



# Leucemia Acuta Promielocitica (LAP-AML M3)

---

## MANAGEMENT-LINEE GUIDA

---

**Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet.** Blood 2019;133:1630-1643

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 and Francesco Lo-Coco



## DIAGNOSI

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
La sospetta LAP è un'emergenza clinica	IV-C	invariata
La gestione del paziente con sospetta LAP dovrebbe avvenire ad opera di un team multidisciplinare in un centro specializzato con rapida disponibilità della diagnostica molecolare, degli emocomponenti, dei farmaci specifici quali acido transretinoico (ATRA) e triossido di arsenico (ATO) e di chemioterapici	IV-C	invariata
Il sospetto diagnostico deve essere confermato mediante riscontro del prodotto molecolare di fusione PML-RARA o delle sue varianti con RT-PCR o RQ-PCR	IV-C	invariata
Le metodiche utilizzabili per confermare la diagnosi di LAP sono: RT-PCR, RQ-PCR, FISH e immunoistochimica	Ila-B	aggiornata



## GESTIONE DELLA COAGULOPATIA

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
Iniziare il trattamento con ATRA immediatamente in caso di sospetto diagnostico di LAP	Ib-A	invariata
Iniziare la somministrazione di plasma fresco congelato e/o crioprecipitato e/o piastrine immediatamente in caso di sospetto diagnostico di LAP; mantenere FG > 100-150 mg/dl, plt > 30-50.000, PT INR < 1.5	IIb-B	parzialmente modificata
Monitorare almeno quotidianamente emocromo, PT, aPTT, FG, D-D, fino alla normalizzazione dei parametri clinici e di laboratorio indicativi di coagulopatia	IIb-B	nuova raccomandazione
Non somministrare anticoagulanti o fibrinolitici (ad es. eparina, acido tranexamico) al di fuori di protocolli clinici	IV-C	invariata



## GESTIONE DELL'IPERLEUCOCITOSI ALLA DIAGNOSI (GB > 10.000/ $\mu$ L)

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
Iniziare la chemioterapia immediatamente in attesa della conferma molecolare		
Pazienti candidati a ATRA + chemioterapia: iniziare ida o danno in monoterapia o in associazione con citarabina	IV-C	aggiornata
Pazienti candidati a ATRA + ATO: iniziare ida (12 mg/mq) o gentuzumab ozogamicin (6-9 mg/mq)		
Evitare di eseguire la leucaferesi per elevato rischio emorragico	III-B	invariata
La somministrazione profilattica di corticosteroidi può essere utile per ridurre il rischio di sindrome da differenziamento	IV-C	invariata

## TRATTAMENTO SPECIFICO

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
Se possibile arruolare i pazienti in un protocollo clinico	IV-C	invariata
Induzione nei pazienti con GB $\leq 10.000/\mu\text{l}$ : ATO + ATRA, se controindicazione ad ATO associare ad ATRA chemioterapia con antraciclinico	Ib-A	nuova raccomandazione
Induzione nei pazienti con GB $> 10.000/\mu\text{l}$ (high risk): ATO + ATRA + chemioterapia, oppure ATRA + chemioterapia con antraciclinico	Ib-A	nuova raccomandazione
La terapia di induzione non deve essere modificata in presenza di caratteristiche considerate a cattiva prognosi: mutazioni di FLT3, anomalie citogenetiche, espressione di CD56, isoforme di BCR3 PML-RARA	IIa-B	invariata
La terapia con ATRA deve essere proseguita fino a completa differenziazione dei blasti e a ottenimento della remissione completa, attesa virtualmente in tutti i pazienti che ricevono il trattamento di induzione	IIa-B	aggiornata
Non modificare lo schema di trattamento in caso di incompleta differenziazione dei blasti, entro 50-60 giorni dall'inizio dell'induzione	IV-C	invariata

