

Ghid de tratament în leucemia acută mieloidă

Elaborat de Grupul de Lucru pentru Leucemii Acute
din cadrul Centrului de Hematologie și Transplant Medular
al Institutului Clinic Fundeni

Cuprins

I. Evaluare pre-tratament	5
II. Clasificarea LAM în funcție de numărul de blaști de la diagnostic și mutațiile decelate (Clasificarea Consensului Internațional 2022).....	9
III. Tratament pre-inducție – opțiuni	11
IV. Inducția remisiunii complete la pacienții considerați eligibili pentru atitudine terapeutică intensivă	12
V. Tratamentul post-inducție la pacienții considerați potriviți pentru chimioterapia intensivă (chimioterapia de consolidare a răspunsului complet).....	16
VI. Evaluarea post-inducție și stabilirea indicației de transplant medular	18
VII. Criterii de răspuns la tratament	19
VIII. Tratamentul de primă linie la pacienții considerați ineligibili pentru chimioterapia intensivă	20
IX. Boala chimiorezistentă/recădere	22
X. Afectarea SNC.....	25
XI. Terapia suportivă pe parcursul chimioterapiei pentru LAM.....	26
XII. Locul transplantului la pacientul cu LAM.....	30
XIII. Urmărirea răspunsului la tratament.....	31
XIV. Tratamentul de menținere	35
XV. Moleculele noi și situația lor în România	36
Bibliografie	37

I. Evaluare pre-tratament

- Antecedente patologice: istoric de alte boli hematologice sau alte neoplazii, comorbidități 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).

Scor ECOG

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 în pat
4	Dependent total de persoanele din jur

Analiza comorbidităților pacientului (scorul HCT-CI)

Comorbidități	HCT-CI definiție	Scor
Sistem respirator afectare moderată	Dispnee la activități ușoare și/sau DLCO și/sau FEV1 66–80%	2
Sistem respirator afectare severă	Dispnee în repaus și/sau DLCO și/sau FEV1 < 65% sau necesar de oxigen	3
Aritmii	Fibrilație sau flutter atrial Boala de nod sinusal Aritmii ventriculare	1
Cardiac	Coronaropatii Insuficiență cardiacă congestivă Infarct miocardic FEVS≤50%	1
Valvulopatii	Toate cu excepția prolapsului de valvă mitrală	3

Afectare hepatică ușoară	Hepatită cronică Bilirubină (> N; 1,5 N) AST/ALT (> N; 2,5 N)	1
Afectare hepatică moderată-severă	Ciroză hepatică Bilirubină > 1,5 x N AST/ALT > 2,5 x N	3
Ulcer gastric	Ce necesită tratament	2
Boli inflamatorii intestinale	Boala Crohn, RCUH	1
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 Z0	1
Reumatologic	SLE, PAR, polimiozită, polimialgie reumatică	2
Afectare renală moderat-severă	Creatinină > 2 mg/dl Dializă Transplant renal	2
Cancere	Istoric de cancere solide	3

Evaluarea inițială a pacienților nou diagnosticați cu diagnosticul de leucemie acută mieloidă ar trebui să se concentreze asupra criteriilor ce l-ar putea încadra pe pacient în categoria FIT/UNFIT. Se are astfel în vedere capacitatea pacientului de a tolera chimioterapia standard.

Printre cei mai puternici factori predictori pentru stabilirea mortalității legate de inducția standard sunt următorii parametrii:

- scorul de performanță ECOG (> 3)
- vârsta > 75 ani
- prezența afectării cardiace, renale, respiratorii, hepatice sau psihiatrice

Riscul de deces precoce al pacienților vârstnici cu leucemie acută mieloidă folosind inducția standard poate fi calculat folosind alți șapte parametrii clinici:

- măsurarea temperaturii
- vârsta pacientului
- specificitatea patologiei – *de novo* sau leucemie secundară?
- nivelul hemoglobinei
- numărul de trombocite
- nivelul fibrinogenului
- concentrația serică a lactatdehidrogenazei

Investigații paraclinice

- Hemograma + formula leucocitară, frotiu de sânge periferic, examen medular +/- biopsie osteome-dulară atunci când nu se poate efectua aspirat medular.
- Biochimie: funcția renală, hepatică, ionogramă (sodiu, potasiu, fosfor, calciu), albumină, proteine totale, acid uric, LDH, glucoză.
- Coagulare: PT, APTT, fibrinogen, d-dimeri, PDF, TMF, AT III, proteina C și proteina S.
- Serologie virală: hepatită B, hepatită C, HIV, CMV, HSV, HTLV.
- Acces venos central: cateter venos central, cameră implantabilă de chimioterapie, cateter venos Hick-mann, pick-line.
- Consult stomatologic – cu scopul de a evalua posibile 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, puncție lombară (PL) pentru identificarea celulelor anormale în LCR. De obicei, PL nu se poate efectua din cauza trombocitopeniei severe, 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/părinților/copiilor încă de la diagnostic.
- Imunofenotipare aspirat medular / sânge periferic. Expresia unor markeri celulari de suprafață sau citoplasmatici:

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 (glycophorin 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 pozitivă 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

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

- Examen de biologie moleculară: testarea prin tehnici de biologie moleculară ar trebui să includă cât mai multe verificări ale următoarelor clase de mutații, testarea cât mai multor gene în mai multe momente-cheie și cu mai multe scopuri:

- la diagnostic
- în dinamică
- la recădere
- cu scop prognostic sau ca țintă terapeutică

- Există 3 mari clase de mutații:

- Clasa I: mutații cu rol celular în supraviețuirea și proliferarea celulară (FLT3, AML1-ETO)
- Clasa II: mutații cu rol în diferențierea hematopoietică (CBF, CEBPA)
- Clasa 0/III: mutațiile punctiforme (IDH1, IDH2, DNMT3A)

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.

II. Clasificarea LAM în funcție de numărul de blaști de la diagnostic și mutațiile decelate (Clasificarea Consensului Internațional 2022)

- Leucemia acută mieloidă cu t(8;21) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu eozinofilie și inv16 sau t(16;16) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemia acută promielocitară cu PML-RAR alfa cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu t(9;11) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu t(6;9) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu inv(3) sau t(3;3) sau GATA1 sau MECOM(EVI1) cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu alte rearanjamente MECOM cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu t(9;22), BCR-ABL cu $\geq 20\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu mutația NPM1 cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută mieloidă cu alte translocatii cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută cu mutație CEBPA cu $\geq 10\%$ blaști
- Leucemie acută cu prezența TP53 cu 10–19% blaști
- Leucemie acută cu mielodisplazie asociată cu $\geq 19\text{--}20\%$ blaști și cu mutații în ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 sau ZRSR2
 - Leucemie acută mieloidă cu modificări citogenetice – definite prin detectarea unui cariotip complex del(5q)/t(5q)/add(5q), 27/del(7q), 18, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), 217/add(17p) sau del(17p), del(20q) și/sau idic(X)(q13) anormalitate clonală
- Sarcom mieloid
- Leucemii acute cu mutații/predispoziții *germline* cu sau fără alte afectări de organe (GATA2, SAMD9, Anemia Fanconi, Sindromul Shwachman-Diamond, discheratoza congenitală)
- LAM neclasificate (clasificarea morfologică FAB, WHO – NOS) $\geq 20\%$ blaști
 1. LAM cu diferențiere minimă (corespunzând tipului FAB M0)
 2. LAM fără maturare (corespunzând M1)
 3. LAM cu maturare (corespunzând M2)
 4. LAM mielo-monocitică (corespunzând M4)
 5. LAM monocitică (corespunzând M5)
 6. Eritroleucemie pură (M6)
 7. Leucemie acută megacarioblastică (M7)

Clasificarea genetică/moleculară prognostică ELN (European Leukemia Net)

Risc favorabil
t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1
Inv(16) (p13.1q22) sau t(16;16) (p13.1; q22); CBFbeta-MYH11
Mutație în NPM1 cu absența FLT3-ITD
Mutația bialelică sau monoalelică <i>in-frame</i> în regiunea bZIP a genei CEBPA
Risc intermediar
Mutație în NPM1 cu FLT3-ITD
<i>wild type</i> NPM1 cu FLT3-ITD
t(9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
Orice anomalie citogenetică neîncadrată în clasele de risc favorabil sau nefavorabil
Risc nefavorabil
t(6;9) (p23;q34.1); DEK-NUP214
Inv(3) (q21.3q26.2) sau t(3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1)
-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
t(8;16) (p11; p13)/KAT6A-CREBBP
Mutație RUNX1
Mutație în ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, RSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2
Mutație în 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 3 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.

III. Tratament pre-inducție – opțiuni

Citoreducția se poate face prin 2 metode:

- **chimioterapie** (Hydrea/chimioterapia de inducție a remisiunii complete)
- **leucafereză** (în caz de leucostază cerebrală/pulmonară și leucocitoză greu responsivă la tratamentul citoreductor)

Dintre cele două, **chimioterapia este asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii.**

Citoreducția prin chimioterapie ar trebui inițiată cât mai repede după confirmarea diagnosticului.

Citoreducția prin chimioterapie nu ar trebui deloc temporizată și nici amânată în favoarea leucaferezei. La nevoie, este recomandat ca cele două proceduri să se facă în paralel.

Se preferă în acest moment chimioterapia și multe studii au arătat că, deși leucafereza ar avea un efect mai rapid ca procedură, ea se asociază cu riscuri, iar burdenul tumoral medular nu este încetinit prin această procedură, astfel că ulterior celulele vor fi iar mobilizate în periferie.

