

**Ghid de diagnostic  
și tratament  
pentru leucemia acută  
promielocitară**

Elaborat de Grupul de Lucru pentru Leucemii Acute  
din cadrul Centrului de Hematologie și Transplant Medular  
al Institutului Clinic Fundeni  
Martie 2025

# Cuprins

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Introducere .....                                                                                          | 5  |
| 1. Metode de diagnostic.....                                                                               | 7  |
| 2. Clasificarea prognostică în funcție de numărul de leucocite [5].....                                    | 8  |
| 3. Atitudine terapeutică.....                                                                              | 9  |
| 4. Evaluarea răspunsului la tratament. Monitorizarea bolii minime măsurabile .....                         | 12 |
| 5. Tratamentul de menținere (2 ani) .....                                                                  | 14 |
| 6. Leucemia acută promielocitară – recădere .....                                                          | 15 |
| 7. Mortalitatea precoce în leucemia acută promielocitară .....                                             | 17 |
| 8. Alte toxicități secundare ATRA/ATO .....                                                                | 19 |
| 9. Leucocitoza .....                                                                                       | 20 |
| 10. Leucemia acută promielocitară la pacientul vârstnic și/sau cu multiple comorbidități și în sarcină.... | 21 |
| 11. Interacțiuni ale ATRA cu alte medicamente [6] .....                                                    | 22 |
| Bibliografie .....                                                                                         | 23 |

Recomandările privind diagnosticul și tratamentul leucemiei acute promielocitare  
au la bază următoarele ghiduri: ELN2019, ESMO2020, NCCN2025

# Introducere

Leucemia acută promielocitară (LAP) este o patologie hematologică rară (aproximativ 10% din cazurile de leucemie acută mieloidă), caracterizată citogenetic, în peste 95% din cazuri, prin prezența translocăției reciproce 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. [1]

## Clasificare

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FAB                                        | Leucemie acută promielocitară (subtipul M3)                                                                                                                                                                                                                         |
| WHO 2022                                   | Leucemie acută cu anomalii genetice recurente – „LAM cu t(15;17)(q22;q12)(PML-RARA) și variantele“                                                                                                                                                                  |
| Clasificarea consensului internațional [2] | LAP cu t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA ≥ 10% blaști<br>LAP cu alte rearanjamente RARA – t(1;17)(q42.3;q21.2) / IRF2BP2::RARA; t(5;17)(q35.1;q21.2) / NPM1::RARA; t(11;17)(q23.2;q21.2) / ZBTB16::RARA; inv(17q) sau del(17)(q21.2q21.2) / STAT5B::RARA, STAT3::RARA |

Vârsta mediană la diagnostic este de 44 ani. [1]

Leucemia acută promielocitară poate fi *de novo* sau secundară altor terapii (cele mai întâlnite patologii în antecedente sunt: neoplasmul de sân, neoplazii hematologice, scleroza multiplă, neoplazii genito-urinare). Tratatamentul este același atât pentru forma *de novo*, cât și cea secundară, cu rate de răspunsuri similare. [1]

LAP reprezintă o urgență hematologică, 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.



# 1. Metode de diagnostic

- Hemogramă + formulă leucocitară + frotiu de sânge periferic (majoritatea pacienților se prezintă cu pancitopenie); coagulare cu dozare d-dimeri/PDF (frecvent, există tulburări de coagulare de tipul coagulării diseminate intravasculare, hiperfibrinoliză); biochimie cu evaluarea funcțiilor hepatice/renale, LDH, ionogramă; markeri de inflamație (CRP/procalcitonina) și markeri virali.
- Examen medular (colorații May – Grumwald-Giemsa, mieloperoxidaza) atunci când este posibil (există situații când diagnosticul se poate face din sângele periferic, pentru a scădea riscul de sângerare asociat cu efectuarea unei investigații medulare în context de coagulopatie). [1]
- Biopsie osteomedulară – doar 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; absența expresiei de HLA-DR/CD11a/CD14.
- Confirmarea genetică este obligatorie – de preferat din aspiratul medular – prin următoarele metode: examen FISH [t(15;17)(q22;q11-12)], examen citogenetic – cariotip medular, RT-PCR (standard în confirmarea diagnosticului de LAP; oferă informații despre izoforma de PML/RARA – utilă în monitorizarea bolii reziduale măsurabile). Prezența mutației FLT3-ITD nu este asociată cu prognostic nefavorabil, mai ales la pacienții tratați cu ATRA și ATO. [4]
- Evaluarea funcției cardiace (ecografie cardiacă/ECG – măsurare interval QTc) înainte de începerea tratamentului și periodic ECG în timpul tratamentului cu trioxid de arsenic.
- Evaluări imagistice: radiografie pulmonară, ecografie abdominală, CT cerebral/RMN cerebral (suspiciune clinică de hemoragie/tromboză), altele în funcție de starea clinică a pacientului.

