

LEUCEMIA ACUTĂ PROMIELOCITARĂ

1. Introducere

- Leucemia acută promielocitară este o patologie rară, caracterizată prin prezența translocăției t(15;17)(q22;q12), ce determină fuziunea genei PML de pe cromozomul 15 la receptorul alfa al acidului retinoic (RARA) de pe cromozomul 17. Conform clasificării FAB este denumită LAM3, iar în clasificarea WHO este inclusă în categoria leucemiilor acute cu anomalii genetice recurente – “LAM cu t(15;17)(q22;q12)(PML-RARA) și variantele”.
- Incidența LAP depinde de vârstă: este foarte rară la copii <10 ani, atinge un platou la adulți, iar după vârsta de 60 ani descrește ca frecvență ^[1].
- Tratamentul unui pacient cu LAP depinde atât de asocierea de agenți de diferențiere și chimioterapie standard, dar mai ales de tratamentul suportiv ce implică cunoașterea fiziopatologiei acestei boli, cât și cunoașterea complicațiilor agenților de diferențiere ^[1].
- LAP reprezintă o urgență medicală, suspiciunea unui astfel de diagnostic impune începerea cât mai rapidă a tratamentului cu ATRA cu **monitorizarea atentă** a sindromului de diferențiere și a coagulopatiei de consum. Tulburările de coagulare sunt cauza majoră de mortalitate inițială. Ulterior, dacă suspiciune de LAP este înfirmată (examen FISH/biologie moleculară), se oprește ATRA, se continuă tratamentul de inducție pentru leucemia acută mieloidă.

2. Metode de diagnostic

- Hemograma +formula leucocitară+ frotiu de sânge periferic (majoritatea pacienților se prezintă cu pancitopenie); coagulare cu profil de CID (frecvent există tulburări de coagulare de tipul coagulării diseminate intravasculare, hiperfibrinoliză) ; biochimie cu evaluarea funcției hepatice/renale/LDH, ionograma ; markeri de inflamație (CRP/ procalcitonina) și markeri virali;
- Examen medular (colorații May – Grumwald - Giemsa, mieloperoxidaza);
- Biopsie osteomedulară – în cazul în care aspiratul medular este alb, iar în sângele periferic nu sunt suficiente celule pentru a susține un diagnostic morfologic și molecular;
- Imunofenotipare: CD33/CD117/CD13 intens pozitivi; expresia de HLA-DR/CD11a/CD14 absentă;
- Confirmarea genetică este obligatorie – de preferat din aspiratul medular – prin următoarele metode: examen FISH [t(15;17)(q22;q11-12)], cariotip medular, RT-PCR calitativ (gold standard în confirmarea diagnosticului de LAP; oferă informații despre izoforma de PML/RARA – utilă în monitorizarea BMR) ^[1].
- Evaluarea funcției cardiace (ecografie cardiacă/ECG) înainte de începerea tratamentului;
- Evaluări imagistice: radiografie pulmonară, ecografie abdominală, CT cerebral/RMN cerebral (suspiciune clinică de hemoragie/tromboză).

3. Clasificarea prognostică în funcție de numărul de leucocite

- Pentru că studiile au demonstrat că prognosticul pacientului cu **risc intermediar și risc scăzut** este același, cele două subcategorii sunt reunite într-una singură (scorul Sanz)^[2]:
 - Risc scăzut (LAP non-high risk) - Leucocite <10.000/mm³;
 - Risc înalt - Leucocite >10.000/mm³.

4. Atitudine terapeutică

- Se recomandă ca tratamentul pacientului cu leucemie acută să fie realizat într-un centru care tratează cel puțin 5 pacienți/an cu chimioterapie intensivă . Tratamentul optim al unui pacient cu leucemie acută promielocitară depinde de accesul rapid la metodele de diagnostic, dar și de existența și accesul imediat la tratament cu Acid All - Trans- Retinoic (ATRA), cât și de accesul la substituție cu produși de sânge ^[1].

