

LEUCEMIA ACUTA SI CRONICA MIELOCITARA, LIMFOCITARA

Leucemiile acute :

Definitie : Leucemiile acute (LA), grup heterogen de boli neoplazice care afecteaza celulele stem hematopoietice (CSH) si celulele partial directionate spre o serie celulara, oprirea intr-un stadiu precoce al diferentierii, proliferare clonala de celule imature (blasti) in MO si teritoriile extramedulare.

Consecinta fiziopatologica a alterarii functiei MO :

- suspendarea hematopoiezei
- scaderea elementelor sg. mature centrale si periferice
- selectarea celulelor tinere maligne proliferante.

Proliferarea blastica determina:

- Supresia clonelor normale
- S. de insuficienta medulara (anemie, infectii si hemoragii).

Dupa celula de origine, LA sunt impartite (cu caracteristici clinico - hematologice si prognostice dinstincte) in :

LA mieloide (LAM) transformarea maligna a celulei stem mieloide (CSM) sau a progenitorilor mieloizi

LA limfoblastice (LAL) transformarea maligna a celulei stem limfoide (CSL).

Leucemiile acute mieloide (LAM) :

Epidemiologie :

LAM :

- Poate afecta toate grupele de varsta
- Frecventa la adulti, cu incidenta de 3/100.000/an creste odata cu varsta
- Rara la copii sub varsta de 15 ani
- Incidenta LA este crescuta in tarile industrializate si in mediul urban
- Incidenta mai crescuta la barbati decat la femei, datorita SMD frecvente la barbati (cu evolutie spre LAM), in legatura cu expunerea la F. ocupationali

Etiopatogenie :

Etiologia nu este complet clarificata. Sunt incriminati:

Factori genetici sau constitutional:

- Anomalii Cr. congenitale (S. Down, S. Klinefelter, trisomia X)
- Anemia Fanconi
- S. ataxie-teleangiectazie
- Deficite imune (S. Wiscott-Aldrich, agammaglobulinemia legata de sex)
- Acesti pacienti dezvoltă LAM in copilarie.

Factori de mediu :

- Agenti fizici (radiatii ionizante si electromagnetice: raze x, gamma, neutron, izotopi radioactivi; in etapa prenatala)
 - Agenti chimici (medicamente citostatice, cloramfenicol, paracetamol, fenilbutazona)
 - Expunerea la solventi organici (benzen, toluen)
 - Ierbicide si pesticide
 - Coloranti si vopsele, asociata cu A. aplastica si pancitopenie si dezvoltarea LAM
 - Expunerea la fumat
 - ***Expunerea anterioara la agenti chimioterapeutici*** (pentru alte cancere); sunt doua tipuri de LAM :
 - Dupa expunere la agenti alkilanti si o F. de latentă de 3 - 5 ani (cu o F. de mielodisplazie preleucemica, prezenta 5q- sau monosomie)
 - Dupa expunere la inhibitori de topoisomerase 2 (F. de latentă de doar 9 - 12 luni)
 - ***LAM poate fi secundara*** unui SMD, unei boli cronice mieloproliferative (PV, LMC, TE) sau HPN.
- Sunt descrise si cazuri de S. familiale LAM - SMD.

Patogenetic :

Precursorii nediferentiatii patologici provin dintr-o singura CSH (boala clonala) unde apar anomalii citogenetice ale genelor implicate in cresterea si diferentierea celulara normala.

Procesul de leucemogeneza se desfasoara in etape (multistep), prin modificari, a unor gene codificatoare de F. de transcriptie, iar ulterior la nivelul unor gene implicate in proliferarea celulara.

Sunt afectate inhibitia de contact intercelulara, celulele NK si alti F. implicati in raspunsul imun.

Proliferarea autonoma si acumularea in organele hematopoietice a celulelor maligne duce la inlocuirea populatiei MO (cu aparitia anemiei, trombocitopeniei si neutropeniei) si descarcarea blastilor (Bl) in sg. periferic.

