

Akut promyelocytleukæmi

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

STATUSARTIKEL

Hæmatologisk Afdeling,
Aarhus Universitets-
hospital

Ugeskr Læger
2018;180:V06170490

Akut promyelocytleukæmi (APL) er en sjælden under-type af akut myeloid leukæmi (AML). Samlet diagnosticeres der årligt 250 patienter med AML i Danmark. Af disse diagnoser udgør APL 2-4%, hvilket svarer til 5-10 nye patienter med APL pr. år. Det giver en årlig incidens på ca. 0,15 pr. 100.000, hvilket også ses i andre vesteuropæiske lande [1, 2]. Det er vigtigt at skelne APL fra de øvrige akutte leukæmier pga. de helt særlige sygdoms karakteristika og de exceptionelt gode behandlingsmuligheder. Ved mistanke om akut leukæmi hos en patient i primærsektoren, skal patienten henvises til en hæmatologisk specialafdeling og her udredes.

HISTORISK PERSPEKTIV

Kendskabet til APL går tilbage til slutningen af 1950'erne, hvor man i Norge og Frankrig første gang beskrev sygdommen som en »hyperakut dødelig sygdom associeret med hæmorrhagisk syndrom« [3, 4]. Behandlingsmulighederne var meget begrænsede og prognosen tilsvarende dårlig. Sygdommen blev senere beskrevet lysmikroskopisk på baggrund af de maligne cellers ligheder med knoglemarvens normale promyelocytter, promyelocytleukæmi (AML subtype M3, jf. FAB-klassifikation) [5, 6].

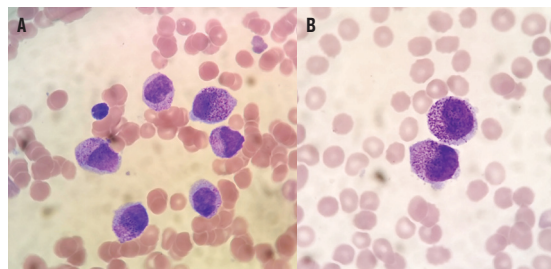
I 1973 blev det påvist, at man kunne behandle sygdommen med kemoterapi (antracyklinet daunorubicin), og ca. 50% af patienterne opnåede komplet remission med denne behandling [7]. Medianvarigheden af komplet remission var dog kun ca. 26 måneder.

APL blev længe behandlet som de andre typer af AML. Men i 1988 – inden en molekylær forståelse af sygdommen var opnået – begyndte kinesiske læger, inspireret af den differentierende effekt af transretinsyre (ATRA) på cellekulturer af promyelocytter, at anvende ATRA til patienter med APL og fik primært gode resultater. Men på grund af stor relapsrisiko var konsoliderende kemoterapi nødvendig [8].

I 1978 identificeredes den patognomonisk translo-

FIGUR 1

Leukæmiceller i perifert blod. Der ses promyelocytleukæmiceller med tydelige basofile granula og sidestillet nyreformet kerne. A. Objektiv $\times 40$. B. Objektiv $\times 100$.



kation ved APL (translokation mellem den lange arm af kromosom 15 og den lange arm af kromosom 17), t(15;17) [9].

Placeringen af bruddet på kromosom 17 (17q21) blev i 1990'erne påvist at ligge i locus for retinsyre-receptor alfa-genet: *RARA*, hvilket forklarer den påviste effekt af transretinsyre [10-12]. Det reciproke locus på kromosom 15q24 er siden blevet kendt som *PML*-genet. *PML* indgår i regulering af celleproliferation [13]. Der findes i sjældne tilfælde også andre *RARA*-involverende translokationer, som dog ikke har samme følsomhed overfor transretinsyre.

DIAGNOSE

APL må overvejes hver gang, man i øvrigt har mistanke om akut leukæmi. Symptomer på akut leukæmi er ofte af almen karakter. Hyppige tegn er træthed, infektionstendens, feber (kontinuum fra monosymptomatisk subfebrilia til højfebrilia og sepsis), dyspnø, almen svækkelse og blødningstendens.

Bestyrket mistanke om APL findes ved påfaldende klinisk hæmorrhagisk diatese hos en patient med påvirkede hæmatologiske parametre, herunder pancytopeni ledsaget af påvirkede koagulationsparametre (særligt forhøjede niveauer af P-fibrin og P-D-dimer samt påfaldende lavt niveau af P-fibrinogen).

