

Succesfuld behandling af akut promyelocyt leukæmi uden brug af kemoterapi og blodtransfusion

Michael Tøstesen, Lene S.G. Østgård, Eigil Kjeldsen, Jesper Stentoft & Jan M. Nørgaard

KASUISTIK

Hæmatologisk Afdeling,
Aarhus Universitets-
hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V06170489

Akut promyelocyt leukæmi (APL) er en sjælden variant af akut myeloid leukæmi. Der diagnosticeres 5-10 nye tilfælde af APL pr. år i Danmark. Leukæmien ledsages ofte af en svær koagulopati, der er udløst af prokoagulant stoffer i leukæmicellerne. Sygdommen skyldes oftest *PML-RAR-α*-fusionsgenet, som er skabt ved en translokation imellem kromosomerne 15 og 17 t(15;17)(q24;q21) og resulterer i en klonal ekspansion af maligne promyelocytter.

Den primære behandling af APL har i mange år været en kombination af transretinsyre (ATRA) og cytostatika. Patienterne understøttes i den indledende behandlingsfase med blodtransfusioner, trombocyttransfusioner og evt. andre blodprodukter for at kontrollere koagulopati og knoglemarvssvigt. Dødsfald ved APL sker primært inden for de første 30 dage efter diagnosen, oftest som følge af indre blødninger, tromboser eller det specifikke differentieringssyndrom. Langtidsoverlevelsen er høj for patienter, hvor optimal behandling er iværksat på diagnostetidspunktet.

I denne kasuistik beskrives en patient, der af religiøse grunde fravalgte understøttende behandling med blodprodukter. Da patienten blev diagnosticeret, var standardbehandlingen ATRA + cytostatika [1].

SYGEHISTORIE

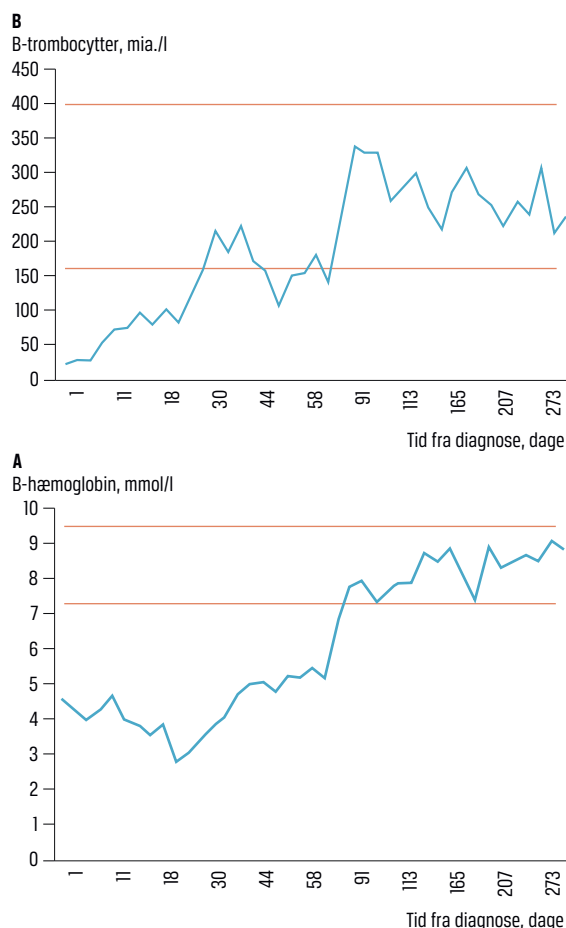
En 32-årig kvinde fik pludseligt indsættende, spontane hæmatomer, gingivale blødninger og menoragi. Blodprøver afslørede pancytopeni med følgende værdier: B-hæmoglobin: 4,6 mmol/l, B-leukocytter: $0,76 \times 10^9/l$ og B-trombocytter: $22 \times 10^9/l$. På mistanke om akut leukæmi blev der foretaget knoglemarvsundersøgelse. Denne viste morfologiske og immunfænotypiske forandringer, som var typiske for APL, og diagnosen blev bekræftet af de cytogenetiske undersøgelser. På diagnostetidspunktet var patienten præget af anæmi og en dissemineret intravaskulær koagulationslignende koagulopati med en P-D-dimer på 11,3 mg/l og en P-fibrinogenværdi på 4,9 mikromol/l.