## TRATTAMENTO SPECIFICO

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
Consolidamento nei pazienti trattati con induzione senza chemioterapia: 4 cicli di ATO (0.15/mg/kg/die per 5 giorni/settimana per 4 settimane, con 4 settimane di intervallo fra i cicli) + 7 cicli di ATRA (45 mg/mq/die per i pazienti adulti, 25 mg/mq/die per i pazienti pediatrici, per 2 settimane, con 2 settimane di intervallo fra i cicli)	Ib-A	nuova raccomandazione
Consolidamento nei pazienti trattati con induzione standard, ATRA + chemioterapia: 2-3 cicli di chemioterapia con antraciclinico	Ib-A	
Consolidamento nei pazienti trattati con induzione standard, ATRA + chemioterapia: l'associazione di ATRA all'antraciclinico sembra produrre un vantaggio	IIb-B	parzialmente modificata
Consolidamento nei pazienti di età < 60 aa e con GB > 10.000/ml alla diagnosi: almeno un ciclo di consolidamento deve includere citarabina a dosi alte o intermedie	IIb-B	
La valutazione della remissione molecolare midollare deve essere effettuata al termine del consolidamento mediante RT-PCR o PCR quantitativa con una sensibilità di almeno $1 \times 10^{-4}$		parzialmente modificata



## GESTIONE DELLA SINDROME DA DIFFERENZIAZIONE

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
In caso di sospetta iniziale sindrome da differenziazione iniziare immediatamente il trattamento con corticosteroidi (desametasone 10 mg e.v. q12h). Interrompere il trattamento alla risoluzione dei sintomi e riprendere la terapia con ATO + ATRA	Ila-B	invariata
Sospendere temporaneamente ATO e ATRA in caso di sintomatologia da sindrome da differenziazione severa	Ila-B	invariata

## GESTIONE DELLA TERAPIA CON ATO

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
L'incremento dei GB $> 10.000/\mu\text{l}$ in corso di ATRA e/o ATO è segno di differenziazione indotta dai farmaci e non deve far riclassificare il paziente come high risk	IV-C	nuova raccomandazione
In caso di significativo incremento dei GB in corso di ATRA e/o ATO considerare la somministrazione di HU 2 gr/die oppure, per iperleucocitosi estremamente elevata, di chemioterapia con antraciclinico o di gentuzumab ozogamicin (6-9 mg/mq)	IV-C	nuova raccomandazione
ATO deve essere somministrato solo dopo la conferma della positività di PML-RARA	IIb-B	invariata
Durante il trattamento con ATO monitorare con attenzione i livelli degli elettroliti, in particolare mantenere il potassio sierico $> 4 \text{ mEq/l}$ e il magnesio sierico $> 1.8 \text{ mg/dl}$	IV-C	invariata
Durante il trattamento con ATO monitorare all'ECG il l'intervallo QTc almeno 2 volte alla settimana (utilizzare una tra le formule di Bazett, Fridericia, Hodges o Framingham)	IV-C	Nuova raccomandazione
I pazienti ad alto rischio o con precedenti riscontri di allungamento significativo del QTc o episodi di torsione di punta dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio mediante telemetria		
In caso di allungamento del QT/QTc $> 500 \text{ ms}$ ATO deve essere interrotto, effettuare eventuali correzioni elettrolitiche e se possibile sospendere eventuali trattamenti concomitanti che possano allungare il QT. Riprendere il trattamento con ATO quando QT/QTc $\leq 460 \text{ ms}$ e gli elettroliti sono stati corretti		