Mistanke om APL bestyrkes yderligere ved påvisning af celler i blod og/eller knoglemarv med den for APL karakteristisk morfologi (hypergranulering, vakuoler, auerstave og evt. faggotceller) (Figur 1). Diagnosen APL vil yderligere kunne kvalificeres ved flowcytometrisk undersøgelse. Immunfænotypisk vil

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Akut promyelocytleukæmi (APL) er en hyperakut tilstand, som kræver hurtig diagnostik og behandling.
- ▶ Førstevalg af behandling er nu et kemofrit regime bestående af arsenitrid og transretinsyre ved lav og in-termediærrisiko-APL. Førstevalg ved højrisiko-APL er forsat AIDA-cytostatikaregimet.
- ▶ Det mindre toksiske nye regime muliggør sandsynligvis behandling af mere skrøbelige patienter.

APL-cellerne ofte mangle udtryk af humant leukocytantigen-DR, CD34 og CD56, mens cellerne udtrykker CD13, CD33 og myeloperoxidase [14]. Diagnosen bekræftes endeligt med cytogenetiske/molekylærgenetiske specialanalyser (G-båndsfarvning af kromosomer, interfasekerne-fluorescens in situ-hybridisering (FISH) for *PML-RARA*-fusionsgenet eller polymerasekædereaktion (PCR) for *PML-RARA* fusionstranskriptet).

I Danmark udføres der oftest akut FISH-analyse for *PML-RARA*-fusionsgenet. Med denne metode vil man også kunne afsløre de meget sjældne atypiske former af APL med $t(11;17)(q23;q12)/PLFZ-RARA$, $t(11;17)(q13;q12)/NuMA-RARA$ og $t(5;17)(q35;q12)/NPM-RARA$ [15]. Da kromosomorfologien ved APL kan være mindre god, kan *RARA*-involverende translokationer være vanskelige at identificere ved standardkromosomundersøgelse, hvorfor FISH-undersøgelse er indiceret (Figur 2). FISH-undersøgelsen giver hurtig diagnostik, og et svar kan foreligge inden for fem timer.

Yderligere kan der suppleres med kvantitativ PCR-analyse af $t(15;17)$ med måling af fusionstranskript-niveaet af *PML-RARA*. Herved er det også muligt at følge patienternes minimal residual-sygdom.

KOAGULOPATI

Dissemineret intravaskulær koagulation-lignende koagulopati med samtidig hyperfibrinolyse er speciel for APL. Den er oftest livstruende i den initiale fase. Koagulopati er kompleks, og talrige faktorer synes at have betydning [16]. APL-cellerne frigiver *tissue factor*, der danner komplekser med koagulationsfaktor VII, som aktiverer faktor X og IX. I APL-cellernes cellemembran findes en faktor V-receptor, der faciliterer dannelsen af protrombin. APL-cellerne frigiver ligeledes store mængder inflammatoriske cytokiner bl.a. interleukin 1-beta og tumornekrosefaktor-alfa [17, 18].

Hyperfibrinolysen er også kompleks, men specielt vigtig synes annexin II og urokinaseplasminogenaktivator at være. Annexin II binder sig til plasminogen og *tissue*-plasminogenaktivator og øger plasmindannelsen med faktor 60 [19].

Ved behandling med ATRA normaliseres koagulopati oftest inden for de første uger [18].

BEHANDLING

Prognosen ved korrekt og hurtigt iværksat behandling står i skarp kontrast til prognosen uden behandling. Patienternes femårsoverlevelse er på 85-90% varierende efter risikofaktorerne [20], og forudsat at behandlingen iværksættes i tide.

Standardbehandlingen af APL har længe været en kombination af ATRA, idarubicin og/eller cytarabin [21] – det såkaldte AIDA-regime. Denne behandlingsstrategi kan give komplet remission hos 80-95% af alle patienter med APL.