## 2. Clasificarea prognostică în funcție de numărul de leucocite [5]

- Risc scăzut/intermediar (LAP *non-high risk*): Leucocite  $< 10.000/\text{mm}^3$
- Risc înalt: Leucocite  $> 10.000/\text{mm}^3$

### 3. 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 substituția cu produși de sânge. [3]

Tratamentul trebuie să fie realizat în centre specializate/universitare. Următoarele medicamente sunt utilizate în inducție și se folosesc de obicei în combinație: ATRA, Antraciclină, Trioxid de arsenic (ATO), Hidroxicarbamidă.

Tratamentul LAP a fost revoluționat de introducerea a două medicamente esențiale: ATRA și ATO, care au transformat managementul acestei patologii într-un succes terapeutic. [6]

Studiul LoCoco *et al.* (NEJM, 2013) a arătat că la pacienții diagnosticați cu LAP *de novo, non-high risk*, cu vârsta sub 70 ani, tratamentul ATRA + ATO este cel puțin la fel de eficient ca ATRA + chimioterapie, dar cu mai puține toxicități hematologice. [5]

Rata de remisiune completă a fost de 95% în grupul ATRA-chimioterapie, respectiv 100% în grupul ATRA-ATO ( $p = 0,12$ ). Supraviețuirea globală la 2 ani este semnificativ superioară în grupul ATRA-ATO, aceasta fiind de 99% *versus* 91% în grupul ATRA-chimioterapie ( $p = 0,02$ ). [5]

Conform rezultatelor din proiectul HARMONY, în care urmărirea mediană a fost de 5,5 ani, regimul de tratament ATRA-ATO este asociat cu supraviețuire globală de 7 ani la 91%, supraviețuire liberă de evenimente 89%, risc de recădere 3%. Superioritatea ATRA-ATO comparativ cu chimioterapia a fost independentă de vârsta pacienților, scorul de risc Sanz. Rezultatele studiului readuc în discuție rata de mortalitate precoce (MP) de 5,9%, cu un timp median de 9 zile de la diagnostic, mai ales la pacienții vârstnici și/sau cu risc înalt. [7]

Înainte de era ATO, cel mai utilizat regim de inducție era asocierea ATRA + Idarubicină, care, deși are o rată ridicată de vindecare, este asociată frecvent cu toxicitate hematologică severă și apariția la aproximativ 2% din pacienți a neoplaziilor mieloid secundare. [3], [5], [8], [9]

Trioxidul de arsenic (ATO) este aprobat, în acest moment, atât în Europa, cât și în România pentru LAP refractară/recăzută, dar și în tratamentul de primă linie pentru LAP *non-high risk*. [4]

În ceea ce privește locul ATO în tratamentul pacienților cu risc înalt conform ultimelor rezultate, se pare că asocierea ATRA + ATO + chimioterapie (ATRA + ATO + Gemtuzumab ozogamicin) este cel puțin la fel de eficientă (dacă nu chiar superioară) comparativ cu ATRA + chimioterapie (NCRI-AMLM17, ALLG-APML4, Intergrupul Nord American – C9710, trialul APOLLO). [10]

### LAP risc scăzut/intermediar

| Leucemia acută promielocitară risc scăzut/intermediar ( $L < 10.000/mm^3$ )              |                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Opțiunea nr. 1                                                                           | Opțiunea nr. 2 (dacă ATO nu este disponibil)                                                |
| Inducție: ATRA + ATO                                                                     | Inducție: ATRA + Idarubicină                                                                |
| Consolidare: ATRA + ATO                                                                  | Consolidare x 3<br>1. ATRA + Idarubicină<br>2. ATRA + Mitoxantronă<br>3. ATRA + Idarubicină |
| Menținere: Dacă PCR negativ la sfârșitul conso-<br>lidărilor, nu se recomandă menținere. | Menținere: Purinethol + Metotrexat + ATRA<br>(dacă PCR negativ înainte de menținere).       |