- Tratamentul trebuie să fie realizat în centre specializate, cu personal calificat, proceduri standardizate. Următoarele medicamente sunt utilizate în inducție și se folosesc de obicei în combinație: ATRA, antraciclină, ATO.
- Tratamentul LAP a fost revoluționat de introducerea a 2 medicamente esențiale: ATRA și recent ATO, care au transformat managementul acestei patologii într-un succes terapeutic [3].
- Cel mai utilizat regim de inducție este asocierea ATRA+Idarubicin, care deși are o rată ridicată de vindecare, este asociat frecvent cu toxicitate hematologică severă și apariția la proximitate 2% din pacienți a neoplaziilor mieloid secundare[1],[2],[4],[6]. ATRA determină diferențierea promielocitelor anormale către neutrofile mature. În unele cazuri accelerarea diferențierii determină o creștere bruscă a leucocitelor și astfel poate să apară „sindromul de ATRA” asociat cu o mortalitate ridicată [3].
- *Trioxidul de Arsenic* (ATO) este aprobat în Europa (recent și în România) pentru LAP refractară/recădere, dar și în tratamentul de primă linie pentru LAP non-high risk[9], cu rata de remisiune și supraviețuire similare ATRA+chimioterapie, dar cu reducerea semnificativă a toxicității hematologice [4]. Două studii importante *APL0406* și *UK AML17* au demonstrat că tratamentul ATO+ATRA este cel puțin la fel de eficient ca ATRA+chimioterapie la pacienții LAP non-high risk, iar mortalitatea inițială a fost aproape absentă în brațul ATO+ATRA [4],[5].

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.*

4a. LAP risc scăzut/intermediar

<u>Leucemia acută promielocitară low-risk (L<10.000/mmc)</u>	
<u>Opțiunea nr.1</u>	<u>Opțiunea nr.2</u>
<u>Inducție: ATRA+ATO</u>	<u>Inducție: ATRA+Idarubicin</u>
<u>Consolidare: ATRA+ATO x4</u>	<u>Consolidare x3</u> <u>1.ATRA+Idarubicin</u> <u>2.ATRA+Mitoxatrone</u> <u>3.ATRA+Idarubicin</u>
<u>Mentținere: Dacă PCR negativ la sfârșitul consolidărilor nu se recomandă mentținere</u>	<u>Mentținere : Purinethol +Metotrexat+ATRA</u> <u>(dacă PCR negativ înainte de mentținere)</u>

ATRA + Trioxid de Arsenic

Inducția

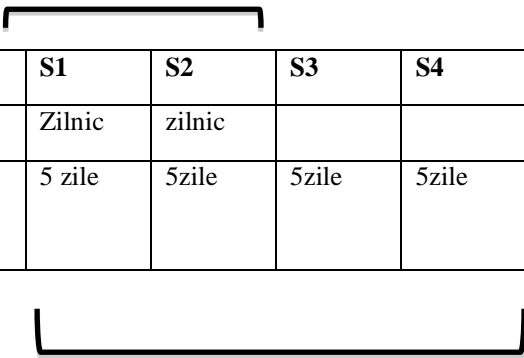
- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) –maxim 60 zile³
- Trioxid de Arsenic 0.15 mg/kg/zi (pev 2 ore în 250ml SF)
- Prednison 0.5mg-1mg/kg (10 zile sau L<10.000/mmc)

Până la remisiunea morfologică completă
Prima evaluare morfologică nu mai devreme de 4-6 săptămâni

Consolidarea (recuperare hematologică completă)

- Trioxid de Arsenic 0.15 mg/kg- 5 zile/săptămână timp de 4 săptămâni, ulterior pauza 4 săptămâni (în total 4 cicluri)
- ATRA 45mg/mp/zi timp de 2 săptămâni, la fiecare 4 săptămâni - în total 7 cicluri

1 ciclu ATRA



	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
ATRA 45 mg/mp/zi	Zilnic	zilnic			zilnic	zilnic		
Trioxid de Arsenic 0.15mg/kg/zi, 5 zile	5 zile	5zile	5zile	5zile				

**1 ciclu
Trioxid de
Arsenic**

ATRA + Idarubicina[2],[6], [7]

Inducția:

- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) până la remisiune morfologică completă (maxim 60 zile);
- Idarubicina 12mg/mp/zi Z 2, 4, 6, 8.