## GESTIONE DEL PAZIENTE DOPO IL CONSOLIDAMENTO

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
I pazienti trattati con ATO + ATRA senza chemioterapia, per malattia a rischio standard ( $GB \leq 10.000/\mu l$ ), non devono ricevere una terapia di mantenimento	Ib-A	nuova raccomandazione
I pazienti trattati con ATRA + chemioterapia, per malattia ad alto rischio ( $GB > 10.000/\mu l$ ), dovrebbero ricevere una terapia di mantenimento	Ib-A	invariata
Il trattamento precoce dei pazienti con positivizzazione della MRD produce un vantaggio rispetto al trattamento della recidiva ematologica. Pertanto i pazienti ad alto rischio ( $GB > 10.000/\mu l$ ) devono essere sottoposti a monitoraggio della MRD midollare ogni 3 mesi per 3 anni dal termine del consolidamento. I pazienti a rischio standard ( $GB \leq 10.000/\mu l$ ) hanno una probabilità molto bassa di recidiva e pertanto il monitoraggio midollare può essere omesso ed eventualmente sostituito con il monitoraggio della MRD nel sangue periferico	IIb-B	parzialmente modificata
La valutazione midollare della MRD è più sensibile della valutazione del sangue periferico ed è pertanto l'indagine di prima scelta per il monitoraggio	IIa-B	invariata
Nei pazienti con positivizzazione della PCR per MRD in qualsiasi momento dopo la fine del consolidamento l'esame dovrebbe essere ripetuto dopo 2 settimane sia nel laboratorio locale sia in un laboratorio esterno indipendente di riferimento	IV-C	invariata
Considerare di effettuare la profilassi del sistema nervoso centrale solo nei pazienti con iperleucocitosi alla diagnosi	IV-C	invariata



## GESTIONE DEL PAZIENTE ANZIANO O CON COMORBIDITÀ DOPO IL CONSOLIDAMENTO

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
I pazienti anziani in buone condizioni generali candidati ad un trattamento con chemioterapia dovrebbero ricevere uno schema analogo ai pazienti giovani, ma ad intensità leggermente ridotta. Sebbene nei pazienti anziani l'esperienza con lo schema senza chemioterapia, ATO + ATRA, sia limitata ne è consigliabile l'utilizzo nei casi a rischio standard	IIa-B	parzialmente modificata
I pazienti con comorbidità, sia giovani che anziani, tali da sconsigliare l'uso di chemioterapia, dovrebbero ricevere trattamenti contenenti ATO	III-B	invariata

## GESTIONE DELLE PAZIENTI IN GRAVIDANZA

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
Per la gestione della paziente in gravidanza devono essere coinvolti l'ematologo, il ginecologo, e il neonatologo	III-B	invariata
Poiché ATRA è teratogeno non deve essere somministrato nel primo trimestre, a meno che la paz. non decida di interrompere la gravidanza	III-B	invariata
ATRA può essere utilizzato nel secondo e terzo trimestre	III-B	invariata
ATO ha un'elevata tossicità sull'embrione e sul feto e non deve essere utilizzato per tutta la durata della gravidanza	IV-C	invariata
Alle pazienti con diagnosi di LAP nel corso del primo trimestre può essere somministrata chemioterapia con sola daunorubicina	IV-C	invariata
La somministrazione di chemioterapia nel corso del secondo e terzo trimestre è ragionevolmente sicura, ma è associata ad un incremento del rischio di aborto e parto prematuro; considerare di indurre il parto negli intercorsi	III-B	invariata
Si raccomanda uno stretto monitoraggio del feto, in particolare dell'attività cardiaca, nelle pazienti che ricevono ATRA, associato o meno a chemioterapia	IV-C	invariata
Si raccomanda la somministrazione di corticosteroidi in caso di parto prematuro, entro la 36 <sup>a</sup> settimana, per prevenire la sindrome da distress respiratorio nel neonato	IIb-B	invariata
L'allattamento al seno è controindicato per le pazienti in trattamento con ATO e/o chemioterapia	IV-C	invariata
Informare le pazienti che il concepimento è controindicato in corso di consolidamento e mantenimento con ATRA e/o ATO	IV-C	invariata