Profilaxia sindromului de liză tumorală

- Hidratare 2–3 litri/m²/24 ore cu menținerea diurezei > 2 litri/24 ore.
- Allopurinol 100 mg/m²/la 8 ore (maximum 800 mg/zi); se va iniția cu 24–48 ore înainte de începerea chimioterapiei de inducție și se va continua 3–7 zile după normalizarea acidului uric/LDH.

Alcalinizarea urinei nu este neapărat necesară – s-a demonstrat că efecte similare se obțin doar cu hidratare cu ser fiziologic. De asemenea, alcalinizarea poate favoriza depunerea complexelor de fosfat de calciu în organe vitale (ex. rinichi, inimă) pe fondul hiperfosfatemiei.

Simptome ale leucostazei în funcție de organul afectat

Plămâni	dispnee, hipoxie, hemoragie alveolară, insuficiență respiratorie
SNC	somnolență, sindrom confuzional, cefalee, vertij, delir, comă, deficite neurologice
Sistemul ocular	tulburări de vedere, hemoragie retiniană
Sistemul auditiv	tinitus
Cord + sistemul circulator	ischemie miocardică, tromboză venoasă, priapism

IV. Inducția remisiunii complete la pacienții considerați eligibili pentru atitudine terapeutică intensivă

Scopul tratamentului de inducție este de a obține remisiunea completă prin reducerea masei tumorale și restabilirea hematopoiezei normale.

Înainte de a începe tratamentul, este necesar a se stabili dacă pacientul este candidat pentru chimioterapie intensivă, dar și a se evalua riscul de mortalitate legată de tratament (TRM), în special la pacienții vârstnici (> 65 ani).

Standardul de aur: Citarabină + Antraciclină, din 1982. 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 beneficiază de asocierea dintre chimioterapie intensivă și **midostaurin**.

Gemtuzumab ozogamicin (GO) este un anticorp monoclonal anti CD33 conjugat cu un agent citotoxic – calicheamicină, indicat în asociere cu chimioterapia în cazul pacienților nou diagnosticați cu LAM CD33+ (EFS mai mare la pacienții încadrați în grupa de risc citogenetic favorabil și intermediar conform studiului ALFA 0701).

CPX-351 = Vyxeos – complex liposomal Citarabină–Daunorubicină – este indicat la pacienții cu LAM *de novo* cu elemente de mielodisplazie asociate și la pacienții cu LAM – *therapy related* (t-AML).

La pacienții cu boala hiperproliferativă sau la cei care pot fi tratați în siguranță cu Hydreea pentru citoreducție poate fi fezabil să se aștepte rezultatul examenului citogenetic și de biologie moleculară înainte de a începe tratamentul **dacă** aceste rezultate pot influența alegerea unui anumit tip de tratament.

Toți pacienții care nu obțin remisiune completă după 2 inducții trebuie considerați pacienți cu risc nefavorabil independent de citogenetică și biologie moleculară.

A. Pacienți cu LAM din grupa de risc favorabil

- Conform clasificării WHO și ICC, mutația NPM1 este recunoscută ca mutație definitorie pentru LAM. Însă asocierea între NPM1 și anomalii citogenetice nefavorabile încadrează pacientul în grupa de risc nefavorabil (ELN2022). **În grupa de risc favorabil, conform NCCN, sunt încadrați pacienții care prezintă: CBFb-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, NPM1-mutated/ FLT3 wild, bZIP CEBPA.**

- Beneficiu asocierii GO la terapia standard pentru pacienții diagnosticați cu LAM CBF / LAM RUNX1T1 și posibil cei cu risc intermediar nou diagnosticați, prin îmbunătățirea supraviețuirii globale la 6 ani de la 20,7% la 75,5% (ESMO 2020).

- GO este aprobat la doza de 3 mg/m² (maximum 5 mg) Z1, 4, 7 din inducție și Z1 din consolidare în combinație cu Daunorubicină și Citarabină. Totuși, se pare că **o singură doză de GO în inducție este eficientă (ELN2022).**

• Din cauza riscului de sindrom de obstrucție sinusoidală hepatică, se recomandă un interval de 2 luni între ultima doză de GO și condiționarea pentru allotransplant (ESMO 2020).

• „3+7” + **GO (de preferat)**: Citarabină 200 mg/m²/zi Z1–7, Daunorubicină 60 mg/m²/zi Z1–3, Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m²/doză (maximum 5 mg) Z1, 4, 7* (LAM CBF pozitiv și/sau blaști CD33 pozitivi).

• „3+7” + **GO**: Citarabină 200 mg/m²/zi Z1–7, Idarubicină 12 mg/m²/zi Z1–3, Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m²/doză (maximum 5 mg) Z1, 4, 7** (LAM CBF pozitiv și/sau blaști CD33 pozitivi).

A doua inducție (dacă este necesară) fără GO, Daunorubicină 35 mg/m² Z 1, 2 + Citarabină 1 g/m² la 12 ore, Z1-3.

• **Protocol „3+7”**: Citarabină 100–200 mg/m² pev 24 ore Z1–7 + Idarubicină 12 mg/m² pev 20 min Z1–3 sau Daunorubicină 60–90 mg/m² Z1–3 sau **Mitoxantronă 12 mg/m² Z1–3 (pentru pacienții > 60 ani) (1–2 inducții**).**

• **FLAG-IDA +/- Gentuzumab ozogamicin**: Fludarabină 30 mg/m² în Zilele 2–6 + HiDAC 2 g/m² pev de > 4 ore la 4 ore post Fludarabină în Zilele 2–6 + Idarubicină 8 mg/m² iv în Zilele 4–6 + G-CSF sc în Zilele 1–7 + o singură doză de **Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m²** (precauție la pacienții > 60 ani; **GO nu este aprobat în această combinație).**

B. Pacienți cu LAM din grupa de risc intermediar

• **LAM cu FLT3-ITD sau FLT3-TKD**: Citarabină 200 mg/m² pev 24 ore Z1–7 + Daunorubicină 60 mg/m² Z1–3 sau Idarubicină 12 mg/m²/zi în Zilele 1–3 + **Midostaurin 50 mg la 12 ore în Z8–Z21 (1–2 cicluri)**

• **LAM cu anomalii genetice/moleculare ce nu se încadrează în grupa de risc favorabil/advers; LAM cu t(9;11)**

Standard „3+7” (de preferat): Citarabină 100–200 mg/m² pev 24 ore Z1–7 + Daunorubicină 60 mg/m² Z1–3 sau Idarubicină 12 mg/m²/zi în Zilele 1–3 (1–2 cicluri) sau **Mitoxantronă 12 mg/m² x 3 zile (pentru pacienții > 60 ani).**

FLAG-IDA +/- Gentuzumab ozogamicin: Fludarabină 30 mg/m² în Zilele 2–6 + HiDAC 2 g/m² pev de > 4 ore la 4 ore post Fludarabină în Zilele 2–6 + Idarubicină 8 mg/m² iv în Zilele 4–6 + G-CSF sc în Zilele 1–7 + o singură doză de Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m² (GO nu este aprobat în această asociere).

FLAG-IDA +/- Venetoclax: Fludarabină 30 mg/m² în Zilele 2–6 + HiDAC 1,5 g/m² pev de > 4 ore – perfuzie administrată la 4 ore post Fludarabină + Idarubicină 8 mg/m² în Zilele 4–6 + G-CSF sc zilnic între Zilele 1–7 + Venetoclax 400 mg/zi în Zilele 1–14 (**Venetoclaxul nu este aprobat în această asociere).**

„3+7” + GO: Citarabină 200 mg/m²/zi Z1–7, Daunorubicină 60 mg/m²/zi Z1–3, Gemtuzumab ozogamicin 3 mg/m²/doză (maximum 5 mg) Z1, 4, 7****a (LAM CBF pozitiv și/sau blaști CD33 pozitivi).

* ESMO 2020 / ELN2022 recomandă între 1 și 3 doze de GO; frecvent, este administrat într-o singură zi.

** ESMO 2020 / ELN2022 recomandă între 1 și 3 doze de GO; frecvent, este administrat într-o singură zi.

*** A doua inducție dacă blaștii sunt între 5 și 25% cu reducerea cu peste 50%, indiferent de aspectul hemogramei (ESMO 2020).

**** ESMO 2020 / ELN2022 recomandă între 1 și 3 doze de GO; frecvent, este administrat într-o singură zi.

C. Pacienți cu LAM din grupa de risc nefavorabil

- **LAM risc nefavorabil cu sau fără mutație în TP53 sau cu deleție 17p**

Citarabină 100–200 mg/m² pev 24 ore Z1–7 + Daunorubicină 60 mg/m² Z1–3 sau Idarubicină 12 mg/m²/zi în Zilele 1–3

Citarabină 100–200mg/mp pev 24 ore Z1–7 + **Mitoxantronă (pentru pacienții > 60 ani)**

FLAG-IDA +/- Venetoclax: Fludarabină 30 mg/m² în Zilele 2–6 + HiDAC 1,5 g/m² pev de > 4 ore – perfuzie administrată la 4 ore post Fludarabină + Idarubicină 8 mg/m² în Zilele 4–6 + G-CSF sc zilnic între zilele 1–7 + Venetoclax 400 mg/zi în Zilele 1–14 (Venetoclax nu e aprobat în această asociere).

HiDAC + Idarubicină sau Daunorubicină + Etoposide: 2 g/m² la 12 ore Citarabină x 6 zile + Daunorubicină 50 mg/m² Zilele 1–3 sau Ida 12 mg/m² Zilele 1–3 + Etoposide 50 mg/m² Zilele 1–5 (pentru pacienții < 45 ani).