Consolidarea (recuperare hematologică completă):

- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) Z1-15 +Idarubicina 5 mg/mp/zi Z1-4 (1 ciclu);
- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) Z1-15 + Mitoxantrone 10mg/mp/zi Z1-5 (1 ciclu);
- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) Z1-15 + Idarubicina 12 mg/mp/zi Z1 (1 ciclu).

4b. RISC ÎNALT (leucocite > 10 000/mmc):

- Pentru pacienții care prezintă/ dezvoltă hiperleucocitoza (> 10 000/mmc) se recomandă profilaxia sindromului de diferențiere cu Dexametazona 2.5 mg/mp la 12 ore, 15 zile.

Inducția [2],[6],[7]:

- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) până la remisiunea morfologică completă;
- Idarubicina 12mg/mp/zi Z 1, 3, 5, 7;
- Dexametazona 2.5 mg/mp/la 12 ore, 15 zile.

Consolidarea (recuperare hematologică completă și controlul LCR):

- ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 + Idarubicin 5mg/mp/zi Z1-4 + Citarabină pev 6 ore 1g/mp/zi Z1-4 (1 ciclu);
- ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 + Mitoxantrone 10mg/mp/zi Z1-5 (1 ciclu);
- ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 + Idarubicin 12 mg/mp/zi Z1+ Citarabină 150mg/mp/8 ore sc Z1-4 (1ciclu).

Inducție: ATRA+Idarubicin
Consolidare x3
1.ATRA+Idarubicin+Citarabina
2.ATRA+Mitoxantrone
3.ATRA+Idarubicin +Citarabina
Menținere : Purinethol +Metotrexat+ATRA
(dacă PCR negativ înainte de menținere)

5. Evaluarea răspunsului

Evaluarea hematologică a răspunsului	Remisiune completă (RC): <5% blaști fără promielocite atipice N>1000 Trombocite>100.000/mmc
	Remisiune completă fără recuperare hematologică (RCi): <5% blaști fără promielocite atipice N<1000 Trombocite<100.000/mmc
	Fără răspuns: >5% blaști și promielocite atipice la sfârșitul inducției (Z60)
Evaluarea moleculară	Remisiune completă moleculară: Absența transcriptului PML-RARA prin RT-PCR din aspiratul medular
	Fără răspuns molecular: Prezența PML-RARA la sfârșitul consolidărilor. Trebuie verificată în 2 probe din aspiratul medular la interval de 2 săptămâni
	Recădere moleculară: Prezența PML-RARA în proba recoltată la orice moment după ce a fost nedetectabil. Trebuie verificată în 2 probe din aspiratul medular la interval de 2 săptămâni

5a. Evaluare Post - inducție:

- Teoretic toți pacienții cu PML-RARA intră în remisiune completă morfologică la sfârșitul inducției [1];
- Prima evaluare morfologică nu trebuie să fie făcută mai devreme de 4-6 săptămâni, în general la 40-50 zile;
- Examenul citogenetic devine de obicei negativ post-inducție;
- Biologia moleculară nu are nici o valoare imediat după inducție, însă rezultatul acestei investigații, după consolidare, poate fi factor predictiv pentru recădere [1].