In **LA promielocitara** exista o translocatie t (15;17) cu formarea proteinei de fuziune PML-RARa, cu fixarea receptorului acidului retinoic (AR) de un F. nuclear corepresor, iar gena AR nu poate fi activata de dozele fiziologice de AR rezulta o represie/blocare a transcriptiei si a diferentierii celulare.

Clasificarea LAM :

Clasificarea morfologica FAB a LAM (Grupul de Lucru Franco-American-Britanic) **cuprinde:**

- MO LA nediferentiata, nu poate fi dg. morfologic, doar prin imunofenotipare 3% cazuri
- M1 LA mieloblastica fara maturatie (10% promielocite/mielocite sau monocite ; pot avea corpi Auer - CA); 20% cazuri
- M2 LAM cu maturatie ($\geq 10\%$ promielocite/mielocite; 20% monocite; prezenta de CA; incadreaza forma cu t (8;12); 30% cazuri
- M3 LA promielocitara (30% promielocite hipergranulare; prezinta t (15;17); 10% cazuri; pot exista si F. microgranulare de boala
- M4 LA mielomonoblastica, cu 20 % blasti si promielocite; $\geq 20\%$ diferentiere monocitara; 20% cazuri
- M5 LA monoblastica cu component monocitara 80%; 10-15% cazuri
- M5a monoblastica fara diferentiere,cu monoblasti 80% din componenta monocitara; M5b monoblastica cu diferentiere; monoblasti 80% din componenta monocitara.
- M6 Eritroleucemia acuta: eritroblasti 50% din celulele medulare; mieloblasti 30% din celulele medulare non-eritroide
- M7 LA megacarioblastica (mielofibroza acuta): megacarioblasti evidentiati prin imunofenotipare (CD61, CD41a, CD42b) sau prin microscopie electronica.

Clasificarea OMS a LAM se bazeaza pe analiza citogenetica (rol in prognostic si terapie).

•***LAM cu anomalii citogenetice recurente :***

- LAM cu t (8;21)
- LAM cu eozinofile medulare anormale si inv 16 sau t (16;16)
- LAM promielocitara cu t (15;17) si variantele
- LAM cu anomalii 11q23

•***LAM cu displazie multiliniara :***

- Dupa SMD sau SMD/SMP
- Fara antecedente de SMD sau SMD/SMP, dar cu displazie in $\geq 50\%$ din celulele a doua sau mai multe linii

•***LAM in legatura cu tratamente efectuate pentru LAM sau SMD :***

- Dupa agenti alkilanti/radioterapie
- Dupa inhibitori de topoisomeraza II

• ***LAM neclasificate altfel (corespunzator unor subtipuri FAB) :***

- LAM cu diferentiere minima (FAB MO)
- LAM fara maturatie (FAB M1)
- LAM cu maturatie (FAB M2)
- LAM mielo-monocitara (FAB M4,M5)
- Eritroleucemia acuta (FAB M6)
- LA megacariocitara (FAB M7)
- LA cu bazofile
- Panmieloza acuta cu mielofibroza (mielofibroza acuta)
- Sarcomul mieloid

Manifestari clinice :

Debutul LAM este insidios, rapid progresiv (1-2 saptamani), cu aparitia simptomelor si semnelor.

1.Tabloul clinic este dominat de manifestarile *de insuficienta medulara* :

- ***Sindromul anemic*** (astenie, palpitatii, dispnee de efort, paloare) cu agravarea, in 2 - 4 saptamani (la 4 - 5 g Hb/100 ml)

- ***Sindromul infectios*** datorat neutropeniei (sub 1000/mm³), cu febra de tip septic, angina ulcero-necrotica, ulceratii bucale, amigdalite acute supurate, infectii respiratorii, infectii cutanate, poate fi semnul inaugural al bolii.

Este datorat infectiei cu germeni microbieni (pseudomonas) sau cu ciuperci (candida), iar in cazul infectiilor cutanate (stafilococi si streptococci).

- ***Sindromul hemoragipar*** (prin trombocitopenie severa si progresiva sau/si CID) manifestat prin epistaxis, gingivoragii, echimoze, sufuziuni, metroragii, hemoptizii, hemoragii digestive, cerebrale, meningiene sau retiniene si retroorbitale

In LAM promielocitara apare CID produs de tromboplastina eliberata din granulatiile promielocitelor.