Decitabină (Zilele 1–5) + Venetoclax: în România, Decitabina este aprobată în schema de 5 zile; Decitabină 20 mg/m² iv. x 5 zile consecutive la fiecare 28 zile + Venetoclax 100 mg în Ziua 1, 200 mg în Ziua 2, 400 mg în Ziua 3 și va continua cu această doză (ciclul pentru 28 de zile).

Azacitidină (Zilele 1–7) + Venetoclax: Azacitidină 75 mg/m² x 7 zile consecutive la fiecare 28 zile + Venetoclax 100 mg în Ziua 1, 200 mg în Ziua 2, 400 mg în Ziua 3 și va continua cu această doză.

Azacitidină sau Decitabină – monoterapie: Azacitidină 75 mg/m² sc sau iv în Zilele 1–7 sau 1–5 și 8, 9 la fiecare 28 de zile; Decitabină 20 mg/m² iv în Zilele 1–5 la fiecare 28 de zile.

Doze mici de Citarabină sc. + Venetoclax: doze mici de Citarabină 20 mg/m² sc în Zilele 1–20 la fiecare 28 de zile + Venetoclax 100 mg/Ziua 1, Venetoclax 200 mg/Ziua 2, Venetoclax 400 mg/Ziua 3, Venetoclax 600 mg/Ziua 4 și ulterior va rămâne cu doza de 600 mg/zi (**off label Venetoclaxul nu este aprobat în această combinație**).

- **LAM therapy related, LAM cu antecedente de SMD/LMMC; modificări citogenetice de SMD LAM cu modificări cauzate de mielodisplaziei (AML -MRC).**

Citarabină 100–200 mg/m² pev 24 ore Z1–7 + Idarubicină 12 mg/m² sau Daunorubicină 60–90 mg/m² Z1–3.

CPX-351 – formula liposomală a Citarabinei (nu este disponibilă/aprobată în România în momentul elaborării acestui ghid) 100 mg/m² și Daunorubicină 44 mg/m² administrată în Zilele 1, 3, 5 x 1 ciclu.

Decitabină (Zilele 1–5) + Venetoclax: în România, Decitabina este aprobată în schema de 5 zile; Decitabină 20 mg/m² iv. x 5 zile consecutive la fiecare 28 zile + Venetoclax 100 mg în Ziua 1, 200 mg în Ziua 2, 400 mg în Ziua 3 și va continua cu această doză.

Azacitidină + Venetoclax

Azacitidină sau Decitabină – monoterapie: Azacitidină 75 mg/m² sc sau iv în Zilele 1–7 sau 1–5 și 8, 9 la fiecare 28 de zile; Decitabină 20 mg/m² iv în Zilele 1–5 la fiecare 28 de zile.

Doze mici de Citarabină sc. + Venetoclax: doze mici de Citarabină 20 mg/m² sc în Zilele 1–20 la fiecare 28 de zile + Venetoclax 100 mg/Ziua 1, Venetoclax 200 mg/Ziua 2, Venetoclax 400 mg/Ziua 3, Venetoclax 600 mg/Ziua 4 și ulterior va rămâne cu doza de 600 mg/zi (*off label*).

V. Tratamentul post-inducție la pacienții considerați potriviți pentru chimioterapia intensivă (chimioterapia de consolidare a răspunsului complet)

A. Pacienți din grupa de risc favorabil

- **HiDAC:** HiDAC 1,5–3 g/m² pev > 3 ore la fiecare 12 ore în Zilele 1, 3 și 5 sau în Zilele 1, 2, 3 x 3–4 cicluri.
- **DAC 500–1.000 mg/m²/12 ore pev 3 ore în Zilele 1, 2, 3* sau 1, 3, 5** (pentru pacienții > 60 ani) x 3–4 cicluri.
- **IDAC 1.000–1.500 mg/m²/12 ore pev 3 ore în Zilele 1, 2, 3** sau Zilele 1, 3, 5 x 3–4 cicluri.**
- **Standard 3+7 (Daunorubicină sau Idarubicină):** Standard 100–200 mg/m² pev continuă x 5–7 zile + Daunorubicină 60–90 mg/m² x 3 zile / Ida 12 mg/m² x 3 zile – **pentru pacienții > 60 ani.**
- **Citarabină 1 g/m² la 12 ore pev 3 ore Zilele 1, 2, 3, 4 + Daunorubicină 60 mg/m² Ziua 1 (Ciclul 1) sau Zilele 1–2 (Ciclul 2) + GO 3 mg/m² Ziua 1 x 2 cicluri (LAM CD33+).**

B. Pacienți din grupa de risc intermediar

- **Allotransplant medular de la donator înrudit/neînrudit/haplo.**
- **IDAC/ HiDAC 1–3 g/m² la 12 ore în Z1, Z2, Z3 (x 2–4 cicluri) sau în Z1, Z3, Z5 (0,5–1 g la pacienți > 60 ani).**
- **IDAC/ HiDAC 1–2 g/m² la 12 ore Z1, Z2, Z3 (3–4 cicluri) + Midostaurin 50 mg la 12 ore în Zilele 8–21 x 2–4 cicluri (pentru pacienții cu LAM și FLT3).**
- **Citarabină 1 g/m²/12 ore pev de 3 ore în Zilele 1–4 + Daunorubicină 60 mg/m² în Ziua 1 (primul ciclu) sau Zilele 1–2 (la al doilea ciclu) + GO 3 mg/m² în Ziua 1 x 2 cicluri (LAM CD 33+).**

În cazul pacienților care din anumite motive nu se încadrează în grupul pacienților cu indicație de transplant medular se va continua după consolidări cu tratamentul de menținere cu Midostaurină 50 mg x 2/zi Z 1–28 ale fiecărui ciclu lunar timp de 1 an.

* Administrarea consecutivă Z1, 2, 3 a terapiei de consolidare comparativ cu protocolul în zile alternative Z1, Z3, Z5 este asociată cu o recuperare hematologică mai rapidă (ELN2022).

** Dozele mari de Citarabină (3 g/m²) sunt asociate cu toxicitate mai mare și nu îmbunătățesc supraviețuirea (ELN2022).

În cazul pacienților care din anumite motive nu vor merge către procedura de allotransplant în RC1 se poate continua tratarea prin inițierea tratamentului de menținere cu Onureg (Azacitidină p.o.) 300 mg/zilnic x 14 zile, urmată de o perioadă de pauză de 14 zile în ciclul de tratament de 28 de zile.

Tratamentul cu Onureg se administrează până la toxicitate inacceptabilă sau până la progresia bolii.

C. Pacienți din grupa de risc nefavorabil

- Se preferă efectuarea cât mai rapidă a procedurii de transplant medular de la donator înrudit/neînrudit/haplo.

- HiDAC 1,5–3 g/m² la 12 ore Z1, Z3, Z5 sau Z1, Z2, Z3 (cel puțin 1 ciclu – în așteptarea găsirii donatorului de CSH) sau se pot administra până la 3–4 cicluri – **risc mare de recădere în timpul consolidărilor!**

- IDAC 500–1.000 mg/m² la 12 ore Zilele 1–3 sau Z1, Z3, Z5 la pacienți > 60 ani.

- Continuare regim intensitate redusă Azacitidină/Decitabină + Venetoclax.

- CPX-351 formula liposomală a Citarabinei 65 mg/m² și Daunorubicinei 29 mg/m² în Zilele 1 și 3 timp de 1–2 cicluri (**indicată pacienților cu *therapy-related* AML sau la pacienții cu LAM cu antecedente de SMD/LMMC, secundar altor terapii**) – se va folosi de preferat dacă a fost folosită această opțiune terapeutică și în inducție. Acest medicament nu este disponibil/aprobat în acest moment în România.

VI. Evaluarea post-inducție și stabilirea indicației de transplant medular

Evaluarea răspunsului la tratamentul de inducție se va realiza prin aspirat medular efectuând evaluare morfologică. Verificarea poate fi făcută oricând începând cu Ziua 14 până în Ziua 21 din momentul inițierii curei de inducție (din Ziua 1 de tratament).

Rezultat examen MO Z14–21	Decizie terapeutică orientativă
Măduvă normo/hipercelulară cu boală reziduală importantă	Propunere pentru allo-TMO de la donator înrudit/neînrudit/haplotransplant Chimioterapie de salvare (vezi capitol LAM R/R)
Măduvă cu celularitate redusă și cu număr scăzut de blaști (< 5–10%)	Dacă există nesiguranță în răspuns, se poate efectua o biopsie de os peste ~5–7 zile; decizia terapeutică se va lua în funcție de rezultat.
Hipoplazie medulară (celularitate < 10–20%)	Așteptare recuperare hematologică. Se va repeta examenul MO în 10–14 zile.

Z21–Z28–Z35: examen MO + MRD1 (imunofenotipare / biologie moleculară pentru NPM1 și CBF)

Terapia de menținere (vezi și Capitolul XIV)

• Pacienți cu risc intermediar sau advers

- care au primit chimioterapie intensivă și a căror boală este în RC
- care au primit sau nu au primit consolidare
- nu este în plan allogrefa



- Terapie de menținere cu Azacitidină orală până la progresie sau toxicitate inacceptabilă (de preferat ≥ 55 ani)
- Terapie de menținere cu agent hipometilant (Azacitidină/Decitabină) până la progresie sau toxicitate inacceptabilă (*off label*)

• Pacienți post-allotransplant, în RC și istoric FLT3 ITD



- Terapie de menținere cu inhibitori FLT3: Sorafenib (*off label*); Gilteritinib (aprobat ca menținere post-transplant numai pentru pacienții care au primit Gilteritinib și înainte de transplant)

Niciunul dintre scenariile de mai sus nu este aplicabil → NU se recomandă tratamentul de menținere.