### ATRA + Trioxid de arsenic [5]

#### Inducția

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi (în două doze) Z1–28, maximum 60 zile\*
- Trioxid de arsenic 0,15 mg/kg/zi (pev 2 ore în 250 ml SF) Z1–28, maximum 60 zile\*
- Prednison 0,5 mg–1 mg/kg (10 zile sau  $L < 10.000/mm^3$ )

#### Consolidarea (recuperare hematologică completă)

- Trioxid de arsenic 0,15 mg/kg, 5 zile/săptămână timp de 4 săptămâni, ulterior pauză 4 săptămâni (în total 4 cicluri)
- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/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/m <sup>2</sup> /zi              | Zilnic | Zilnic |        |        | Zilnic | Zilnic |    |    |
| Trioxid de arsenic<br>0,15mg/kg/zi, 5 zile | 5 zile | 5 zile | 5 zile | 5 zile |        |        |    |    |

#### 1 ciclu Trioxid de arsenic

### ATRA + Idarubicină [5], [9], [11]

#### Inducția:

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi (în 2 doze) până la remisiune morfologică completă (maximum 60 zile)
- Idarubicină 12 mg/m<sup>2</sup>/zi Z2, 4, 6, 8

\* Până la maximum 60 zile dacă pacientul nu este în RC/RCi în Ziua 28. [12]

**Consolidarea (recuperare hematologică completă):**

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi (în 2 doze) Z1–15 + Idarubicină 5 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–4 (1 ciclu)
- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi (în 2 doze) Z1–15 + Mitoxantronă 10 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–5 (1 ciclu)
- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi (în 2 doze) Z1–15 + Idarubicină 12 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1 (1 ciclu)

**Risc înalt (leucocite > 10.000/mm<sup>3</sup>)**

- Se recomandă profilaxia sindromului de diferențiere cu Dexametazonă 2,5 mg/m<sup>2</sup>/la 12 ore, 15 zile sau Prednison 1 mg/kgc/zi (în funcție de protocolul folosit).
- Există două categorii de regimuri recomandate de ghidurile internaționale:
  - ATRA + ATO și Antraciclina/Gemtuzumab ozogamicin (ATO nu e aprobat încă în formele *high-risk*, Gemtuzumab ozogamicin nu este aprobat în leucemie acută promielocitară)
  - ATRA și chimioterapie
- Alegerea unuia dintre protocoale va ține cont de disponibilitatea medicamentelor, precum și de prezența problemelor cardiace (FEVS scăzută, QTc prelungit). [1]
- În acest moment, în România protocolul PETHEMA rămâne standardul de tratament pentru pacienții cu risc înalt:

**Inducția [5], [9], [11]**

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi (în 2 doze) până la remisiunea morfologică completă
- Idarubicină 12 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1, 3, 5, 7
- Dexametazonă 2,5 mg/m<sup>2</sup> la 12 ore, 15 zile

**Consolidarea (recuperare hematologică completă și controlul LCR)**

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–15 + Idarubicină 5 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–4 + Citarabină pev 6 ore 1 g/m<sup>2</sup>/zi Z1–4 (1 ciclu)
- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–15 + Mitoxantronă 10 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–5 (1 ciclu)
- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–15 + Idarubicină 12 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1 + Citarabină 150 mg/m<sup>2</sup>/8 ore sc Z1–4 (1 ciclu)