2.Pot fi prezente:

- *Manifestari produse prin infiltrarea leucemica in organe si tesuturi:*
 - Cresterea presiunii in MO (incarcare leucemica mare)
 - Afectare osteo-articulara cu infiltrarea cavitatii osoase si a periostului
- *Manifestari cutanate si mucoase in LAM cu component monocitara –M4, M5:*
 - Hipertrofia gingivala
 - Infiltrarile leucemice cutanate
- *Semne de leucostaza (peste 100.000/mm.³):*
 - Hipoxie
 - Confuzie
 - Hemoragii retiniene
 - Opacitati pulmonare
- *Adenopatiile,hepatosplenomegalia,afectarea SNC* sunt rare in LAM la adult.

Examinari paraclinice :

1.Examenul sangelui periferic :

Hemograma :

- Anemie de tip aregenerativ progresiva, severa
- Nr. de leucocite crescut (30.000 - 200.000/mm³)
- Exista si forme cu valori normale sau chiar scazute (F. leucopenice)
- Trombocitopenie progresiva, in F. severe sub 30.000/mm³.

Tabloul sanguin :

- Prezenta variabila de blasti, cu nucleu nematurat si nucleoli numerosi si/sau monstruosi cu citoplasma bazofila, granulatii azurofile (sau CA)
- Exista si celule mature, dar lipsesc celulele intermediare (“hiatus leucemic”)
- In unele cazuri (aleucemice) blastii lipsesc din sg. periferic.

2. Medulograma confirma dg. de LAM (in formele aleucemice) prin evidentiarea a cel puțin 20% blasti ca infiltratie leucemica (criteriu obligatoriu de dg.) si diminuarea populatiei medulare normale.

MO este de regula hipercelulara, rar hipoplazica.

Dupa aspectul morfologic pot fi descrisi :

- Mieloblasti (talie mare, nucleu neregulat, nr. mai mare de nucleoli, prezenta de CA patognomonici)
- Monoblasti (nucleu convolut sau lobat, cu 1-4 nucleoli, citoplasma fin granulata)
- Promielocite (talie mare, granulatii atipice abundente)
- Pot fi prezente modificari displazice multiliniare.

BOM trebuie efectuata (devreme) in LA promielocitara pentru date de flow- citometrie, citogenetica si ex. moleculare (transcriptul PML - RARa).

Este utila in formele rare de LA megacarioblastica (M7) in care se evidentiaza mielofibroza.

3.Examenul citochimic :

- Mieloblastii au reactie pozitiva pentru mieloperoxidaze (MPO) si negru Sudan
- Monoblastii pentru a-naftil-esteraza
- Monocitele pentru esterazele nespecifice
- Megacarioblastii pentru MPO plachetare.

4.Imunofenotiparea prin flow-citometrie din MO sau sg. periferic, cu Atc monoclonali,evidentiaza atg de suprafata ale subgrupelor de LAM permitand dg si clasificarea.

- Markeri de linie mieloida: CD33, DD13, CD11c, CD34 (precursor precoce); Cd117 (linie mieloida/celula stem)
- Markeri monocitari: CD14, CD11b
- Markeri eritrocitari: glicoforina A, spectrina, Atg. de grup sanguin
- Markeri megacariocitari: GP Ib (CD42b), GP IIb/IIIa (CD41), FvW.

Imunofenotiparea este utila in diferentierea LAM de o LAL.

In cazuri rare,blastii pot exprima markeri imunofenotipici atat de precursori mieloizi, cat si limfoizi pe aceeasi celula (infidelitate de linie) sau doua populatii celulare distincte imunofenotipic (leucemie bifenotipica), unele cu markeri de limfocit B (mai frecvent CD19, CD7), altele cu markeri mieloizi si cu t (9;22), (Cr. Philadelphia).

5.Examinari genetice :

Se efectueaza in toate cazurile de LAM.

