ)=MRD pozitiv evaluat fie prin PCR sau IFT



## 6. Tratament post-inductie pentru pacientii <60 ani cu RC

### A. Prognostic favorabil (examen citogenetic sau molecular)

- HiDAC 3g/mp/12 ore pev 3 ore in zilele 1,2,3 (3-4 cicluri) +/- GO 3mg/m<sup>2</sup> in zilele 1 si 2 (LAM-CD33+)
- Citarabina 1g/mp/12 ore pev de 3 ore in zilele 1,2,3,4 + Daunorubicin 60mg/mp in ziua 1 (primul ciclu) sau zilele 1-2 (la al doilea ciclu) + GO 3mg/mp in zilele 1 si 2(LAM CD 33+)

### B. Prognostic intermediar (in functie de examenul cytogenetic si/sau molecular)

- HiDAC 1,5 – 3 g/mp la 12 ore Z1,2,3 (3-4 cicluri)
- HiDAC 1,5 – 3 g/mp la 12 ore Z1,2,3 (3-4 cicluri) + Midostaurin 50mg la 12 ore in zilele 8-21 x 4 cicluri
- Citarabina 1g/mp/12 ore pev de 3 ore in zilele 1,2,3,4 + Daunorubicin 60mg/mp in ziua 1 (primul ciclu) sau zilele 1-2 (la al doilea ciclu) + GO 3mg/mp in ziua 1 x 2 cicluri (LAM CD 33+)
- +/- **Allo-TMO de la donator inrudit/neinrudit/haplo**

### C. Prognostic nefavorabil (t-AML, examen citogenetic si/sau molecular)

- **Allo-TMO de la donator inrudit/neinrudit**
- HiDAC 1,5 – 3 g/mp la 12 ore Z1,3,5 sau 1,2,3 (cel putin 1 ciclu – in asteptarea gasirii donatorului de CSH) sau se pot administra pana la 3-4 cicluri
- HiDAC 1,5 – 3 g/mp la 12 ore Z1,2,3 (3-4 cicluri) + Midostaurin 50mg la 12 ore in zilele 8-21 x 4 cicluri
- Daunorubicin liposomala 29mg/mp si 65 mg/mp iv. perfuzie >90minute administrata in ziua 1 si 3 a ciclurilor de chimioterapie 1-2 ( indicata pacientilor cu therapy-related AML sau la pacientii cu LAM cu antecedente de SMD/CMML, secundar altor terapii)

#### a) **În caz de remisiune partial se consideră urmatoarele :**

- factor de prognostic nefavorabil
- tipizare HLA a pacientului si a fratilor/surorilor
- se poate repeta inductia I / IDAC 1.5 g/mp la 12 ore Z1,3, 5 / cura de reinductie tip MEC

#### b) **În caz de remisiune complete la finalul consolidarilor se începe monitorizarea bolii:**

- ulterior in primii 2 ani – analize la fiecare 1-3
- in urmatorii 3 ani – analize la fiecare 3-6 luni;
- examen medular in caz de FSP anormal sau pancitopenie

#### c) **În caz de recadere: tipizare HLA pacient**

- Recadere precoce (<12 luni): Chimioterapie de salvare si allo-TMO
- Recadere tardiva (>12 luni): Chimioterapie conform protocolului initial si allo-TMO
- se poate repeta inductia I / IDAC 1.5 g/mp la 12 ore Z1,3, 5 / cura de reinductie tip MEC / agenti hipometilanti

## 7. Inducția remisiunii complete la pacienții > 60 ani

### A. Pacienții > 60 ani considerați clinic fit pentru chimioterapie intensivă (ECOG: 0-1) încadrați în grupa de risc favorabil :

- '3+7' Citarabina 100-200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Idarubicina 12mg/mp pev 20min Z1-3 sau Daunorubicin 60-90mg/mp Z1-3 sau Mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> Z1-3
- Citarabina 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 + 1 singură doză de GO 3mg/mp administrate în Z1 / Z2/ Z3 /Z4 (3 doze ce pot fi administrate Z1, Z4, Z7- CD33+ )

### B. Pacienții > 60 ani considerați clinic fit pentru chimioterapie intensivă (ECOG 0-1) cu LAM cu FLT3-ITD sau FLT3-TKD :

- Citarabina 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 + Midostaurin 50mg la 12 ore în Z8-Z21

### C. Pacienții > 60 ani considerați clinic fit pentru chimioterapie intensivă (ECOG 0-1) încadrați în grupa de risc nefavorabil :