## 4. Evaluarea răspunsului la tratament. Monitorizarea bolii minime măsurabile

|                                                 |                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evaluarea hematologică<br/>a răspunsului</b> | <b>Remisiune completă (RC):</b><br><b>&lt; 5% blaști fără promielocite atipice</b><br><b>N &gt; 1.000</b><br><b>Trombocite &gt; 100.000/mm<sup>3</sup></b>                               |
|                                                 | <b>Remisiune completă fără recuperare hematologică (RCi):</b><br><b>&lt; 5% blaști fără promielocite atipice</b><br><b>N &lt; 1.000</b><br><b>Trombocite &lt; 100.000/mm<sup>3</sup></b> |
|                                                 | <b>Fără răspuns:</b><br><b>&gt; 5% blaști și promielocite atipice la sfârșitul inducției (Z60)</b>                                                                                       |
| <b>Evaluarea moleculară</b>                     | <b>Remisiune completă moleculară:</b><br><b>Absența transcriptului PML-RARA prin RT-PCR sau RQ-PCR (de obicei după 2 cicluri de consolidare)</b>                                         |
|                                                 | <b>Fără răspuns molecular:</b><br><b>Prezența PML-RARA la sfârșitul consolidărilor.</b>                                                                                                  |
|                                                 | <b>Recădere moleculară:</b><br><b>Prezența PML-RARA în două probe recoltate la un interval de 2–4 săptămâni</b>                                                                          |

Prima evaluare morfologică nu trebuie să fie făcută mai devreme de 4–6 săptămâni. Examenul citogenetic și evaluarea moleculară după inducție nu au impact nici prognostic, nici terapeutic. Dacă pacienții *low-risk* sunt pancitopenici în Z28–35 de inducție, se recomandă efectuarea unui control medular și, dacă nu există promielocite atipice și blaști sub 5%, atunci se consideră toxicitate la ATRA/ATO, care vor fi oprite. [1]

Urmărirea BMR se face prin RT-PCR/RQ-PCR, se recomandă recoltarea după două consolidări, dar și la finalul consolidărilor. [1], [3], [12]

Obiectivul consolidărilor este obținerea remisiunii moleculare. La pacienții din grupa non-HR și tratați cu ATRA/ATO și BMR din aspirat medular negativă la finalul consolidărilor nu se mai recomandă monitorizarea în dinamică din cauza riscului aproape zero de recădere sau se poate monitoriza periodic din sângele periferic. [12], [13]

Aproximativ 1–5% dintre pacienții cu risc înalt pot fi pozitivi la finalul consolidărilor. Se recomandă monitorizarea moleculară periodică pentru a preveni recăderea morfologică. [12]

Pentru pacienții cu risc înalt, cei cu vârsta peste 60 ani, pacienții care nu au tolerat toate dozele de ATO: după terminarea consolidărilor, se recomandă monitorizare MRD din aspirat medular la fiecare 3 luni timp de 3 ani de la terminarea consolidărilor. Alternativ, se poate face monitorizare MRD din sângele periferic la fiecare 4–6 săptămâni. [13]

Dacă MRD este pozitiv, se va repeta la 2–4 săptămâni. Cel mai probabil, un pacient pozitiv la 2 determinări succesive va recădea morfologic dacă nu începe un tratament specific. [3]

## 5. Tratamentul de menținere (2 ani)

Se începe la o lună de la recuperarea hematologică post-consolidare din cadrul protocolului AIDA.

- **ATRA 45 mg/m<sup>2</sup>/zi Z1–15 la fiecare 3 luni.** Pe parcursul tratamentului cu ATRA se vor întrerupe Metotrexatul și 6-Mercaptopurina.

- **Metotrexat 15 mg/m<sup>2</sup>/zi** (1 dată pe săptămână, se va administra într-o singură priză dimineața, înainte de micul dejun).

- **6-Mercaptopurină 50 mg/m<sup>2</sup>/zi** (într-o singură administrare în timpul mesei sau după masă).

### Ajustare în funcție de toxicitatea hematologică/hepatică

|                                       |                                                                                                                                               |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leucocite > 3.500/mm <sup>3</sup>     | 100% din doză                                                                                                                                 |
| Leucocite 2.500–3.500/mm <sup>3</sup> | Se reduce doza cu 50%.                                                                                                                        |
| Leucocite < 2.500/mm <sup>3</sup>     | Nu se administrează, se reîncepe la creșterea numărului de leucocite cu 50% din doză, 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 1,16 mg/dl, când 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 anterioară, care se poate crește treptat la 100%.

| Leucemia acută promielocitară risc înalt (L > 10.000/mm <sup>3</sup> )                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inducție: ATRA + Idarubicină</b>                                                          |
| <b>Consolidare x 3</b>                                                                       |
| 1. ATRA + Idarubicină + Citarabină                                                           |
| 2. ATRA + Mitoxantronă                                                                       |
| 3. ATRA + Idarubicină + Citarabină                                                           |
| <b>Menținere : Purinethol + Metotrexat + ATRA</b><br>(dacă PCR negativ înainte de menținere) |