5b. Evaluare Post-consolidare – Monitorizarea moleculară a BMR

- Prima verificare a remisiunii moleculare ar trebui efectuată la sfârșitul consolidărilor (qRT-PCR aspirat medular). Dacă qRT-PCR din măduvă este pozitiv, se va repeta peste 2 săptămâni. Este acceptat ca un pacient pozitiv la 2 determinări succesive va recădea morfologic dacă nu face tratament [1];
- Verificările ulterioare pot fi făcute prin qRT-PCR din SP, deși e mai sensibil pentru recădere qRT-PCR din aspirat medular;
- qRT-PCR (Real Time PCR) Mo/SP la fiecare 3 luni timp de 2 ani.

6. MENȚINERE (2 ani)

- se începe la o lună de la recuperarea hematologică post-consolidare

- **ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 la fiecare 3 luni.** Pe parcursul tratamentului cu ATRA se vor întrerupe Metotrexatul și 6-Mercaptopurina.
- **Methotrexat 15 mg/mp/zi** (o data pe săptămână, se va administra într-o singură priză dimineața, înainte de micul dejun)
- **6-Mercaptopurina 50mg/mp/zi** (într-o singură administrare în timpul sau după masă)
- ajustare în funcție de toxicitatea hematologică/hepatică

Leucocite >3500/mmc	100% din doza
Leucocite 2500-3500/mmc	Se reduce doza cu 50%
Leucocite <2500/mmc	Nu se administrează, se reincepe la creșterea numărului de leucocite cu 50% din doza, care se poate crește progresiv în funcție de toleranță

- Dacă bilirubina > 2.9 mg/dl – se va opri administrarea de metotrexat și purinethol până la scăderea bilirubinei la 1.16mg/dl, cand se va relua tratamentul cu jumătate din doza anterioară, care se poate crește treptat la doza terapeutică (în interval de 10 zile)
- Dacă AST/ALT > 2 x LSN – se va opri tratamentul cu metotrexat. Se va relua cu 50% din doza anterioara, care se poate crește treptat la 100%

7. LAP recădere [8]

- Majoritatea recăderilor apar în primii 3 ani după terminarea consolidărilor. Recăderea moleculară trebuie să fie confirmată de o a doua proba recoltată la distanță de 2-4 săptămâni
- ATO cea mai bună opțiune în caz de recădere , rata de RC este de aproape 80% după 2 cicluri de ATO[1], [6]. In general se asociază ATRA, ATO și/sau chimioterapie. Nu există recomandări clare privind ulterior consolidarea remisiunii complete, prin autotransplant sau transplant allogenic de CSP [1]

A. Fără expunere anterioara la trioxid de arsenic sau recădere >6 luni de la expunerea anterioară

- ATRA 45mg/mp (în două prize)
 - Trioxid de arsenic 0.15mg/kg
- Până la remisiunea morfologică complete și recuperare hematologică

B. Recădere precoce (<6 luni) după ATRA și Trioxid de Arsenic (fără expunere la antraciclina) – se recomandă un regim de tratament care sa includă antraciclina

- ATRA 45mg/mp (în două prize)
 - Trioxid de Arsenic 0.15 mg/kg
 - Idarubicin 12 mg/mp ©
- Până la remisiunea morfologică completă și recuperare hematologică

ajustarea dozelor de Idarubicina în funcție de vârstă ⁴

Vârstă	Doza de Idarubicina
<60 ani	12 mg/mp
61-70 ani	9 mg/mp

>70 ani	6 mg/mp
---------	---------

C. Recădere precoce (<6 luni) după expunerea anterioară la Trioxid de Arsenic/ antraciclină

- Trioxid de Arsenic 0.15mg/kg +/- ATRA 45mg/mp +/- gemtuzumab ozogamicin** până la remisiune morfologică completă și recuperare hematologică
- Pentru pacienții neeligibili pentru procedura de transplant, și care au recăzut doar molecular, există dovezi ca tratamentul cu gemtuzumab ozogamicin** (anticorp monoclonal anti-CD33) induce o rată mare de remisiune moleculară, chiar și în monoterapie [1].
- În ceea ce privește recăderea extramedulară, SNC este cel mai frecvent loc de recădere de boală, pe de altă parte cel puțin 10% din recăderile hematologice sunt însoțite de determinare în SNC
- Nu există un standard în tratamentul recăderii în SNC, dar aplicații săptămânale IT triple până la normalizarea LCR, ulterior aplicații intratecale ca tratament de consolidare +/- radioterapie craniospinală. Trebuie să fie însoțit de tratament sistemic.