- Venetoclax într-o singură administrare pe zi : Z1 100mg, Z2 200mg, Z3 400mg până la 800mg/zi + Decitabina 20mg/mp iv Z1-5 la fiecare 28 de zile
- Venetoclax într-o singură administrare pe zi : Z1 100mg, Z2 200mg, Z3 400mg până la 800mg/zi + citarabina 20mg/mp sc. Z1-10 la fiecare 28 de zile
- Venetoclax într-o singură administrare pe zi : Z1 100mg, Z2 200mg, Z3 400mg până la 800mg/zi + Azacitadina 75mg/mp iv Z1-7 la fiecare 28 de zile
- Decitabina 20mg/mp iv Z1-5 la fiecare 28 de zile // Azacitadina 75mg/mp iv Z1-7 la fiecare 28 de zile
- Citarabina 200mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 + 1 singură doză de GO 3mg/mp administrate în Z1 / Z2/ Z3 /Z4 (3 doze ce pot fi administrate Z1, Z4, Z7- CD33+ )

### D. Pacienții > 60 ani considerați clinic unfit pentru chimioterapie intensivă (ECOG 2-4):

- Venetoclax într-o singură administrare pe zi : Z1 100mg, Z2 200mg, Z3 400mg până la 800mg/zi + Decitabina 20mg/mp iv Z1-5 la fiecare 28 de zile
- Venetoclax într-o singură administrare pe zi : Z1 100mg, Z2 200mg, Z3 400mg până la 800mg/zi + citarabina 20mg/mp sc. Z1-10 la fiecare 28 de zile
- Venetoclax într-o singură administrare pe zi : Z1 100mg, Z2 200mg, Z3 400mg până la 800mg/zi + Azacitadina 75mg/mp iv Z1-7 la fiecare 28 de zile
- Decitabina 20mg/mp iv Z1-5 la fiecare 28 de zile
- Azacitadina 75mg/mp iv Z1-7 la fiecare 28 de zile
- Citarabina 20mg/mp sc. Z1-10 la fiecare 28 de zile
- GO 6mg/mp administrate în Z1 și 3mg/mp în Z8 pentru LAM cu CD33+
- Tratament suportiv : transfuzii cu MER, Mtr, PPC, crioprecipitat, Hydreea, electroliti
- Ivosidenib ( LAM cu mutație IDH1)
- Enasidenib (LAM cu mutație IDH2)
- Decitabina + inhibitori de FLt3 ( LAM cu Flt3 )
- Citarabina 100mg/mp pev 24 ore Z1-7 + Daunorubicin 60mg/mp Z1-3 sau Idarubicin 12mg/mp + Midostaurin 50mg la 12 ore în Z8-Z21

Pacientii >60 ani considerati fit, cu status clinic bun, fara comorbiditati pot urma tratament cu doze usor adaptate conform recomandarilor pentru pacientii cu LAM <60 ani.

Pacientii >60 ani considerati unfit, cu numeroase comorbiditati pot primi tratament conform recomandarilor de mai sus, medicamentul avand indicatie pana la progresia bolii.

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

### A. Trial clinic

#### B. Pacient fara expunere anterioara la doze mari de Citarabina:

- Citarabina 3g/mp la 12 ore Z1-6 +/- Mitoxantrone 10mg/mp/zi Z7-9<sup>8</sup>
- asocierea cu Mitoxantrone a determinat rate mai mari de RC, dar OS si EFS sunt aceleasi
- 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 după consolidare cu doza mare de Citarabina, indicația ar fi de IDAC + antraciclina

#### C. FLAG-IDA:

- Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/zi IV pev 30min Z 2-6
- Citarabina 1500 -2000 mg/m<sup>2</sup>/zi IV pev 3h; 4h dupa fludarabina Z 2-6
- Idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup>/zi IV in Z 2-4 (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

#### D. MEC:

- Mitoxantrone 8mg/mp/zi Z1-5
- Etoposide 100mg/mp/zi Z1-5
- Citarabina 1g/mp/zi Z1-5

#### E. CLAG-M (cladribine, cytarabine, mitoxantrone, and filgrastim)

- Cladribine 5 mg/m<sup>2</sup> IV pev 2h Z1-5
- Citarabina 2 mg/m<sup>2</sup> IV pev 4h Z1-5 (se va incepe la 2 ore dupa terminarea pev cladibrina)
- Mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> IV Z1-3
- filgrastim 300 μg pentru 6 zile, va incepe cu 24 ore inainte de inceperea chimioterapiei

#### F. Regim de chimioterapie pe baza de Clofarabina : protocol CLARA; CIA [7]

- G-CSF (Z0-Z5)
- Citarabina 1g/mp x 5 zile
- Clofarabina 30mg/mp x 5 zile

*Regim de chimioterapie pe baza de Clofarabina: Clofarabina +/- Citarabina + G-CSF +/- Idarubicin*