## 6. Leucemia acută promielocitară – recădere

Regimurile de tratament care nu includ ATO sunt un risc independent pentru creșterea incidenței recăderilor, dar și pentru supraviețuirea globală (SG) și supraviețuirea liberă de evenimente (SLE) inferioare. De asemenea, vârsta și grupa de risc sunt factori de risc independent pentru SG și SLE, cel mai probabil din perspective asocierii cu riscul de MP, dar nu sunt factori de risc pentru recădere. [10]

Majoritatea recăderilor apar în primii 3 ani după terminarea consolidărilor, fiind de subliniat rolul monitorizării moleculare. Recăderea moleculară trebuie să fie confirmată de o a doua probă recoltată la distanță de 2–4 săptămâni.

Opțiunile de tratament se vor stabili în funcție de timpul de la diagnostic până la recădere, dar și de tratamentul efectuat în primă linie. Autotransplantul de CSH este recomandat pentru pacienții care obțin BMR negativă, în timp ce allotransplantul de CSH este o opțiune pentru pacienții cu biologia moleculară pozitivă.

În ceea ce privește recăderea extramedulară, sistemul nervos central (SNC) este cel mai frecvent loc de recădere, iar cel puțin 10% din recăderile hematologice sunt asociate cu determinarea în SNC. Nu există un standard în tratamentul recăderii în SNC. Aplicații săptămânale intratecale triple (Citarabină/Metotrexat/Dexametazonă) până la normalizarea lichidului cefalorahidian (LCR), ulterior aplicații intratecale ca tratament de consolidare +/- radioterapie craniospinală, în asociere cu tratament sistemic. [1]

### **A. Fără expunere anterioară la Trioxid de arsenic sau recădere > 6 luni de la expunerea anterioară**

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> (în 2 prize)
- Trioxid de arsenic 0,15 mg/kg

### **B. Recădere precoce (< 6 luni) după ATRA și Trioxid de arsenic (fără expunere la Antraciclina) – se recomandă un regim de tratament care să includă Antraciclina**

- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> (în 2 prize)
- Trioxid de arsenic 0,15 mg/kg
- Idarubicină 12 mg/m<sup>2</sup>

### **C. Recădere precoce (< 6 luni) după expunerea anterioară la Trioxid de arsenic/Antraciclina**

- Trioxid de arsenic 0,15 mg/kg +/- ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> +/- Gemtuzumab ozogamicin până la remisiune morfologică completă și recuperare hematologică

**D. Gemtuzumab ozogamicin 6 mg/m<sup>2</sup>/zi, maximum 6 doze [1]****Post-obținere remisiune completă II:**

| PCR PML-RAR alfa             | Negativ                                       | Pozitiv      |
|------------------------------|-----------------------------------------------|--------------|
| Candidat pentru transplant   | Auto-TCSH                                     | Allo-TCSH    |
| Neeligibil pentru transplant | Consolidare cu Trioxid de arsenic (6 cicluri) | Trial clinic |

## 7. Mortalitatea precoce în leucemia acută promielocitară

Factorii de risc independenți pentru mortalitatea precoce (MP) sunt vârsta peste 60 ani și leucemia acută promielocitară cu risc înalt. [10]

Principalele cauze de mortalitate precoce sunt: complicațiile hemoragice, sindromul de diferențiere și infecțiile. [1]

Managementul hemoragiei cerebrale/pulmonare sau a unei tromboze masive în contextul coagulopatiei este o provocare, fiind complicații asociate cu o mortalitate foarte mare. [4]