## GESTIONE DELLE LAP THERAPY-RELATED

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
I pazienti con LAP therapy-related dovrebbero ricevere un trattamento analogo ai casi denovo, ma con possibili modificazioni in base alla possibile tossicità cardiaca derivata dai trattamenti precedenti con antracicline	III-B	invariata



## GESTIONE DELLE LAP THERAPY-RELATED

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
<p>I pazienti con recidiva molecolare confermata (positività della PCR in due campioni consecutivi, con PML-RARA quantitativo stabile o in aumento, test eseguito in 2 laboratori su campioni indipendenti) devono ricevere immediatamente un trattamento preemptive per prevenire la recidiva ematologica</p>	Ila-B	invariata
<p>La terapia di salvataggio, sia per la persistenza molecolare al termine del consolidamento che per la recidiva molecolare o ematologica, deve essere scelta in base al trattamento di prima linea eseguito ed alla durata della remissione</p>		
<p>I pazienti che hanno ricevuto ATRA + chemioterapia in induzione dovrebbero essere trattati con ATO + ATRA</p>	IV-C	nuova raccomandazione
<p>I pazienti che hanno ricevuto ATO + ATRA in induzione dovrebbero essere trattati con ATRA + chemioterapia</p>		
<p>Per i pazienti in recidiva con durata della remissione &gt; 2 anni non è necessario somministrare un trattamento di salvataggio diverso dall'induzione</p>		

## GESTIONE DELLE LAP RECIDIVATE (2)

Raccomandazioni	Livello di evidenza/ grado di raccomandazione	Variazioni rispetto alle linee guida 2009
I pazienti che ottengono la seconda remissione completa dovrebbero ricevere un consolidamento con trapianto o chemioterapia	IV-C	invariata
Il trapianto allogenico è raccomandato per i pazienti che non ottengono la remissione molecolare	IV-C	invariata
Il trapianto autologo è la prima scelta per i pazienti che ottengono la remissione molecolare midollare e che eseguono una raccolta di staminali ematopoietiche con PCR negativa con o senza ATRA e/o chemioterapia	IIa-B	parzialmente modificata
I pazienti che non possono ricevere un trapianto dovrebbero essere trattati con cicli ripetuti di ATO	IV-C	invariata
I pazienti con recidiva al sistema nervoso centrale devono ricevere una terapia intratecale contenente metotrexate, idrocortisone e citarabina, una volta alla settimana fino ad eliminazione dei blasti dal liquor, successivamente altre 6-10 somministrazioni di consolidamento, più dilazionate. La terapia intratecale deve essere accompagnata dalla terapia sistemica per la recidiva (vd indicazioni precedenti)	IV-C	invariata



## LIVELLI DI EVIDENZA

Livello di evidenza	Tipo di evidenza
Ia	Ottenuta da meta-analisi di studi randomizzati controllati
Ib	Ottenuta da almeno 1 studio randomizzato controllato
IIa	Ottenuta da almeno 1 studio ben disegnato, controllato, non randomizzato
IIb	Ottenuta da almeno 1 studio ben disegnato, controllato
III	Ottenuta da studi ben disegnati, non sperimentali, descrittivi: studi comparativi, di correlazione, caso-controllo
IV	Ottenuta dalla relazione di commissioni di esperti o dall'opinione e dall'esperienza di autorità riconosciute nel campo



## LIVELLI DI EVIDENZA

Livello di evidenza	Tipo di evidenza
A (livello di evidenza Ia, Ib)	Richiede almeno 1 studio randomizzato controllato nel complesso di una letteratura sull'argomento favorevole e consistente
B (livello di evidenza IIa, IIb, III)	Richiede studi ben condotti, ma non randomizzati, sull'argomento
C (livello di evidenza IV)	Richiede delle evidenze prodotte da commissioni di esperti o dall'opinione e dall'esperienza di autorità riconosciute nel campo; rappresenta l'assenza di studi di buona qualità sull'argomento