VII. Criterii de răspuns la tratament

- **Remisiune completă cu MRD negativă** = RC cu RQ-PCR negativă pentru anumiți markeri moleculari (NPM1, CBF) sau IFT negativă ($< 0,1\%$ sau $< 10^{-3}$).
- **Remisiune completă** = blaști măduva osoasă $< 5\%$, PNN $> 1.000/\text{mm}^3$, Tr $> 100.000/\text{mm}^3$, absența determinărilor extramedulare, absența blaștilor circulanți sau a blaștilor cu corpi Auer.
- **Remisiune completă morfologică fără recuperare hematologică** = criteriile pentru RC, cu excepția PNN $< 1.000/\text{mm}^3$ sau Tr $< 100.000/\text{mm}^3$.
- **Remisiune parțială** = scăderea procentului de blaști din măduva osoasă cu $> 50\%$ față de evaluarea pre-tratament și blaști (5–25%) în măduva osoasă cu recuperarea hemogramei; **nu are semnificație în practica clinică** (se utilizează numai în trialuri).
- **Boală chimiorefractară primară** = fără RC sau RCi după 2 inducții (se exclud pacienții decedați în perioada de aplazie sau de o cauză nedeterminată); în cazul pacientului care nu a răspuns la prima cură de inducție se recomandă cure ce conțin doze mari de Citarabină.
- **Recădere hematologică** (după RC cu MRD negativ/RC/RCi) = blaști medulari $> 5\%$ sau apariția unor blaști în SP sau boala extramedulară.
- **Recădere moleculară** (după RC cu MRD negativ) = MRD pozitiv evaluat prin PCR sau IFT.

VIII. Tratamentul de primă linie la pacienții considerați ineligibili pentru chimioterapia intensivă

Pacienți cu AML fără mutații țintă

- **Decitabină (Zilele 1–5) + Venetoclax:** în România, Decitabina este aprobată în schema de 5 zile; Decitabină 20 mg/m² iv. x 5 zile consecutive la fiecare 28 zile + Venetoclax 100 mg în Ziua 1, 200 mg în Ziua 2, 400 mg în Ziua 3 și se va continua cu această doză.
- **Azacitidină (Zilele 1–7) + Venetoclax:** Azacitidină 75 mg/m² x 7 zile consecutive la fiecare 28 zile + Venetoclax 100 mg în Ziua 1, 200 mg în Ziua 2, 400 mg în Ziua 3 și se va continua cu această doză.
- **Azacitidină sau Decitabină – monoterapie:** Azacitidină 75 mg/m² sc sau iv în Zilele 1–7 sau Zilele 1–5 și 8, 9 la fiecare 28 de zile; Decitabină 20 mg/m² iv în Zilele 1–5 la fiecare 28 de zile.
- **Doze mici de Citarabină sc. + Venetoclax:** Doze mici de Citarabină 20 mg/m² sc în Zilele 1–20 la fiecare 28 de zile + Venetoclax 100 mg/Ziua 1, Venetoclax 200 mg/Ziua 2, Venetoclax 400 mg/Ziua 3, Venetoclax 600 mg/Ziua 4 și ulterior se va rămâne cu doza de 600 mg/zi (*off label*).
- **Glasdegib + doze mici de Citarabină:** 100 mg/zilnic de Glasdegib în Zilele 1–28 + doze mici de Citarabină 20 mg sc x 2/zi timp de 10 zile la fiecare 28 de zile.
- **Gentuzumab ozogamicin** (pentru pacienții cu CD33+): medicamentul nu este aprobat în acest *setting* în România; 6 mg/m² iv. În ziua 1 și ulterior 3 mg/m² în Ziua 8 (*off label*).
- **Doze mici de Citarabină:** 20 mg/m² sc în Zilele 1–10 la fiecare 28 de zile.
- **Tratament suportiv (transfuzii, Hydreea).**

Pacienți cu mutații în IDH1 și IDH2

(inhibitorii de IDH nu sunt în acest moment aprobați în România)

- **Azacitidină + Venetoclax**
- **Decitabină + Venetoclax**
- **Azacitidină + Ivosidenib:** Azacitidină 75 mg/m² sc sau iv timp de 7 zile consecutive sau Zilele 1–5 și 8, 9 + Ivosidenib 500 mg/zi în Zilele 1–28 la fiecare 28 de zile.
- **Azacitidină + Enasidenib:** Azacitidină 75 mg/m² sc sau iv timp de 7 zile consecutive sau Zilele 1–5 și 8, 9 + Enasidenib 100 mg/zi în Zilele 1–28 la fiecare 28 de zile.
- **Ivosidenib:** 500 mg/zi în Zilele 1–28 la fiecare 28 de zile.
- **Enasidenib:** 100 mg/zi în Zilele 1–28 la fiecare 28 de zile.
- **Agente hipometilante:** Azacitidină, Decitabină.
- **Doze mici de Citarabină + Venetoclax.**

Pacienți cu mutație în FLT3

- **Azacitidină/Decitabină + Sorafenib** (*off label*).
- **Sorafenib**: 400 mg per os zilnic în Zilele 1–28 la fiecare 28 de zile (*off label*).
- **Gilteritinib + Azacitidină**: Gilteritinib 120 mg/zi în Zilele 1–28 + Azacitidină 75 mg/m² sc sau iv. în Zilele 1–7 la fiecare 28 de zile (*off label*, Gilteritinibul nu este aprobat în această combinație).
- **Azacitidină/Decitabină + Venetoclax**.
- **Doze mici de Citarabină + Venetoclax**.

- Tratamentul cu Venetoclax se poate face în spital sau prin monitorizare atentă în ambulatoriu.
- Se doresc leucocite < 25.000, hidratare, Milurit.
- Se va monitoriza atent SDR liza tumorală.

Va continua Venetoclax p.o. cu monitorizarea hemogramei zilnic și asigurarea suportului transfuzional. Profilaxia neutropeniei prin utilizarea antifungicelor (cu utilizarea dozelor reduse de Venetoclax în combinație cu azoli).

Aspirat medular

Ziua 21 – fără semne morfologice d^ΔLAM pe aspiratul medular (< 5% blaști)

- Stop Venetoclax.
- Se poate începe G-CSF dacă există neutropenie severă.
- Se va aștepta 2–4 săptămâni până la recuperarea hematologică pentru inițierea următorului ciclu (Ne > 500/mm³; Tr > 50.000/mm³).
- Se va lua în calcul reducerea zilelor de tratament cu Venetoclax de la 28 la 7–21 de zile sau se poate reduce doza de agent hipometilant cu 33–50% din doză.

Ziua 21 – fără răspuns pe aspiratul medular

- Start Ciclul 2 de Venetoclax și agent hipometilant din Ziua 29 **fără a amâna!**
- Se va administra Venetoclax pentru 21 de zile.
- Se va reevalua răspunsul medular la tratament în perioada Z21–Z28.
- În caz de boală persistentă: se vor lua în calcul alte protocoale de tratament, trial clinic dacă există disponibilitate sau, dacă pacientul are beneficiu clinic/hematologic, se poate continua tratamentul.
- În caz de răspuns la tratament: se va continua conform recomandărilor de răspuns la tratament.

IX. Boala chimiorezistentă/recădere

Orice terapie trebuie să fie punte spre allotransplant de celule stem hematopoietice dacă pacientul este eligibil pentru procedură.

Și trial clinic!

Pacient fără expunere anterioară la doze mari de Citarabină

- Citarabină 3 g/m² la 12 ore în Zilele 1–6 +/- Mitoxantronă 10 mg/m² în Zilele 7–9 (asocierea cu Mitoxantronă a determinat rate mai mari de RC, dar OS și EFS sunt aceleași).
- IDAC +/- Antraciclina.
- Citarabină 1.000–1.500 mg/m² pev 3 ore la 12 ore în Zilele 1–3 (pacienții cu vârsta > 60 ani: 500–1.000 mg/m²) +/- Antraciclina (Daunorubicină 45–60 mg/m²/zi în Zilele 1–3, Idarubicină 8–10 mg/m²/zi în Zilele 3–5, Mitoxantronă 8–10 mg/m²/zi în Zilele 1–3) sau:
 - Citarabină 1.000–1.500 mg/m²/zi pev 3 ore în Zilele 1–5 sau în Zilele 1–6 (vârsta > 60 ani: 500–1.000 mg/m²) +/- Antraciclina (Daunorubicină 45–60 mg/m²/zi în Zilele 1–3; Idarubicină 8–10 mg/m²/zi în Zilele 3–5, Mitoxantronă 8–10 mg/m² în Zilele 1–3).

FLAG-IDA

- Fludarabină 30 mg/m²/zi IV pev 30 min în Zilele 2–6.
- Citarabină 2.000 mg/m²/zi IV pev 3h, 4h după tratamentul cu Fludarabină în Zilele 2–6.
- Idarubicină 10 mg/m²/zi IV în Zilele 2–4 (ar putea fi înlocuită de Mitoxantronă 10 mg/m²/zi în Zilele 2–4 sau Amsacrină 100 mg/m²/zi în Zilele 2–4).
- Filgrastim (Neupogen) 5 µg/kg/zi sc în Zilele 1–5, dar se poate administra și începând cu Z+1 post-chi-mioterapie până recuperarea neutrofilelor.