Post-Obținere Remisiune Completă II:

- profilaxia SNC (metotrexat sau citarabină)

PCR PML-RARalfa	Negativ	Pozitiv
Candidat pentru transplant	Auto-TCSH	Allo-TCSH
Neeligibil pentru transplant	Consolidare cu Trioxid de Arsenic (6 cicluri)	Trial clinic

1. INTERACȚIUNI ATRA-ALTE MEDICAMENTE [3]

Interacțiuni majore	-Fluconazol -Itraconazol -Voriconazol/azoli -Acid tranexamic -Minociclina -Tetraciclina	Risc de pseudotumor cerebri (cefalee, vărsături, tulburări de vedere, fotosensibilitate, acufene) -asocierea cu azoli: hipercalcemie, insuficiență renală
Interacțiuni moderate	-Ciprofloxacină -Claritromicina -Deferasirox -Atazanavir/tenofovir -Emend/Indinavir -Moxifloxacin	

9. COMPLICATII ÎN PERIOADA DE INDUCȚIE ȘI TRATAMENTUL SUPORTIV [1],[3]

- Neutropenia și managementul neutropeniei febrile
- Disfuncție renală
- Toxicitate acută la trioxidul de arsenic: convulsii, slăbiciune musculară, confuzie, modificări ECG (prelungirea intervalului QT – risc de aritmii ventriculare/torsada vârfurilor). 15% dintre pacienți care sunt tratați cu ATO pot dezvolta hipopotasemii și hiperglicemie [1]

- Leucocitoză:
 - De la diagnostic – nu are indicație de leucafereză, deoarece poate exacerba coagulopatia și este asociată cu o mortalitate ridicată la inducție. Abordarea potrivită constă în asocierea de ATRA, chimioterapie și corticoterapie.
 - Dacă apare pe parcursul inducției – prevenția/tratamentul SD și dacă e cazul tratament citoreductor cu Hydrea
- Sindromul de hipervitaminoza A: xeroderma, uscăciunea gurii, cheilită, rash, edeme, greață
- Tromboze arteriale sau venoase: în prima lună de tratament
- Sindromul de diferențiere (simptomatologia este precedată de creșterea leucocitelor)
 - Etiologia și fiziopatologia sunt incomplet explicate – eliberarea de citokine vasoactive ce determină “capillary leak”
 - Apare de obicei în primele 21 zile
 - Febra (53-74%) neexplicată
 - Dispnee, însoțită de semne de supraîncărcare lichidiană (edeme periferice, pleurezie, lichid pericardic) – 59-95%
 - Cardiovascular: Hipotensiune – 12-39%, Insuficiență cardiacă
 - Respirator: Hemoragie pulmonară, Infiltrate pulmonare
 - Renal: Insuficiență renală
 - Creșterea în greutate >5 kg
 - Dacă există ≥ 4 simptome - SD formă severă
2-3 simptome - SD formă moderată
 - Atunci când WBC>5.000/mm³ – există studii care recomandă profilaxia
 - SD cu Dexametazonă 2.5mg/12 ore , 15 zile

Simptome SD

-febra	-tendința la desaturare
-L>10 000/mm ³	-semne de supraîncărcare lichidiană
-dispnee	-creșterea în greutate>5 kg

Monitorizare și Profilaxia

- monitorizare atentă a bilanțului lichidian, a statusului pulmonar
- Se inițiază Dexametazona 10mg la 12 ore pentru 3-5 zile cu scăderea progresivă timp de 2 săptămâni, la primul semn de afectare respiratorie
- Interrupere ATRA în caz de hipoxemie