### A. Coagulopatia din LAP

- Apare ca urmare a asocierii dintre coagularea intravasculară diseminată și hiperfibrinoliză.
- Hemoragia intracerebrală și pulmonară sunt cele mai întâlnite complicații și cu rată mare de mortalitate precoce [3], mai rar sunt complicațiile trombotice.
- Tratament substitutiv cu masă trombocitară / plasmă proaspăt congelată (PPC) / crioprecipitat / concentrat de fibrinogen pentru a menține numărul de trombocite  $> 30.000\text{--}50.000/\text{mm}^3$  până la corecția coagulopatiei, INR  $< 1,5$  și fibrinogen  $> 100\text{--}150$  mg/dl.
- Monitorizare hemogramă și coagulare cel puțin 1 dată pe zi. [3]
- Tratamentul cu ATRA îmbunătățește semnele biologice de coagulopatie, diminuând astfel riscul de hemoragie severă, de aici importanța instituirii cât mai precoce a acestui tratament.
- Pe perioada coagulopatiei active nu sunt recomandate manevrele invazive (puncții lombare, montare de cateter venos central), cu excepția situațiilor de urgență.
- Utilizarea tratamentului anticoagulant este controversată, se va lua în discuție raportul risc/beneficiu.
- Nu există date clare care să susțină utilizarea de heparină, factorul VIIa recombinant, trombomodulina solubilă, acidul tranexamic. [4] Trebuie analizat raportul risc/beneficiu în funcție de particularitățile fiecărei situații.

### B. Sindromul de diferențiere (SD)

- Incidența SD este cuprinsă între 2 și 48%, cu o mortalitate de 1%. Apare mai frecvent la pacienții tratați cu ATRA + ATO. [10] Alți factori de risc pentru apariția SD sunt obezitatea și vârsta peste 40 ani. [1]
- Timpul median de apariție este de 12 zile de la diagnostic, dar poate să apară oricând între 0 și 46 de zile.
- Manifestări clinice heterogene: sindrom febril (53–74%), dispnee însoțită de semne de supraîncărcare lichidiană (edeme periferice, pleurezie, lichid pericardic) 59–95%, hipotensiune 12–39%, insuficiență cardiacă, hemoragie pulmonară, infiltrate pulmonare, insuficiență renală, creștere în greutate  $> 5$  kg.
- Dacă există  $\geq 4$  simptome: SD formă severă; sub 4 simptome: SD formă moderată.

- Când leucocitele  $> 5.000/\text{mm}^3$ : se recomandă profilaxia SD cu Dexametazonă  $2,5 \text{ mg}/\text{m}^2/12 \text{ ore}$ , 15 zile.

### Simptome SD

- febră – tendință la desaturare
- $L > 10.000/\text{mm}^3$  – semne de supraîncărcare lichidiană
- dispnee – creșterea în greutate  $> 5 \text{ kg}$

### Tratament

- monitorizare atentă a bilanțului lichidian, a statusului pulmonar
- se inițiază Dexametazonă  $10 \text{ mg}$  la  $12 \text{ ore}$  pentru 3–5 zile, cu scăderea progresivă timp de 2 săptămâni. În caz de forme severe/greu responsive: se pot folosi doze mai mari de corticosteroizi.
- întrerupere temporară ATRA/ATO

## C. Profilaxie și managementul neutropeniei febrile

- Incidența complicațiilor infecțioase este mai redusă în tipurile de regim ATRA/ATO comparativ cu ATRA + chimioterapie. [5]
- Pe perioada neutropeniei se recomandă tratament antifungic profilactic (atenție la interacțiunile medicamentoase).
- Profilaxie antivirală pe perioada întregului tratament.
- De urmat ghidurile neutropeniei febrile.

## 8. Alte toxicități secundare ATRA/ATO

- Convulsii, confuzie.
- Sindrom musculo-scheletal, miopatie/miozită, rabdomioliză.
- Modificări ECG (prelungirea intervalului QT – risc de aritmii ventriculare/torsada vârfurilor – necesită monitorizare potasiu seric  $> 4$  mg/L și magnezemie  $> 1,8$  mg/dl). Monitorizare ECG de cel puțin 2 ori/săptămână. De evaluat interacțiunile cu alte medicamente ce pot prelungi intervalul QTc.
- Citoliza hepatică.
- Disfuncție renală: există studii care au arătat asocierea între dozele de ATO  $> 15$  mg și injuria renală acută comparativ cu doze mai mici (15,8% *versus* 0%,  $p = 0,001$ ), motiv pentru care se recomandă doze maxime de 15 mg, mai ales pentru pacienții obezi. [1]

## 9. Leucocitoza

- 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.