Modificari precum :

- t (8;21)
- t (15;17)
- inv16
- t (16;16) se asociaza cu un *prognostic favorabil*
- cariotipul normal, trisomia 8 (8+), anomalia 11q23, del(9q), del(7q) trisomia 6 au un *prognostic intermediar*
- del(5q)
- del(7q), anomalile multiple se asociaza cu un *prognostic nefavorabil.*

6.Examinari moleculare medulare :

FISH si PCR evidenciate in cazuri la care cariotipul pare normal (mutatii ale genelor NPM1, cu prognostic favorabil) sau FLT3 (cu prognostic nefavorabil).

In LA promielocitara vor fi evaluate rearanjarile genelor PML/RARa.

RT-PCR poate evalua boala minima reziduala dupa terminarea terapiei.

Profilul de expresie genica (microarray) permite o clasificare a LAM prin “semnatura” a mii de gene.

7. Alte examinari paraclinice :

- Timp de protombina (TP) crescut
- Valori scazute ale fibrinogenului
- Prezenta CID in cadrul LA promielocitare (M3).
- Hiperuricemie
- Valori crescute ale LDH
- Lizozimurie (in LAM 4, LAM 5).

Trebuie efectuate :

• Radiografii toracice :

- Recoltate culturi din sange, alte tesuturi sau medii (la pacientii febrili cu infectie).

Teste HLA sau *tipizare* de ADH efectuate la pacientii candidati pentru transplant allogen.

Investigarea *functiei hepatice si renale* este necesara inaintea initierii terapiei.

CT sau RMN in cazul prezentei semnelor sau simptomelor care sugereaza o afectare a SNC.

La cei fara CT sau RMN este indicata punctia lombara.

Evaluarea functiei miocardice (echocardiografie sau scanare MUGA) pentru cardiotoxicitatea unor citostatice sau a radioterapiei toracice.

Diagnostic :

Dg. LAM se bazeaza pe aspectul clinic si pe datele ex. morfologice, citochimice, imunofenotipice, citogenetice si moleculare.

Este sugerat de semnele hematopoiezei ineficiente (anemie, infectii, sindrom hemoragipar) si a celor de proliferare si infiltratie blastica in organe sau tesuturi.

Confirmarea dg. este adusa de ex. morfologic al MO (prezenta a **cel putin 20% blasti atipici**, dislocarea MO normale) si frecvent de ex sg. periferic (20% blasti); imunofenotiparea si ex. citogenetic molecular precizeaza tipul de leucemie.

Pacientii cu anomalii clonale recurente genetice precum t (8;21), t (15;17), inv (16), t (16;16) trebuie considerati ca avand LAM indiferent de procentul de blasti.

Diagnosticul diferential :

- **Leucemia acuta limfoblastica (LAL):** proliferare de limfoblasti (LBl) (B sau T) cu aspect morfologic si imunofenotipic caracteristic ;
- **SMD** cu procent crescut de blasti (AREB) evolueaza in timp, spre LA; sunt prezente semnele mielodisplaziei si < 20% blasti ;
- **Stadiul de transformare blastica** a unei LMC: prezenta splenomegaliei voluminoase, lipsa hiatusului leucemic in F. leucocitara, evolutia de mai multi ani a bolii ;
- **Anemia aplastica :** evolueaza cu anemie, trombocitopenie si leucopenie, MO este hipocelulara, inlocuita cu tesut gras; fara celule atipice (blasti);
- **Reactii leucemice** (stari infectioase,septice,paraneoplazice): hiperleucocitoza, moderata deviere spre stanga in F. leucocitara (metamielocite,mielocite), absenta mieloblastilor, fara afectarea hematopoiezei generale;
- **Mononucleoza infectioasa** (la tineri): evolutie cu febra, angina, adeno si hepato-splenomegalie, absenta hemoragiilor, neutropeniei si trombocitopeniei, reactia Paul-Bunel pozitiva.

Evolutie, complicatii, prognostic :

- In absenta tratamentului, evolutia LAM este fatala in saptamani sau 2-3 luni.
- Decesul produce repede (zile) prin hemoragii cerebrale.
- Cu terapia actuala, se pot obtine RC in 50 -70% cazuri.
- Supravietuirea la 5 ani atinge 20 - 40% cazuri.