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

- Idarubicin 6mg/mp/zi Z1-3
- Citarabina 750mg/mp Z1-5

**G. Regim pe baza de 'dose-escalated Mitoxantron'**

- G-CSF (Z0-Z5)
- Cladribina iv 5mg/mp (Z1-Z5)
- Citarabina 2g/mp/zi (Z1-Z5)
- Mitoxantron : 12/14/16/18 mg/mp/zi (Z1-Z3)

**H. Agenti hipometilanti**

- 5-Azacitidina 75mg/mp/zi Z1-7 la fiecare 28 zile
- Decitabina 20mg/mp/zi Z1-5 la fiecare 28 zile

**I. Terapii tinite molecular :**

- pentru LAM cu FLT3- ITD/ TKD: - Gilteritinib
- agenti hipometilanti cu Sorafenib
- pentru LAM cu IDH2 : Enasidenib
- pentru LAM cu IDH1: Ivosidenib
- pentru LAM cu CD33: Gentuzumab ozogamicin

**J. Venetoclax + HMA/ LDAC**

**K. 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

**9. 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/mm<sup>3</sup>, hiperproteinorahie și 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.
- Dacă există formațiuni intracerebrale (examen CT/RMN) ar fi recomandate biopsia acestora
  - opțiune I: radioterapia (nu concomitent cu HIDAC sau IT)
  - opțiune II: HiDAC +Dexametazona (pentru a reduce PIC)

**10. Terapia Suportivă pe parcursul chimioterapiei pentru LAM**

**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 în

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
  - Facilitati de 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](http://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 SUPTIVĂ

- 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 x 10<sup>9</sup>/ 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

Efect emetic moderat	Efect emetic scazut
Citarabina >1g/mp	Mitoxantrone
Doxorubicina	Etoposide
Idarubicina	Citarabina <1g/mp
<b>Atitudine terapeutică</b>	<b>Atitudine terapeutică</b>
-antagonisti receptor 5-HT3	antagonisti receptor 5-HT3
-aprepitant	metoclopramide

- 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 in 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 ↑ ca<sub>v</sub> )
- tratamentul durerii
- profilaxia sângerărilor menstruale (contraceptive orale/ ag.progestationali/ DMPA-depomedroxiprogesterone acetate i.m.); consult ginecologic.

## Chimioterapia și funcția renală

- Afectarea renală poate duce la tulburări în eliminarea și metabolismul anumitor chimioterapice rezultând în creșterea toxicității sistemice
- Estimarea GFR pentru ajustarea dozelor (table – dosage adjustment for cytotoxics in renal impairment, The North London Cancer Network, January 2009)

The BNF (Edition 59) states (from Chronic kidney disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral (March 2006):

Degree of Impairment	eGFR mL/min/1.73m <sup>2</sup> (GFR = eGFR x BSA/1.73)
Normal	More than 90 (with other evidence of kidney damage)
Mild	60–89 (with other evidence of kidney damage)
Moderate	30–59
Severe	15–29
Established renal failure	Less than 15

### Factori de risc pentru nefrotoxicitate

- Depletia intravasculară – pierdere externă sau sechestrare (ascită, edeme). Cel mai frecvent factor în potentarea nefrotoxicității chimioterapiei.
- Utilizarea concomitentă a altor medicamente nefrotice (aminoglicozide, AINS) sau substanța de contrast
- Obstrucție de tract urinar secundară unor mase (adenopatii)
- Boala renală intrinsecă

#### A. Trioxid de arsenic:

- Afectarea funcției renale- creșterea toxicității
- Nu sunt date FDA pentru reducerea dozei în funcție de Cl creatininei
- Arsenicul este depozitat în ficat, inimă, rinichi, plămâni, păr, unghii
- Se reduc dozele când Cl creatinina < 30 ml/min

#### B. ATRA

- 60% excretat în urină, 30% în materii fecale
- Informații limitate
- În caz de afectare renală – reducerea dozei la 25mg/mp

#### C. Antraciclinele:

- Sunt eliminate 90% biliar și 10% urinar
- Totuși daunorubicina – scădere cu 50% a dozei în caz de creatinina > 3 mg/dl (BC Cancer Agency)
- Epirubicina – ajustarea dozei la cei cu creatinina > 5 mg/dl (BC Cancer Agency)
- Doxorubicina : metabolizată în special în ficat. Nu necesită reducerea dozei, în general. În schimb în afectarea renală severă – decizie clinică
- Idarubicina:

Creatinina	Doza administrată
<1.13 mg/dl	100%
(1.13; 2 mg/dl)	50%
>2 mg/dl	Decizia clinicianului

- Mitoxantrone: nu necesită reducerea dozei

#### D. Hydroxiurea

- Excretata in principal urinar
- Usor dializabila

Ajustare doza in functie de Clcreatinina<sup>11</sup>

Cl creatinina	Doza administrata
10-50 ml/min	50% din doza calculata
<10 ml/min	20% din doza calculata
Hemodializa	Doza se administreaza dupa sedinta de hemodializa

#### E. Citarabina

- citarabine 100-200 mg/mp: Nu necesita ajustari <sup>11</sup>
- Kintzel, 1995 (high-dose cytarabine 1-3 g/m<sup>2</sup>):

Cl creatinina	Doza administrata
46-60 mL/min	60% din doza calculata
31-45 mL/min	50% din doza calculata
<30 mL/min	Se recomanda folosirea altui citostatic

- Monitorizare atenta a functiei renale in timpul tratamentului cu HiDAC, deoarece aparitia unei disfunctii renale creste riscul de toxicitate cerebeloasa

#### F. Etoposide

- FDA recomanda urmatoarele ajustari de doze

Cl creatinina	Doza administrata
>50 ml/min	Nu necesita ajustari
15-50 ml/min	75% din doza calculata
<15 ml/min	Nu sunt date

## 11. 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 autotranplant în prima remisiune completă



## INDICATIA DE ALLOTRANSPLANT ÎN LEUCEMIA ACUTA MIELOIDA <sup>[9]</sup>

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,

### 12. 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-PCR / RQ-PCR, digital PCR, tehnologii de secvențiere next-generation. Prin metoda RQ-PCR (PCR cantitativ) următoarele mutații genetice : NPM1, CBFβ-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 mentionat 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 urmarirea răspunsului.

Studiile au aratat ca post-inductie (cu scopul de a face o reinductie precoce/ de a verifica chimiosensibilitatea clonei) markerii moleculari pentru care MRD are impact semnificativ asupra supravietuirii sunt: **WT1 (supraexpresia), NMP1, CBF $\beta$ -MYH11, RUNX1-RUNX1T1, dar nu si PML-RAR $\alpha$** .

In leucemii acute ce implica RUNX1 sau CBF $\beta$  (core binding factor) – raspunsul este mult mai lent, cu disparitia progresiva a transcriptului in 12-24 luni in medie.

**Nivelul MRD pre-allogrefa:** este predictiv pentru supravietuirea fara recadere (*Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia* Wing Leung,1,2 Ching-Hon Pui,2-4 Elaine Coustan-Smith,3 Jie Yang,5 Deqing Pei,5 Kwan Gan,1 Ashok Srinivasan,1,2 Christine Hartford,1 Brandon M. Triplett,1,2 Mari Dallas,1,2 Asha Pillai,1,2 David Shook,1,2 Jeffrey E. Rubnitz,2,3 John T. Sandlund,2,3 Sima Jeha,2,3 Hiroto Inaba,2,3 Raul C. Ribeiro,2,3 Rupert Handgretinger,2,3 Joseph H. Laver,1,2 and). Permite identificarea unui grup de pacienti cu risc mare de recadere post-alloTMO.

**In viitor:** scopul ar fi identificarea celulei initiatore/ detectia clonei leucemice dar si a subclonelor cu ajutorul unor tehnici de secventiere de inalta performanta.

Pentru pacientii cu transcript/mutatie prezenta monitorizarea se va face utilizand metoda RT- PCR/ RQ-PCR :

#### **CBF-MYH11 (inv16)**

- monitorizarea se face din SP prima data la sfarsitul curei de consolidare I (MRD1) si ulterior pretransplant (MRD2) sau la sfarsitul celor 3 cure de consolidare/initierii monitorizarii bolii timp de 2 ani.
- monitorizarea din sange periferic prin RQ-PCR, in functie de nr de copii descrise poate anunta o posibila recadere a bolii : < 10 copii/10<sup>5</sup>– continua monitorizarea  
> 10 copii/10<sup>5</sup>– se va efectua MO
- monitorizarea in perioada de urmarire de cel putin 2 ani se face la fiecare 3 luni din SP

#### **NPM1**

- un indicator prognostic important, monitorizarea lui se va face dupa C I (MRD1) , un MRD negativ anunta o evolutie favorabila a bolii, MRD + inseamna sanse de 80% de recadere