- Apărută pe parcursul inducției (LAP risc scăzut/intermediar în tratament cu ATO/ATRA vor dezvolta hiperleucocitoză la aproximativ 10 zile de la începerea tratamentului): prevenția/tratamentul sindromului de diferențiere (SD) și tratament citoreductor cu Hidroxicarbamidă 2–4 g/zi (doze fracționate la 6 ore) dacă leucocitele cresc peste 5.000–10.000/mm<sup>3</sup>. În caz de hiperleucocitoză greu controlată: se pot lua în considerare Idarubicină 12 mg/m<sup>2</sup> sau GO 6–9 mg/m<sup>2</sup>. [1], [5], [9]

## 10. Leucemia acută promielocitară la pacientul vârstnic și/sau cu multiple comorbidități și în sarcină

### Leucemia acută promielocitară la pacientul vârstnic și/sau pacientul cu multiple comorbidități

Pacientul vârstnic poate fi tratat cu același protocol de ATRA și chimioterapie ca și adultul tânăr, cu indicația de modificare a dozelor de chimioterapie (reducerea dozei de Antraciclină conform tabelului sau scăderea numărului de doze).

În ceea ce privește tratamentul cu ATO, se va ține cont de intervalul QTc. Pentru pacienții vârstnici și/sau cu multiple comorbidități *unfit* pentru chimioterapie, se recomandă tratament cu ATO/ATRA.

Utilizarea Citarabinei va necesita ajustare la funcția renală și la pacienții cu vârstă peste 60 ani. [1]

#### Ajustarea dozelor de Idarubicină în funcție de vârstă

| Vârsta    | Doza de Idarubicină  |
|-----------|----------------------|
| < 60 ani  | 12 mg/m <sup>2</sup> |
| 61–70 ani | 9 mg/m <sup>2</sup>  |
| > 70 ani  | 6 mg/m <sup>2</sup>  |

### Leucemia acută promielocitară și sarcina

Managementul necesită echipă multidisciplinară: hematolog, obstetrician, neonatolog.

Derivații de acid retinoic sunt teratogeni – de evitat în primul trimestru; ATRA poate fi folosită în trimestrele 2 și 3 cu monitorizarea atentă a fătului.

În primul trimestru, dacă pacienta optează pentru menținerea sarcinii, se poate folosi Daunorubicină în monoterapie ca inducție.

Derivații de arsenic sunt embriotoxici – de evitat pe toată perioada sarcinii. De asemenea, alăptarea este contraindicată în cazul pacientelor care primesc chimioterapie/ATO.

## 11. Interacțiuni ale ATRA cu alte medicamente [6]

|                          |                                                                                                            |                                                                                                                                                             |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interacțiuni<br>majore   | Fluconazol<br>Itraconazol<br>Voriconazol/azoli<br>Acid tranexamic<br>Minociclină<br>Tetraciclină           | Risc de pseudotumor cerebri (cefalee, vărsături, tulburări de vedere, fotosensibilitate, acufene)<br>Asocierea cu azoli: hipercalcemie, insuficiență renală |
| Interacțiuni<br>moderate | Ciprofloxacină<br>Claritromicină<br>Deferasirox<br>Atazanavir/Tenofovir<br>Emend/Indinavir<br>Moxifloxacin |                                                                                                                                                             |