Factori de prognostic nefavorabil :

- Leucocitoza peste 50.000/mm³ la debut
- Trombocitopenia
- Sindromul CID
- Atingerea meningeana initiala
- Hipertrofia gingivala
- Absenta raspunsului initial la terapie
- Varsta inaintata
- LA secundare
- Subtipurile M0, M5, M6, M7.

Pe baza profilului citogenetic sunt differentiate **3 grupe de prognostic** :

Prognostic favorabil – t (8;21), t (15;17), inv (16), mutatiile genei NOM1, gena de fuziune PML - RARa

Prognostic nefavorabil - anomalile Cr. multiple, del(5q), del(7q), 11q23, anomalile genei FLT3

Prognostic intermediar - cariotipul normal, trisomia 8, alte anomalii Cr.

Pacientii cu **LA promielocitara** pot fi stratificati in **trei grupe de risc**:

- **Risc scazut** : leucocite $< 10.000/\text{mm}^3$ si trombocite $40.000/\text{mm}^3$
- **Risc intermediar** : leucocite $< 10.000/\text{mm}^3$ si trombocite $40.000/\text{mm}^3$
- **Risc crescut** : leucocite $10.000/\text{mm}^3$

LA promielocitara are un prognostic bun, o rata de curabilitate de 70%.

Recaderile cutanate si in SNC apar in cazurile cu prezenta markerului CD56 in peste 20% din promielocite, are un prognostic nefavorabil.

In final, toate cazurile de LAM sfarsesc prin **complicatii hemoragice sau infectioase**

Infectiile pot fi bacteriene (Gram positive si negative) sau fungice (Candida si Aspergillus), rar virale; apar si complicatii metabolice (nefropatia urica, S. de liza tumorală) sau enterita neutropenica.

Tratament :

1. In LAM tratamentul este complex si vizeaza :

- **Atitudini de urgenta:** leucafereza in cazurile cu hiperleucocitoza ($100 \times 10^9/l$) sau cu leucostaza
- Hidratare intensa si alcalizarea urinei (prevenirea S. de liza tumorală) in cazurile cu nr. crescut de blasti in sg. periferic
- Antibiototerapie (empirica) cu spectru larg pentru sepsisul neutropenic
- Reanimare cardiovasculara si respiratorie in socul septic sau hemoragia masiva.

2.Tratamentul suportiv :

- **Masa eritrocitara** pentru corectarea anemiei
- **Masa trombocitara** pentru a mentine nr. trombocitelor $10 \times 10^9/l$ (sau la $20 \times 10^9/l$ in caz de soc septic pe antibioterapie, $50 \times 10^9/l$ in LA promielocitara)
- **Se pot administra F. de coagulare** (plasma proaspata congelata, crioprecipitat) in functie de testele de hemostaza si manifestarile hemoragice
- **Antibioterapia profilactica** va asocia fluorochinolone (ciprofloxacin, levofloxacin) cu antifungice (fluconazole, posaconazol)

-In **neutropenia febrila** (neutrofile $1000/\text{m}^3$, febra 38°C) se asociaza (empiric) cefalosporine (generatia 2-3) cu aminoglicozide si antifungice, modificarea antibioterapiei, in functie de rezultatul ex. bacteriologice (hemocultura, urocultura, cultura din sputa sau alte medii/tesuturi)

- **Factorii de crestere (G-CSF sau GM-CSF)** nu sunt indicati de rutina, administrarea lor, dupa polichimioterapia agresiva cu neutropenie sub $500/\text{mm}^3$, reduce perioada de aplazie post-chimioterapie

- **Hidratare** si administrare de **Allopurinol sau Rasburicase** pentru prevenirea hiperuricemiei.

3.Chimioterapia se administreaza cu scopul eliminarii CL si pentru obtinerea **RC hematologice**.