#### **FLT3-ITD**

- MRD (1) imediat dupa cura de C I din MO
- Nu se recomanda monitorizarea moleculara a mutatiei FLT3-ITD deoarece aceasta nu este o mutatie stabila, avand un grad crescut de dezvoltare a unor subclone ca umare a gradului crescut de a castiga rezistenta la medicamente
- in ajutorul monitorizarii acestui grup de pacienti FLT3 poz vine metoda NGS
- MRD negativ in cazul acestei mutatii nu aduce informatii semnificative prognostice avand in vedere ca 25% din cazurile pozitive la diagnostic recad

#### **c-Kit**

#### **ASXL1, DNMT3A, TET2, NRAS, KRAS**

- pot persista mai mult inclusiv dupa cura de C I sau in caz de RC morfologica, insa prezenta lor nu este inca metoda standardizată de monitorizare a bolii
- nu au monitorizare standardizată

#### **AML1-ETO/ RUNX1-Runx1T1**

- MRD (1) imediat dupa cura de C I din MO
- MRD (2) la incheierea consolidarilor/ anterior initierii monitorizarii de cel putin 2 ani, perioada in care se va recolta la fiecare 3 luni din sange periferic

- monitorizarea din sange periferic prin PCR, in functie de nr de copii descrise poate anunta o posibila recadere a bolii : < 100 copii/10<sup>5</sup>- continua monitorizarea  
> 500 copii/10<sup>5</sup>- se va efectua MO

### WT1

- nu ar trebui deocamdata folosit ca marker de monitorizare MRD avand in vedere specificitatea si sensibilitatea redusa, poate fi utilizat ca marker de prognostic cand nu exista alta mutatie/metoda flow cytometrie
- indicatia de monitorizare este dupa imediat inductie MRD (1)

### IDH1, IDH2

- MRD (1) imediat dupa inductie

## 13. Moleculele noi:

- **Gentuzumab ozogamicin\*\***: aprobat de FDA si EMA pentru tratamentul LAM cu CD 33+ la diagnostic sau la recadere. Medicamentul nu are aprobare in Romania, la acest moment.
- **Venetoclax\***: medicamentul este aprobat de EMA, FDA si in Romania pentru tratamentul LLC; Nu are aprobare in LAM la acest moment desi exista numeroase studii care ii sustin eficienta.
- **Midostaurin**: aprobat de FDA, EMA si in Romania pentru tratamentul LAM cu FLT3 de la diagnostic.
- **Gilteritinib\*\***: aprobat de FDA, EMA pentru tratamentul LAM-FLT3 la recadere. Medicamentul nu are la acest moment aprobare in Romania.
- **Sorafenib\***: aprobat in alte tipuri de neoplazii de EMA si in Romania. Exista numeroase studii care ii sustin eficacitatea in LAM-FLT3 de la diagnostic, la recadere, ca mentinere post allogrefa.
- **Clofarabina\***: medicamentul are aprobare in Romania in LAL-B, la acest moment. Medicament aprobat de FDA si EMA.
- **Daunorubicina liposomala\*\***: medicamentul nu are la acest moment aprobare in Romania; este aprobat de FDA si EMA pentru LAM ce asociaza modificari mielodisplazice sau pentru cele care vin dupa un SMD sau sunt secundare tratamentului cytostatic pentru un alt tip de cancer.
- **Ivosidenib\*\***: pentru LAM-IDH1 refractare/recazute, medicament aprobat de FDA, fara aprobarea EMA la acest moment
- **Enasidenib\*\***: pentru LAM-IDH2 refractare/recazute, medicament aprobat de FDA, fara aprobarea EMA la acest moment

### Atenție:

- *medicamentele marcate cu \* sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru această indicație.*
- *medicamentele marcate cu \*\* nu sunt aprobate în România.*

## Bibliografie

1. Hartmut Dohner, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Buchner, Herve Dombret, Benjamin L. Ebert, Pierre Fenau, 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 Dellasala, 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
13. Elihu H. Estey, Division of Hematology, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management
14. *GRAALL-2014: MULTICENTER TRIAL FOR THE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL) IN YOUNGER ADULTS (18-59 YEARS) “Etude GRALL*
15. *BLOOD* March 22 2018 *Volume 131, Issue 12*
16. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party
17. *Hematology Advisor* March 14, 2019
18. *Updated Acute Promyelocytic Leukemia Treatment Guidelines From the European LeukemiaNet*
19. *Blood*. 2019 Apr 11; 133(15): 1630–1643.
20. *Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet*
21. *BLOOD* OCTOBER 4, 2012
22. *Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial*
23. <https://www.youtube.com/watch?v=dWbLMHt-t7Q>