Regimuri de chimioterapie pe baza de Clofarabină

- Protocol CLARA: G-CSF (în Zilele 0–5) + Citarabină 1 g/m² x 5 zile + Clofarabină 30 mg/m² x ??? zile.
- Clofarabină 22,5 mg/m² în Zilele 1–5 + Idarubicină 6 mg/m² în Zilele 1–3 + Citarabină 750 mg/m² în Zilele 1–5.

Regimuri pe baza de Mitoxantronă

- *Dose escalation* Mitoxantronă: G-CSF în Zilele 0–5 + Cladribină iv 5 mg/m² în Zilele 1–5 + Citarabină 2 g/m²/zi în Zilele 1–5 + Mitoxantronă doar în Zilele 12, 14, 16, 18, ??? mg/m²/zi (Z1–Z3).

- MEC: Mitoxantronă 8 mg/m² în Zilele 1–5 + Etoposid 100 mg/m² în Zilele 1–5 + Citarabină 1 g/m² în Zilele 1–5.
- CLAG-M: Cladribină 5 mg/m² iv pev 2h în Zilele 1–5 + Citarabină 2 mg/m² iv pev 4h în Zilele 1–5 (se va începe la 2 ore după terminarea pev cu Cladribină) + Mitoxantronă 10 mg/m² în Zilele 1–3 + Filgrastim 300 µg pentru 6 zile, va începe cu 24 ore înainte de debutul chimioterapiei.

Agenti hipometilanți

- Azacitidină 75 mg/m²/zi în Zilele 1–7 la fiecare 28 zile.
- Decitabină 20 mg/m²/zi în Zilele 1–5 la fiecare 28 zile.
- Azacitidină/Decitabină + Venetoclax (combinație neaprobată în acest moment în România).

Terapii țintite molecular

- pentru LAM cu FLT3-ITD/TKD: **Gilteritinib** 120 mg/zi în Zilele 1–28 (în caz de lipsă de răspuns și dacă pacientul tolerează, se poate crește doza până la 200 mg/zi).

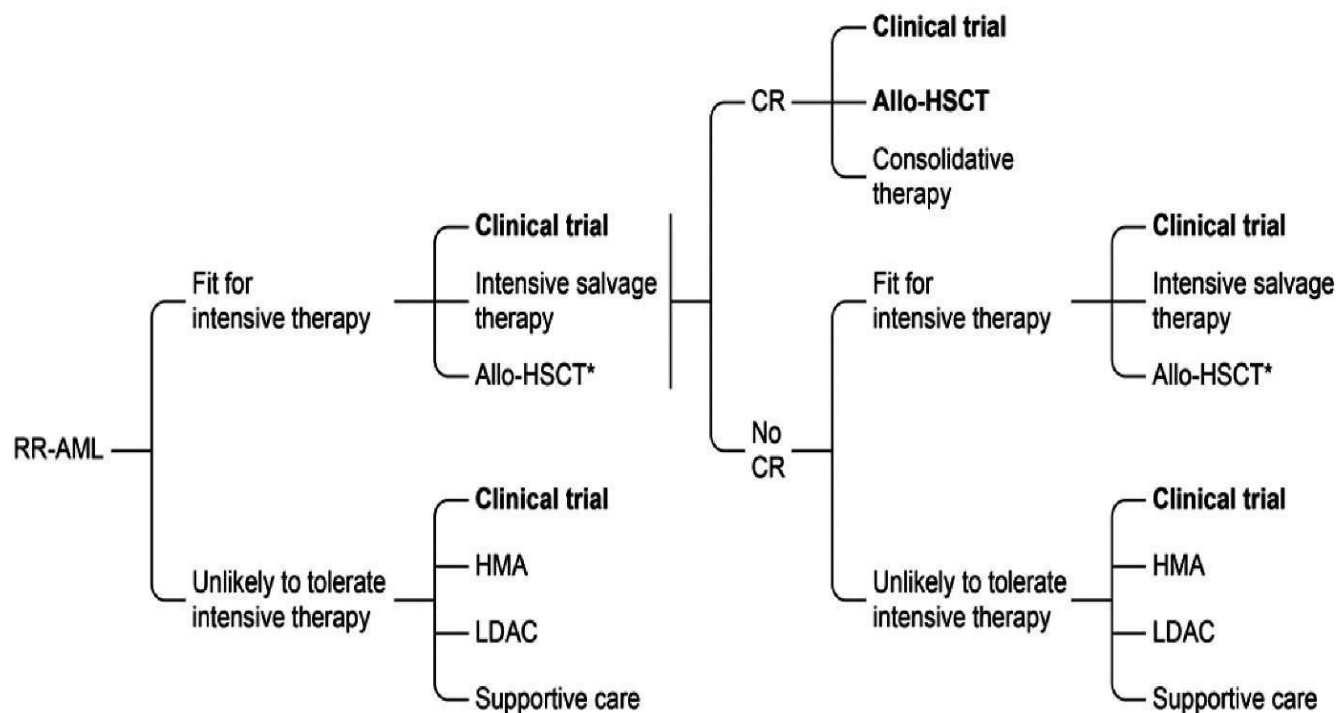
Managementul tratamentului cu Gilteritinib

Criterii	Ajustarea dozei de Gilteritinib
Sindrom de diferențiere	Simptome: febră, dispnee, pleurezie, hipotensiune, EPA, câștig ponderal rapid, edeme periferice, rash cutanat, disfuncție renală. Dacă se suspectează prezența sindromului de diferențiere, este nevoie de administrarea de corticoid și monitorizarea atentă hemodinamică. Se va opri tratamentul cu Gilteritinib dacă simptomatologia clinică nu se îmbunătățește în primele 48 ore de la inițierea corticoterapiei. Se va relua aceeași doză de Gilteritinib imediat dacă simptomele au ajuns la gradul 2 sau mai jos.
Sindrom de encefalopatie posterioară	Se va opri tratamentul cu Gilteritinib.
QTc > 500 msec	Stop Gilteritinib. Se va reduce doza de Gilteritinib la 80 mg.
În caz de Interval QTc > 30 msec în Ziua 8 a Ciclului 1	Ghidurile recomandă reducerea dozei de Gilteritinib la 80 mg/zi .
Pancreatită	Se oprește doza de Gilteritinib până la rezoluția pancreatitei.
Hepatocitoliză grad 3 sau mai mare	Se oprește tratamentul până la toxicitate grad 1. Se reia tratamentul cu doza redusă 80 mg/zi, ulterior se crește treptat.
Tratamentul cu Gilteritinib și inhibitorii puternici ai CyP3A4/P-gp ar trebui evitat (cum ar fi Voriconazolul, Itraconazolul, Posaconazolul, Claritromicina, inhibitorii BCRP) din cauza creșterii concentrației de Gilteritinib.	

- agenți hipometilanți cu Sorafenib (*off label*)
- pentru LAM cu IDH2: Enasidenib 100 mg, 1 tb/zi x 28 zile (aprobat FDA și EMA. Nu are aprobare în acest moment în România).
- pentru LAM cu IDH1: Ivosidenib 500 mg, 1 tb/zi x 28 zile (aprobat FDA și EMA. Nu are aprobare în acest moment în România).
- pentru LAM cu CD33+: Gentuzumab ozogamicin (*off label*).
- pentru pacienții cu r/r LAM și rearanjament KMT2A: Revumenib (aprobat FDA. Nu are aprobare în acest moment în România).

Transplant allogenic de CSP

- pentru pacienții cu boală chimio-refractară primară
- pacienți în a doua remisiune completă
- pacienții cu citoreducție, dar totuși cu boală controlată, în RC, după terapie de salvare
- în anumite condiții se poate lua în considerare și al doilea transplant



Regimurile de chimioterapie trebuie să fie o punte spre allotransplantul de CSP dacă se obține remisiunea completă. Nu există un protocol standard recomandat de ghiduri în tratarea pacientului cu LAM recăzută/refractară.

X. 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: hiperleucocitoză, procentaj crescut de blaști în SP, eozinofilie, LDH crescut, subtipurile M4/M5 (clasificarea FAB), alte afectări extramedulare, vârsta < 50 ani.

Afectarea SNC la diagnostic este asociată cu un prognostic prost.

Analiza LCR: presiune crescută, > 5 elemente/mm³, hiperproteinorahie și hipoglicorahie. IFT din LCR.

Dacă există afectare SNC: PL-IT x 2/săptămână și ulterior săptămânal timp de 4–6 săptămâni.

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

Dacă există formațiuni intracerebrale (examen CT/RMN), ar fi recomandate biopsia acestora.

- opțiune I: radioterapia (nu cu HIDAC sau IT).
- opțiune II: HiDAC +Dexametazonă (pentru a reduce PIC).

XI. Terapia suportivă pe parcursul chimioterapiei pentru LAM

Reguli generale de îngrijire 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, hemostază, infecționist, epidemiolog, farmacolog, 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, asistente, infirmiere) care lucrează în aceste departamente trebuie să fie un personal dedicat și cu experiență în îngrijirea acestor pacienți fragili. Aceste departamente trebuie să fie lângă sau în legătură cu un centru de transplant medular cu experiență.