# Bibliografie

- [1] NCCN Guidelines versiunea 2025
- [2] Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R.P., Borowitz M.J., Calvo K.R., Kvasnicka H.M., Wang S.A., Bagg A., Barbui T., Branford S., Bueso-Ramos C.E., Cortes J.E., Dal Cin P., DiNardo C.D., Dombret H., Duncavage E.J., Ebert B.L., Estey E.H., Facchetti F., Foucar K., Gangat N., Gianelli U., Godley L.A., Gökbuget N., Gotlib J., Hellström-Lindberg E., Hobbs G.S., Hoffman R., Jabbour E.J., Kiladjan J.J., Larson R.A., Le Beau M.M., Loh M.L., Löwenberg B., Macintyre E., Malcovati L., Mullighan C.G., Niemeyer C., Odenike O.M., Ogawa S., Orfao A., Papaemmanuil E., Passamonti F., Porkka K., Pui C.H., Radich J.P., Reiter A., Rozman M., Rudelius M., Savona M.R., Schiffer C.A., Schmitt-Graeff A., Shimamura A., Sierra J., Stock W.A., Stone R.M., Tallman M.S., Thiele J., Tien H.F., Tzankov A., Vannucchi A.M., Vyas P., Wei A.H., Weinberg O.K., Wierzbowska A., Cazzola M., Döhner H., Tefferi A., „International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data“, *Blood*, 15 septembrie 2022, 140(11), pp. 1200-1228; doi: 10.1182/blood.2022015850; PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031
- [3] Miguel A. Sanz, David Grimwade, Martin S. Tallman, Bob Lowenberg, Pierre Fenaux, Elihu H. Estey, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Thomas Buchner, Hartmut Döhner, Alan K. Burnett și Francesco Lo-Coco, „Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet“, *Blood*, 2009, 113, pp. 1875-1891
- [4] Miguel A. Sanz, 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, și Francesco Lo-Coco, „Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Recommendations from an Expert Panel of the European LeukemiaNet“, *Blood*, 25 februarie 2019
- [5] 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 A.M., Fabbiano F., Pogliani E.M., Petti M.C., 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*, 8 octombrie 2010, 116(17), pp. 3171-3179; Epub: 19 iulie 2010
- [6] German Intergroup Recommendations on the Diagnostic and Therapeutic Management of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) – 2015
- [7] Voso M.T., Guarnera L., Lehmann S., Döhner K., Döhner H., Platzbecker U., Russell N., Dillon R., Thomas I., Ossenkoppele G., Haferlach T., Vignetti M., La Sala E., Piciocchi A., Fazi P., Ramiro A.V., Giménez L.T., Gurnari C., Bullinger L., Hernández-Rivas J.M., „Acute promyelocytic leukemia: long-term outcomes from the HAR-MONY project“, *Blood*, 9 ianuarie 2025, 145(2), pp. 234-243; doi: 10.1182/blood.2024026186; PMID: 39504485
- [8] Burnett A.K., Russell N.H., Hills R.K., Bowen D., Kell J., Knapper S., Morgan Y.G., Lok J., Grech A., Jones G., Khwaja A., Friis L., McMullin M.F., Hunter A., Clark R.E., 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.*, octombrie 2015, 16(13), pp. 1295-305; Epub: 14 septembrie 2015
- [9] Fey M.F., Buske C., ESMO Guidelines Working Group, „Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up“, *Ann Oncol.*, octombrie 2013, 24, Supl. 6, pp. vi 138-143.
- [10] Iland H.J., „In APL, 2 targets are better than 1!“ *Blood*, 9 ianuarie 2025, 145(2), pp. 149-151; doi: 10.1182/blood.2024027451; PMID: 39786743
- [11] Sanz M.A., Montesinos P., Rayón C., Holowiecka A., de la Serna J., Milone G., de Lisa E., Brunet S., Rubio V., Ribera J.M., Rivas C., Krsnik I., Bergua J., González J., Díaz-Mediavilla J., Rojas R., Manso F., Ossenkoppele G., González J.D., 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*, 24 iunie 2010, 115(25), pp. 5137-5146; Epub: 14 aprilie 2010
- [12] Heuser M., Ofran Y., Boissel N., Brunet Mauri S., Craddock C., Janssen J., Wierzbowska A., Buske C., ESMO Guidelines Committee, [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org), „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; doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.018; Epub: 17 mai 2020; Erratum in: *Ann Oncol.*, iunie 2021, 32(6), p. 821; doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.005; PMID: 32171751
- [13] Heuser M., Freeman S.D., Ossenkoppele G.J., Buccisano F., Hourigan C.S., Ngai L.L., Tettero J.M., Bachas C., Baer C., Béné M.C., Bücklein V., Czyz A., Denys B., Dillon R., Feuring-Buske M., Guzman M.L., Haferlach T., Han L., Herzig J.K., Jorgensen J.L., Kern W., Konopleva M.Y., Lacombe F., Libura M., Majchrzak A., Maurillo L., Ofran Y., Philippe J., Plesa A., Preudhomme C., Ravandi F., Roumier C., Subklewe M., Thol F., van de Loosdrecht A.A., van der Reijden B.A., Venditti A., Wierzbowska A., Valk P.J.M., Wood B.L., Walter R.B., Thiede C., Döhner K., Roboz G.J., Cloos J., „2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party“, *Blood*, 30 decembrie 2021, 138(26), pp. 2753-2767; doi: 10.1182/blood.2021013626; PMID: 34724563; PMCID: PMC8718623