På grund af religiøs overbevisning ønskede patienten ikke behandling med blodprodukter, og der måtte træffes afgørelse om, hvorvidt hun forventeligt ville kunne gennemføre behandling med et cytostatikaholdigt regime uden understøttende transfusionsbehandling.

Data fra to randomiserede studier publiceret i henholdsvis 2013 og 2015 har vist, at APL kan behandles med et kemofrit regime bestående af ATRA i kombination med arsentrioxid (ATO) [2, 3]. Denne behandling har i forhold til konventionel behandling givet uændret høj overlevelse, men mindre knoglemarvstoksicitet end kemoterapi sammen med ATRA. Det har tidligere vist

FIGUR 1

Illustration af den relativt hurtige normalisering af trombocyt-koncentrationen (A) og hæmoglobinkoncentrationen (B) under behandling af patienten i sygehistorien uden brug af blodprodukter. De orange linjer angiver referenceværdier.



sig at være muligt at gennemføre denne behandling uden brug af blodprodukter hos patienter, der af religiøse grunde har afvist behandling med blodprodukter [4].

Man besluttede derfor at afstå fra konventionelle cytostatika og indledte i stedet behandling med ATRA 45 mg/m² p.o. dagligt, og fra dag 21 kunne man begynde behandling med arsentrioxid 10 mg/dag. På dag 48 blev der fortaget en ny knoglemarvsundersøgelse. Denne viste komplet morfologisk og flowcytometrisk remission af leukæmien. På dag 48 var der kun molekylærbiologisk påviselig restsygdom, der var reduceret til 0,2 %, målt med polymerasekædereaktion. Patienten overgik derfor til konsoliderende behandling, som strakte sig over de følgende 23 uger og blev givet i stødkure over 14 dage med ATRA og ATO på fem af ugens dage i alle 23 uger. Løbende knoglemarvsundersøgelser viste vedvarende komplet remission.

Patienten vedblev med at afvise tilbud om blodtransfusioner og trombocytransfusioner, men accepterede understøttende behandling med humant fibrinogen.

Desuden blev hun behandlet med rekombinant erythropoietin. Trods sidstnævnte behandling faldt B-hæmoglobinniveauet til den laveste værdi på 2,8 mmol/l inden for den første måned, hvorefter den gradvis steg til normale værdier (**Figur 1**). Efter ni måneder overgik patienten til behandlingsfri observation. Recidivrisikoen skønnedes i henhold til publiceret erfaring til at være under 5%.

DISKUSSION

Sygehistorien viser, at kombinationsbehandling med ATO og ATRA indebærer en så lav myelotoksicitet, at både induktionsbehandling og konsoliderende behandling i visse tilfælde kan gennemføres uden brug af blodprodukter. Komplikationerne i forløbet hos patienten i sygehistorien var relativt lette, men der er betydelige risici ved at behandle uden blodprodukter, særligt hos ældre patienter og patienter med betydelige komorbiditet. Siden patienten i sygehistorien blev behandlet, er ATO i kombination med ATRA blevet førstevalgsbehandling ved ikkehøjrisiko-APL i Danmark.

SUMMARY

Michael Tøstesen, Lene S.G. Østgård, Eigil Kjeldsen, Jesper Stentoft & Jan M. Nørgaard:

Successful treatment of acute promyelocytic leukaemia without chemotherapy and blood transfusion

Ugeskr Læger 2018;180:Vo6170489

Untreated acute promyelocytic leukaemia (APL) is a rapidly lethal blood cancer. Conventional treatment consists of all-trans retinoic acid and chemotherapy. Standard chemotherapy-containing treatments necessitate the use of blood products. This is a case report of typical APL in a 32-year-old

female patient, who due to religious conviction refused supportive therapy with blood products. A treatment regimen consisting of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide was successful without the use of blood transfusions.

KORRESPONDANCE: Michael Tøstesen.

E-mail: michael.tostesen@gmail.com

ANTAGET: 20. september 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. januar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D et al. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia* 2013;27:843-51.
2. Burnett AK, Russell NH, Hills RK et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1295-305.
3. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:1111-21.
4. Kennedy GA, Mariton P, Cobcroft R et al. Molecular remission without blood product support using all-trans retinoic acid (ATRA) induction and combined arsenic trioxide/ATRA consolidation in a Jehovah's Witness with de novo acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000;111:1103-5.