- tratamentul trebuie condus conform unui protocol standardizat (sau în cadrul unui trial clinic);
- acces venos central;
- facilități de izolare (cameră cu 1–2 paturi), de preferat saloane sterile cu filtre HEPA;
- profilaxia mucozitei (GelX, Caphosol, hidratare);
- igienă orală strictă cu clătirea gurii de 4–6 ori pe zi cu diferite soluții (apă sterilă, soluție salină, soluții cu clorhexidină); dacă este posibil, se recomandă duș zilnic;
- standard în alimentație, suplimente nutriționale, aport lichide: alimente moi, preparate termic pasteurizate, de evitat sucuri/legume crude;
- tulburările de gust, greața, vărsăturile, mucozita pot duce la scăderea în greutate (nutriție parenterală la scăderea în $G > 10\%$);
- aport de lichide cel puțin 30 ml/kgc/zi;
- reguli de igienă foarte stricte pentru pacient/vizitatori/personal medical;
- suport psihologic pentru pacient/familie: medicul și echipa care îl îngrijesc pe pacient trebuie să aibă timp și răbdare pentru a explica cât mai complet diagnosticul și diferitele situații ce pot să apară pe parcursul tratamentului;
- sunt esențiale empatia și modul în care comunicăm un diagnostic sever;
- consiliere psihologică pacient/familie;
- imobilizare prelungită / tratament cortizonic – atrofie musculară;
- menținerea unui status fizic bun;
- consiliere fizio-kineto-terapeutică;
- exerciții fizice ușoare ($Tr > 20.000/\text{mcL}$ și fără manifestări hemoragice) – bicicletă/stepper cel puțin 10–15 minute/zi;
- în timpul perioadelor de aplazie severă trebuie încercată mobilizarea pasivă a membrelor.

Întrebări ale pacientului cu LA

(*Consensus patient information*), www.leukemianet.org

• **Despre boală:** 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, diureză) zilnic, hemo-gramă zilnic în aplazie / + FL la 2 zile până la GRN $> 1,0 \times 10^9/L$
 - biochimie (ALT/AST/BT/glicemie/creatinină/ac. uric/ionogramă) de cel puțin 2 ori/săptămână
 - teste de coagulare 1 dată/săptămână
 - evaluare microbiologică (bilanț bacteriologic/săptămânal)
 - EKG, eco cord la debut și apoi în funcție de evoluție
 - RX pulmonară 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 administrează cât timp se menține activitatea emetizantă a chimioterapiei

Efect emetic moderat	Efect emetic scăzut
Citarabină $>1 \text{ g/m}^2$	Mitoxantronă
Doxorubicină	Etoposide
Idarubicină	Citarabină $< 1 \text{ g/m}^2$
Atitudine terapeutică	Atitudine terapeutică
- antagoniști receptor 5-HT ₃	antagoniști receptor 5-HT ₃
Aprepitant	Metoclopramid

- antagoniști receptor serotonină (5-HT₃ antagonist)
- Ondansetron 16–24 mg per os/ 8–12 mg iv.
- Palonosetron 0,5 mg per os/0,25 mgiv.
- Granisetron 0,04 mg/kgc iv sau p.o. maximum 3 mg, maximum 3 doze în 24 de ore

- Dexametazonă 12 mg per os/iv Ziua 1 / 8 mg per os/iv Zilele 2, 3
- terapie anxiolitică: Alprazolam 0,5–1 mg / Lorazepam 0,5–2 mg 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 500 mg x ???/zi; Levofloxacin 500 mg/zi
 - Aciclovir 200 mg x 3/zi; 800 mg x 2/zi per os (bolnavi HSV seropozitivi)
 - Fluconazol 50–400 mg/zi; Posaconazol 200 mg x 3/zi
 - Trimethoprin/Sulfomethoxazole 960 mg x 2/zi (2 x săptămână) neutropenie – antibiotic iv – bactericid, spectru ultralarg (ex. Cefalosporine, Carbapeneme, antistafilococic, anti-Pseudomonas, antianaerobi etc.), antifungic (Fluconazol, Voriconazol, Posaconazol, Echinocandine etc.), antiviral etc. – în funcție de situația clinică (*Ghid neutropenie febrilă*)
- transfuzii:
 - MER pentru a menține Hb > 8 g/dl (dacă există comorbidități cardiace/pulmonare: se poate și la Hb > 8 g/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
- 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) +/- consult ginecologic

Chimioterapia și funcția renală

Afectarea renală poate duce la tulburări în eliminarea și metabolismul anumitor chimioterapice, rezultând în creșterea toxicității sistemice.

Se recomandă estimarea GFR pentru ajustarea dozelor (*table-dosage adjustment for cytotoxics in renal impairment*, The North London Cancer Network, ianuarie 2009).

Factori de risc pentru nefrotoxicitate

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

1. Antraciclinele

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

- Idarubicina:

Creatinină	Doză
< 1,13 mg/dl	100%
(1,13; 2 mg/dl)	50%
> 2 mg/dl	Decizia clinicianului

- Mitoxantrona: nu necesită reducerea dozei.

2. Hydroxiurea

- Excretată în principal urinar.

Cl creatinină	Doză
10–50 ml/min	50% din doză
< 10 ml/min	20% din doză
Hemodializă	Doza se administrează după ședința de hemodializă.

3. Citarabina

- 100–200 mg/m²: nu necesită ajustări (Kintzel, 1995: *high dose cytarabine* 1–3 g/m²):

Cl creatinină	Doză
46–60 mL/min	60% din doză
31–45 mL/min	50% din doză
< 30 mL/min	Nu se recomandă folosirea.

- Monitorizare atentă a funcției renale în timpul tratamentului cu HiDAC, deoarece apariția unei disfuncții renale crește riscul de toxicitate cerebeloasă.

4. Etoposide

- FDA recomandă următoarele ajustări de doze:

Cl creatinină	Doză
> 50 ml/min	Nu necesită ajustări.
15–50 ml/min	75% din doză
< 15 ml/min	Nu există date.

XII. Locul transplantului la pacientul cu LAM

Decizia de efectuare a transplantului depinde de riscuri (NRM – *non relapse mortality vs reduction of relapse risk*).

LAM cu prognostic favorabil nu au indicație de transplant allogenetic în prima remisiune completă.

Transplantul este indicat atunci când riscul de recădere fără această procedură este > 35–40%.

Transplantul este singura opțiune pentru pacienții cu boala primară refractară.

Monitorizarea periodică a MRD ne ghidează 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. Pacienții cu risc mare de NRM pot primi doar chimioterapie sau autotransplant în prima remisiune completă.

XIII. Urmărirea răspunsului la tratament

Rolul evaluării bolii reziduale măsurabile:

- stabilirea calității remisiunii complete
- evaluarea riscului de recădere post-remisiune
- identificarea iminenței de recădere și intervențiile precoc
- folosită ca obiectiv în studiile pentru testarea și aprobarea anumitor medicamente (ELN2022) – prin

2 metode:

- 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, CBFB-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, PML-RARA;
- imunofenotiparea: 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 **XXX** care se exprimă **XXX** pe celula stem leucemică, CD2, CD56, CD7, CD123, CD9, CD25, cTdT etc. și de aceea se recomandă analiza lor în diagnostic și urmărirea răspunsului.

MRD detectabil înainte de transplant este un factor independent nefavorabil al evoluției posttransplant. Totuși, la acest moment nu există date care să demonstreze beneficiul unor cure de chimioterapie adiționale înainte de allotransplant pentru pacienții cu RC1 și MRD pozitiv. Dacă pacientul este *fit*, ar trebui luat în considerare regimul de condiționare mieloablativă sau o scădere precoce a imunosupresiei posttransplant (ELN2022).

Ghidul ELN2020 pentru MRD recomandă utilizarea RT-qPCR pentru pacienții cu LAM cu mutații în NPM1 și CBF, iar pentru celelalte situații utilizarea imunofenotipării – ideal stabilirea la diagnostic a LAIP (*patient-specific leukemia associated immunophenotype*).

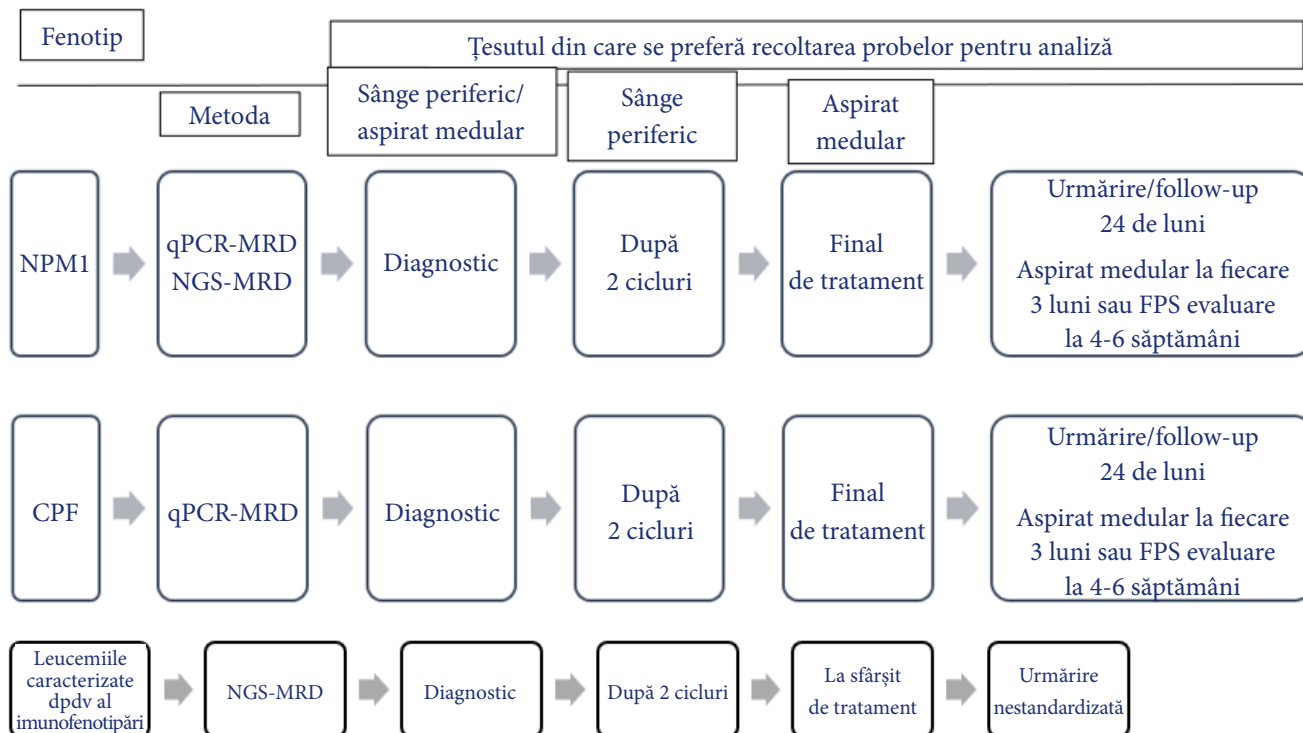
Suplimentar față de factorii de risc de bază, evaluarea MRD în remisiune morfologică la pacienții cu factori de risc non-advers ne ghidează în tratamentul de consolidare ulterior. Pentru pacienții cu factorii de risc nefavorabili și cei cu factorii de risc non-advers, dar MRD pozitiv ($\geq 0,1\%$ sau $\geq 10^{-3}$).