Criteriile unei RC sunt :

- MO cu celularitate normala (5% blasti, reprezentare normala a hematopoiezei trilineare)
- Normalizarea sg. periferic (absenta blastilor, neutrofile $\geq 1500/\text{mm}^3$, Hb =10g/dl)
- Absenta organomegaliei si splenomegaliei
- RC nu este sinonima cu vindecarea; CL nu pot fi detectate prin ex morfologic conventional, pot fi identificate prin tehnici moleculare.

Tratamentul consta in doua faze:

1.Tratamentul de inductie a remisiunii :

Exista multe regimuri de inductie, cel mai utilizat fiind regimul “3+7”: administrarea zilnica, timp de 3 zile a unui antracicline (daunorubicin, epirubicin, idarubicin) in perfuzie i.v. de 15 - 30 minute asociata cu citozinarabinozida (ara - C), in perfuzie continua i.v. timp de 7 zile.

Dupa 3 - 4 saptamani este evaluata MO (mielograma) pentru aprecierea raspunsului terapeutic.

Lipsa RC impune administrarea a inca 1-2 cure la intervale de 21 de zile.

2.Tratamentul de consolidare :

Dupa obtinerea RC, cu doze mari (3 g/m²) de Ara - C sau doze standard de Ara - C se poate asocia la fiecare cicluri de 21 de zile un agent fara reactie incrucisata (Etoposid, Mitoxantrona, N-amsacrina)

Tratamentul de consolidare reduce in continuare incarcarea leucemica si riscul de recadere a bolii

In cazurile cu prognostic nefavorabil, tratamentul de consolidare poate include o *faza de intensificare sau transplantul autolog sau allogen*

Analiza F. de prognostic permite o stratificare a riscului bolii.

Pacientii din grupa de *risc redus* vor primi tratament cu doze crescute de ARA-C (3 g/m²) in perfuzie i.v. timp de 3 ore la fiecare 12 ore, in zilele 1, 3 si 5 pentru 4 cicluri de tratament sau numai 2 cicluri urmate de transplant autolog de CSH.

Pacientii cu *risc intermediar* vor primi 4 cicluri aceeasi schema de tratament cu ARA - C sau transplant allogen de CSH.

Pacientii cu *risc crescut* vor fi supusi unui transplant allogen de CSH sau vor fi inclusi in trialuri clinice sau vor primi tratament cu ARA-C in doze crescute, ca in celelalte grupe de risc.

Recurgerea la un tratament tintit cu Atc monoclonali (Gemtuzumab ozogamicin, anti - CD33) asociati cu ARA-C, poate imbunatati rata remisiunilor, fara o prelungire semnificativa a supravietuirii.

Bolnavii *cu varsta peste 60 de ani*, cu rezerva hematopoietica medulara redusa, vor fi supusi unei chimioterapii mai putin agresive si rareori unui transplant.

Intrucat antraciclinele au un efect cardiotoxic, se va da Mitoxantrona (inhibitor de topoizomeraza II, fara potential cardiotoxic).

La bolnavii în vârstă, cu status de performanță precară sau cu F. de prognostic nefavorabil se pot administra doze mici de Ara - C subcutanat, Azacitidina sau Decitabina i.v., sau terapie orală cu Hidroxicarbamidă (Hidroxiuree), Etoposid sau Melphalan.

Bolnavii cu vârstă sub 60 de ani vor fi supuși tratamentului cu 4 cure de chimioterapie combinată intensivă; apare o perioadă de 2-3 săptămâni de mielosupresie profundă (aplazie postcitostatică), perioadă în care este necesară terapia suportivă.

3.Tratamentul de mentinere nu aduce beneficiu evident și nu este utilizat în LAM.

Tratamentul de mentinere se utilizează și este eficient în LA promielocitară.

4.Transplantul allogen de celule stem :

De la donator înrudit (din familie), indicat la pacienții mai tineri (sub 45 de ani) cu LAM cu prognostic nefavorabil, după obținerea primei RC; el poate fi aplicat și la bolnavi mai în vârstă, cu utilizarea unui regim de condiționare de intensitate redusă.