Coagularea intravasculară diseminată:

- Hemoragia intracerebrală și pulmonară sunt cele mai întâlnite complicații [1]
- Tratament substitutiv cu Mtr/PPC/Crioprecipitat pentru a menține numărul de trombocite>30 000/mm³ până la corecția coagulopatiei, INR<1.5 și fibrinogen>100 mg/dl
- Monitorizare Hemogramă și coagulare cel puțin o dată pe zi [1]

- Tratatamentul cu ATRA se pare că îmbunătățește semnele biologice de coagulopatie, diminuând astfel riscul de hemoragie severă
- PPC conține atât factori pro-coagulanți cât și anticoagulanți, 10-15 ml/kg/zi
- Crioprecipitatul are o concentrație mai mare de factor VIII și fibrinogen. Se administrează de obicei la 6 ore doza 10ml/kg

Bibliografie

1. Miguel A. Sanz,¹ David Grimwade,² Martin S. Tallman,³ Bob Lowenberg,⁴ Pierre Fenaux,⁵ Elihu H. Estey,⁶ Tomoki Naoe,⁷ Eva Lengfelder,⁸ Thomas Buchner,⁹ Hartmut Döhner,¹⁰ Alan K. Burnett,¹¹ and Francesco Lo-Coco, Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, (*Blood*. 2009;113:1875-1891
2. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, Paoloni F, Fioritoni G, Ferrara F, Specchia G, Cimino G, Diverio D, Borlenghi E, Martinelli G, Di Raimondo F, Di Bona E, Fazi P, Peta A, Bosi A, Carella AM, Fabbiano F, Pogliani EM, Petti MC, Amadori S, Mandelli F; Italian GIMEMA Cooperative Group. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*. 2010 Oct 8;116(17):3171-9. Epub 2010 Jul 19
3. GERMAN INTERGROUP RECOMMENDATIONS ON THE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (APL) – 2015
4. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, Morgan YG, Lok J, Grech A, Jones G, Khwaja A, Friis L, McMullin MF, Hunter A, Clark RE, Grimwade D; UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1295-305. Epub 2015 Sep 14
5. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, Ferrara F, Divona M, Albano F, Efficace F, Fazi P, Sborgia M, Di Bona E, Breccia M, Borlenghi E, Cairoli R, Rambaldi A, Melillo L, La Nasa G, Fiedler W, Brossart P, Hertenstein B, Salih HR, Wattad M, Lübbert M, Brandts CH, Hänel M, Röllig C, Schmitz N, Link H, Frairia C, Pogliani EM, Fozza C, D'Arco AM, Di Renzo N, Cortelezzi A, Fabbiano F, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Amadori S, Mandelli F, Ehninger G, Schlenk RF, Lo-Coco F. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):605-612. Epub 2016 Oct 31
6. Fey MF¹, Buske C; ESMO Guidelines Working Group: Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi138-43.
7. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, de Lisa E, Brunet S, Rubio V, Ribera JM, Rivas C, Krsnik I, Bergua J, González J, Díaz-Mediavilla J, Rojas R, Manso F, Ossenkuppele G, González JD, Lowenberg B; PETHEMA and HOVON Groups. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010 Jun 24;115(25):5137-46. Epub 2010 Apr 14
8. NCCN Guidelines versiunea 2018
9. Miguel A. Sanz¹, Pierre Fenaux, Martin S. Tallman, Elihu H. Estey, Bob Löwenberg, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Hartmut Döhner, Alan K. Burnett, Sai-Juan Chen, Vikram Mathews, Harry Iland, Eduardo Rego, Hagop Kantarjian, Lionel Adès, Giuseppe Avvisati, Pau Montesinos, Uwe Platzbecker, Farhad Ravandi, Nigel H. Russell, and Francesco Lo-Coco. Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Recommendations from an Expert Panel of the European LeukemiaNet, *Blood*, february 25, 2019