Pentru pacienții cu LAM care au primit inducție și consolidare se recomandă (conform ELN) monitorizarea postconsolidării pe o perioadă de 2 ani prin aspirat medular la fiecare 3 luni și prin efectuarea FSP pe o durată de 5 ani la fiecare 3 luni.

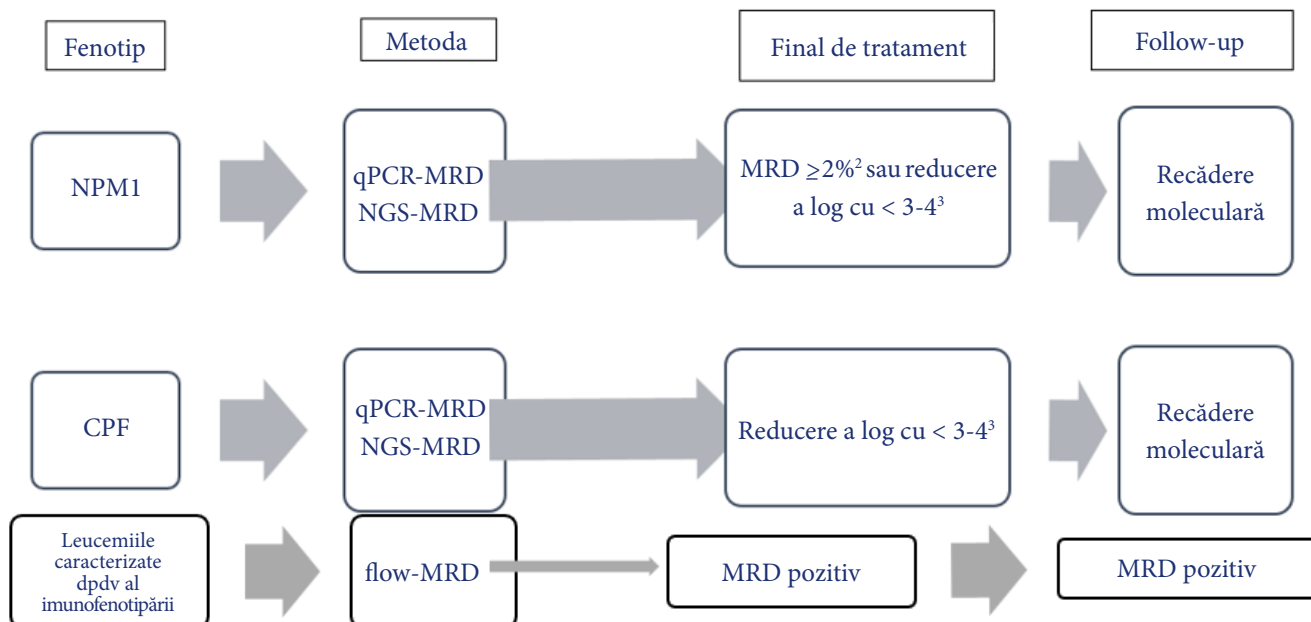
Monitorizarea NPM1 și a FLT3-ITD se recomandă să fie făcută din aspirat medular. FLT3-ITD necesită evaluare obligatoriu la recădere sau în caz de suspiciune de boală în progresie, anterior procedurii de transplant medular și după procedură.

Monitorizarea după completarea consolidărilor și menținere

- hemograma la 1–3 luni timp de 2 ani, apoi 3–6 luni timp de 5 luni
- examen medular numai dacă frotiul de sânge periferic este anormal sau apar citopenii



– Monitorizarea MRD pentru NPM1 și CBF. Monitorizarea prin sânge periferic poate fi utilizată pentru pacienții care au avut la diagnostic $\geq 20\%$ blaști pe FSP. Dacă ulterior se va folosi ca monitorizare MRD din sânge periferic și din aspirat medular, atunci ambele ar trebui evaluate și la diagnostic.



– Momentele în care evaluarea bolii minime detectabile (reziduale-MRD) necesită evaluare având impact asupra atitudinii terapeutice. De exemplu, pentru un pacient cu AML-NPM1: dacă la finalul chimioterapiei acesta prezintă la monitorizarea prin qPCR $> 2\%$ copii de NPM1, acest pacient primește indicație de allo-transplant. După 2 cicluri de chimioterapie înseamnă fie 2 inducții, fie 1 inducție + 1 consolidare.

- MRD $\geq 2\%$ = numărul de copii NPM1 raportate la numărul de copii ABL – proba efectuată din aspiratul medular.

- Reducerea log cu $< 3-4^{xxx}$ numărul de copii cu care s-a redus față de ABL (nr. copii monitorizat/copii ABL) evaluate între momentul diagnosticului și momentul reevaluării probei la final de tratament (medular preferabil).

Trebuie menționat că o singură probă MRD+ nu este suficientă pentru a garanta recăderea moleculară sau morfologică. Pacienții care sunt MRD+ folosind ca tehnică de monitorizare imunofenotiparea: după 2 cicluri de chimioterapie, cei care sunt MRD+ la finalul ciclurilor de consolidare, anterior transplantului medular sau după transplantul de celule stem, ar trebui considerați candidați pentru trialurile clinice.

În cazul pacienților cu LAM încadrat din punct de vedere imunofenotipic se pot face monitorizări (MRD) astfel: monitorizarea se va face prin *flow* doar din aspiratul medular – prima monitorizare recomandată este cea efectuată după 2 cicluri de tratament. Monitorizarea 2 prin imunofenotipare se va face la finalul consolidărilor sau anterior procedurii de transplant medular.

Mutațiile genetice	Monitorizare recomandată în AML-ELN-MRD 2021 sau ELN 2022	Comentarii
NPM1	Da	Esențial în monitorizarea răspunsului post-RC
RUNX1-RUNX1T1 CBF-MYH11	Da	Măsurarea transcriptelor prin RT-PCR este foarte elocventă și esențială, însă s-a arătat că în cazul LAM cu nivel scăzut detectabil acestea pot fi doar urmărite, nu necesită întotdeauna tratament.
Alte fuziuni, cum sunt: KMT2A, DEK-NUP214, MECOM	Nu se recomandă neapărat monitorizarea.	Gena MLL are numeroase gene de fuziuni și este greu de urmărit.
Căile de semnalizare FLT3, KIT, RAS și altele	Posibil	Sunt utile în caz de pozitivitate, însă există și cazuri de LAM recăzut, deși aceste gene sunt negative la retestare.
DNMT3A, TET2, ASXL1	Nu este deloc recomandată monitorizarea.	Sunt clone ale hematopoiezei legate de vârstă, motiv pentru care nu pot fi luate în considerare.
Gene cu predispoziție ereditară: CEBPA, DDX41, ETV6, GATA2, RUNX1, TP53	Evaluare dificilă	Când sunt decelate într-un procent de ~50%, nu pot fi luate în considerare.
WT1, EVI1	Evaluare dificilă	Greu de monitorizat, expresia genică este foarte variabilă.

Categoriile de răspuns MRD (boală minimă detectabilă/măsurabilă)

• **RC cu MRD-** = **remisiune completă morfologică cu MRD negativ** = efectuat prin toate metodele cunoscute (NGS negativ dacă tehnica a fost utilizată; qPCR din aspirat medular sau din sânge periferic pentru NPM1 sau CBF după 2 cicluri de tratament chimioterapic).

• **RC cu MRD+** = **remisiune completă morfologică cu MRD pozitiv** = remisiune completă morfologică și MRD+ efectuat prin imunofenotipare din sânge periferic sau aspirat medular; MRD pozitiv efectuat prin NGS din sânge periferic sau aspirat medular; MRD+ efectuat prin qPCR din sânge periferic sau aspirat medular.

• **RC cu MRD+ la un nivel scăzut** = **remisiune completă morfologică, dar cu boală detectabilă la un nivel scăzut** = remisiune morfologică dovedită, dar cu o boală minimă detectabilă în nivel mic/scăzut în sângele periferic sau din aspiratul medular (pentru NPM1 < 2% sau prin NGS < 0,1% – important e ca nivelul să fie deasupra limitei de detecție a tehnicii).