Pentru bolnavii cu F. citogenici de prognostic favorabil, transplantul va fi rezervat ca o terapie de salvare sau în cazul bolii refractare sau al recaderiiilor.

Transplantul allogen reduce riscul recaderilor de boală, are o mortalitate peritransplant de 10 - 25% și riscul apariției bolii grea față de gazda.

Transplantul autolog de CSH :

- Poate fi aplicat la pacientii sub varsta de 65 de ani,
- Cu risc intermediar sau crescut,
- In absenta unui donator compatibil,
- In prima RC;
- Mortalitatea este mai redusa,
- Nu apare boala grefa contra gazda,
- Are o rata a recaderilor de 40 - 50%.

5.Tratamentul recaderilor de boala sau al cazurilor refractare :

Pacientii care nu raspund la tratamentul de inductie au un prognostic infaust.

Ratele de raspuns depind de durata primei remisiuni.

Recaderea de boala apare la 50% din cazurile care au obtinut RC dupa chimioterapia conventionala in primii 2-3 ani.

O a doua RC, indeosebi la tineri, se obtine la jumatate din cazuri prin chimioterapie cu doze mari de Ara - C asociate cu Fludarabina, Etoposid sau Idarubicina si G-CSF (schema FLAG - IDA), combinatia Mitomicin+Etoposid+Ara - C (MEC) sau combinatia Cladribina+Ara - C+Mitoxantrona+Filgastrim (CLAG - M).

Terapia de ales ramane insa allotransplantul de CSH si infuzia de limfocite de la donator pentru prevenirea recaderii post transplant.

6. Tratamentul LA promielocitare

Datorita biologiei sale particulare, prezentei $t(15;17)$ si riscului de dezvoltare a CID inainte de tratament sau dupa aplicarea acestuia se impune recurgerea la terapie precoce dupa precizarea dg.

LA promielocitara este sensibila si responsiva la tratamentul cu *Acid all-trans-retinoic (ATRA)*, agent reversor care induce diferentierea promielocitelor leucemice in granulocite mature.

ATRA va fi administrat precoce, ATRA singur nu permite obtinerea de remisiuni de durata, se asociaza, in tratamentul de *inductie*, chimioterapia cu antracicline (Idarubicina).

In cazurile cu risc crescut tratamentul se va face cu ATRA+Antraciclina+ARA - C.

Pacientii care nu pot primi antracicline, ATRA se va da in combinatie cu Trioxidul de arsen (As_2O_3).

In cazurile cu risc crescut de boala este necesar tratament intratecal cu ARA - C + Hidrocortizon in 5 aplicatii saptamanale.

Prezenta CID necesita administrarea de ATRA, masa trombocitara si crioprecipitat (pentru a mentine un nr. de trombocite $20.000/\text{mm}^3$ si fibrinogenul peste 100 -150 mg/dl).

In cursul tratamentului cu ATRA, in primele 21 de zile, poate sa apara ***“Sindromul acidului retinoic (SAR) sau sindromul de diferentiere”*** caracterizat prin febra, hipotensiune, crestere in greutate, detresa respiratorie, serozita cu afectare pleurala sau pericardica, hipoxemie, IRA, alterarea functiilor hepatice.

Tratamentul SAR se face prin administrare de corticosteroizi i.v.

Dupa inductie este necesara terapia de **consolidare** (3 cicluri lunare) cu antracicline (Idarubicin), iar ulterior tratament de **intretinere** (pana la 2 ani) cu ATRA intermitent (15 zile la fiecare 3 luni) si doze mici de citostatice (MTX si Purinetol).

Se pot obtine vindecari in 50-70% cazuri.

Varianta de LAM3 cu prezenta t(11;17) este rezistenta la tratamentul cu ATRA.

In aceste cazuri si in recaderile de boala, se recurge la tratament cu As_2O_3 , substanta cu efect antileucemic utila si in formele de LAM cu t(15;17).

Se administreaza in perfuzii zilnice, pana la obtinerea RC, ulterior ca tratament de consolidare timp de 4 - 5 saptamani.

O varianta a tratamentului de consolidare o reprezinta ***transplantul de celule stem***.