• **Recădere moleculară** = conversia MRD- la MRD+, rezultat demonstrat prin orice tehnică. Creșterea numărului de copii $\geq 1 \log_{10}$ la 2 probe diferite evaluare qPCR. Rezultatele anterioare ar trebui obținute rapid în decurs de câteva săptămâni diferență și ar trebui efectuate preferabil din aspiratul medular.

Risc crescut de recădere – în oricare din următoarele situații:

	Sânge periferic	Momentul determinării	Aspirat medular	Momentul determinării
CBF inv 16/ CBF-MYH11	> 10 copii	Oricând după Consolidarea 1	> 50 copii	Oricând după Consolidarea 2
CBF t(8;21)/ RUNX1-RUNX1T1	> 100 copii	Oricând după Consolidarea 1	> 500 copii	Oricând după Consolidarea 1

XIV. Tratamentul de menținere

Scopul acestui tratament este de a reduce riscul de recădere și de a avea toxicități minime.

- **Azacitidină oral** (Onureg, CC-486) 300 mg/zi, timp de 14 zile într-un ciclu de 28 de zile, a dus la îmbunătățirea supraviețuirii globale mediane de la 14,8 luni la 24,7 luni. Eligibili sunt adulții cu LAM în remisiune completă, după terapia de inducție cu sau fără tratament de consolidare, ineligibili pentru allotransplant. Totuși, date despre rolul Azacitidinei orale la populația tânără sau pacienții CBF pozitivi lipsesc (ELN2022). **În caz de progresia bolii (blaști 5–25%): se poate administra timp de 21 zile în ciclu de 28 de zile.**

- Terapia de menținere cu **Midostaurin** 50 mg la 12 ore Z1–28 poate fi continuată timp de 12 cicluri la pacienții care nu au indicație de transplant sau nu doresc transplantul medular.

- Posttransplant, în Zilele 30–60 (dacă boala este în RCc, GVHD < 2, ANC > 500/mm³, Tr > 20.000/mm³ – fără transfuzii) se poate iniția **Gilteritinib** 120 mg/zi ca menținere la pacienții care au primit anterior acest inhibitor de FLT3.

- Post-transplant se poate administra și **Sorafenib**, *off label*, 400 mg/zi.

XV. Moleculele noi și situația lor în România

Gentuzumab ozogamicin: medicamentul este aprobat în România la pacienții nou diagnosticați cu LAM CBF și LAM CD33 + în prima linie, dar la acest moment încă nu este rambursat.

Venetoclax: medicamentul este aprobat și rambursat în România, în asociere cu agenți hipometilanți pentru pacienții nou diagnosticați cu LAM, neeligibili pentru chimioterapia intensivă.

Midostaurin: aprobat în România pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați cu LAM FLT3-ITD și FLT3-TKD în asociere cu inducția și curele de consolidare clasice, dar și ca tratament de menținere pentru pacienți care nu pot face allotransplant de CSH.

Gilteritinib: este aprobat în România pentru pacienții cu LAM FLT3 refractar/recăzut, dar și ca menținere posttransplant medular în cazul celor care au inițiat tratamentul anterior allotransplantului.

Sorafenib: aprobat în alte tipuri de neoplazii de EMA și în România. Există numeroase studii care îi susțin eficacitatea în LAM-FLT3 de la diagnostic, la recădere, ca menținere post-allogrefă.

Clofarabină: medicamentul are aprobare în România în LAL-B în acest moment. Medicament aprobat de FDA și EMA. Folosit *off label* în LAM refractar/recăzut.

Formula liposomală a Citarabinei și Daunorubicinei: medicamentul nu are în acest moment aprobare în România; este aprobat de FDA și EMA pentru LAM ce asociază modificări mielodisplazice, LAM secundar-SMD, LAM secundare tratamentului citostatic pentru un alt tip de cancer.

Ivosidenib: pentru LAM-IDH1 refractar/recăzut, medicament aprobat de FDA și EMA în acest moment. Nu este disponibil în țara noastră în acest moment.

Enasidenib: pentru LAM-IDH2 refractar/recăzut, medicament aprobat de FDA și EMA în acest moment. Nu este disponibil în țara noastră în acest moment.

Bibliografie

- Arber Daniel A., Attilio Orazi, Robert P. Hasserjian, „International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data”, *Blood* (2022), 140 (11), pp. 1200–1228
- Castaigne S., Pautas C., Terré C., Raffoux E., Bordessoule D., Bastie J.N., Legrand O., Thomas X., Turlure P., Reman O., de Revel T., Gastaud L., de Gunzburg N., Contentin N., Henry E., Marolleau J.P., Aljijakli A., Rousselot P., Fenaux Preudhomme P.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*, 21 aprilie 2012, 379(9825), pp. 1508-1516
- Cerchione Claudio, Andrés Peleteiro Raíndo, Adrián Mosquera Orgueira, Alicia Mosquera Torre, Laura Bao Pérez, Giovanni Marconi, Alessandro Isidori, Manuel Mateo Pérez Encinas & Giovanni Martinelli, „Safety of FLT3 inhibitors in patients with acute myeloid leukemia”, *Expert Rev Hematol*, septembrie 2021, 14(9), pp 851-865
- Daver *et al.*, Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia (mdpi.com), *Blood Cancer Journal* (2021), 11, p. 104
- Estey, Elihu H., „Acute Myeloid Leukemia: 2019 update on risk-stratification and management”, *Am J Hematol*, octombrie 2018, 93(10), pp. 1267-1291
- Fader, Stefan, Alessandra Ferrajoli, William Wierda, MD, Xuelin Huang, Srdan Verstovsek, Farhad Ravandi, Zeev Estrov, Gautam Borthakur, Monica Kwari, RN, Hagop M. Kantarjian, „Clofarabine Combinations as Acute Myeloid Leukemia Salvage Therapy”, *Cancer*, 15 octombrie 2008, 113(8), pp. 2090–2096
- GRAALL-2014: Multicenter Trial for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia (All) in Younger Adults (18-59 Years), Étude GRALL
- 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), pp. 424-447
- Heuser, M., Y. Ofran, N. Boissel, S. Brunet Mauri, C. Craddock, J. Janssen, A. Wierzbowska, C. Buske, ESMO Guidelines Committee, „Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Ann Oncol*, iunie 2020, 31(6), pp. 697-712
- Lancet, Jeffrey E., 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, nr. 15 – supliment (20 mai 2016)
- Levis, Mark, Perl, Alexander E., „Gilteritinib: potent targeting of FLT3 mutations”, *Blood Adv.*, 24 martie 2020, 4(6), pp. 1178-1191
- Liu Yin, John A., Michelle A. O'Brien, Robert K. Hills, Sarah B. Daly, Keith Wheatley, Alan K. Burnett, „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”, *Blood* (2012), 120 (14), pp. 2826–2835

- 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.*, 20 iulie 2018
- Ravandi, Farhad, 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, Mark Levis, „Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation”, *Blood*, 6 iunie 2013, 121(23), pp. 4655–4662
- Sanz, Miguel A., 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, Francesco Lo-Coco, „Updated Acute Promyelocytic Leukemia Treatment Guidelines From the European Leukemia Net”, *Blood*, 11 aprilie 2019, 133(15), pp. 1630–1643
- Schuurhuis Gerrit J., Michael Heuser, Sylvie Freeman, Marie-Christine Béné, Francesco Buccisano, Jacqueline Cloos, David Grimwade, Torsten Haferlach, Robert K. Hills, Christopher S. Hourigan, Jeffrey L. Jorgensen, Wolfgang Kern, Francis Lacombe, Luca Maurillo, Claude Preudhomme, Bert A van der Reijden, Christian Thiede, Adriano Venditti, Paresh Vyas, Brent L. Wood, Roland B. Walter, Konstanze Döhner, Gail J. Roboz, Gert J. Ossenkoppele, „Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European Leukemia Net MRD Working Party”, *Blood*, 22 martie 2018, Vol. 131, nr. 12
- Sorrer *et al.*, „Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT”, *Blood*, 2005, 106, pp. 2912-2919
- Stone R.M., Mandrekar S.J., Sanford B.L., Laumann K., Geyer S., Bloomfield C.D., Thiede C., Prior T.W., Döhner K., Marcucci G., Lo-Coco F., Klisovic R.B., Wei A., Sierra J., Sanz M.A., Brandwein J.M., de Witte T., Niederwieser D., Appelbaum F.R., Medeiros B.C., Tallman M.S., Krauter J., Schlenk R.F., Ganser A., Serve H., Ehninger G., Amadori S., Larson R.A., Döhner H., „Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation”, *N Engl J Med.*, 3 august 2017, 377(5), pp. 454-464.
- Sureda, A., P. Bader, S. Cesaro, P. Dreger, R.F. Duarte, C. Dufour, J.H.F. Falkenburg, D. Farge-Bancel, A. Gennery Kröger, N.F. Lanza, J.C. 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, pp. 1037–1056
- Uy, G.L., Mandrekar S.J., Laumann K., Marcucci G., Zhao W., Levis M.J., Klepin H.D., Baer M.R., Powell B.L., Westervelt P., DeAngelo D.J., Stock W., Sanford B., Blum W.G., Bloomfield C.D., Stone R.M., Larson R.A., „A phase 2 study incorporating sorafenib into the chemotherapy for older adults with FLT3-mutated acute myeloid leukemia: CALGB 11001”, *Blood Adv.*, 24 ianuarie 2017, 1(5), pp. 331-340