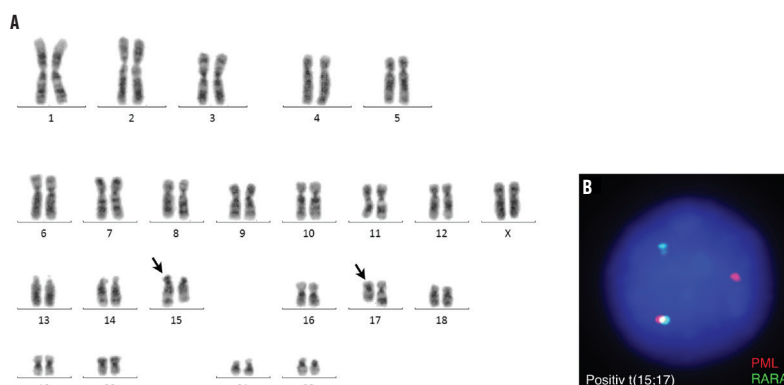
Behandlingen inddeles i tre faser: induktion, konsolidering og vedligeholdelse. Ca. 90% vil opnå komplet remission efter induktionsbehandlingen med ATRA 45 mg/m² i 14 dage og idarubicin 12 mg/m² givet over fire dage (dag 1-4). Uden yderligere behandling vil næsten alle patienter få relaps. Der gives derfor tre konsoliderende kure med idarubicin 7 mg/m² i fire dage. I den anden konsoliderende kemokur gives mitoxantron 10 mg/m² i fem dage. Den sidste konsoliderende behandling indeholder igen idarubicin 12 mg/m². Efter endt konsolidering gives der oral vedligeholdelsesbehandling for at mindske risikoen for relaps og bedre overlevelsen. I Danmark er det hyppigst brugte vedligeholdelsesregime peroral mercaptopurin 50 mg/m²/dag + peroral methotrexat 20 mg/m²/uge + ATRA 45 mg/m² dag 1-14/3. måned over i alt to år, hvorefter patienten overgår til behandlingsfri observation.

De cytostatikaholdige regimer har ligesom anden kurativt intenderet AML-behandling stor toksicitet specielt for knoglemarv og slimhinder, hvorfor der ofte er et stort transfusionsbehov og hyppigt tilstødende infektioner. Yderligere har komorbiditeter – specielt hjertesygdom – været problematiske ved administration af antracykliner (idarubicin og daunorubicin). Behandling af patienter med hjertesygdom og ældre er derfor ikke helt sjældent blevet fravalgt. Generelt må man altid overveje, om behandlingen med konventionelle cytostika er realistisk hos skrøbelige patienter.

I flere internationale studier – heraf ét med dansk deltagelse – har man i det seneste årti afprøvet behandling med arsenitrioxid (ATO) + ATRA i sammenligning med ATRA + kemoterapi. Resultaterne viser, at der var sammenlignelige rater af komplet remission (100% vs.

FIGUR 2

Standardkromosomanalyse med G-båndsfarvning viser $t(15;17)(q24;q21)$ (sorte pile) (A) og karyotypen var 46,XX,t(15;17)(q24;q21)[8]/46,XX [16]. Interfasekerne fluorescens in situ-hybridisering-undersøgelse med probekitter PML/retinsyreceptor alfa (*RARA*)-SF (Abbott Molecular, Tyskland) repræsenterende PML (15q24, SpectrumRed) og *RARA* (17q21, SpectrumGreen)-generne og viste på diagnosetidspunktet efter tælling af 200 interfasekerner ca. 40% kerner positive for fusion af PML- og *RARA*-generne (1F1R1G), hvilket er foreneligt med $t(15;17)$ (B).



95%) og sammenlignelige rater af overlevelse efter to år (99% vs. 91%) [22, 23]. I samme studie fandt man desuden mindre knoglemarvstoksicitet (mindre trombocytopeni og neutropeni) hos patienterne i ATO + ATRA-gruppen end hos patienterne i ATRA + kemoterapi-gruppen. Dog blev der hos førstnævnte hyppigere set levertoksicitet og forlænget QTc ved EKG.

Behandling med ATO + ATRA i Danmark gives som induktionsbehandling, indtil en knoglemarvundersøgelse viser komplet morfologisk remission. Dette sker oftest efter en serie induktionsbehandling givet over fire uger. Ved induktionsbehandlingen gives ATO intravenøst med 0,30 mg/kg/dag på dag 1-5 i den første uge. Fra uge 2-7 gives ATO intravenøst med 0,25 mg/kg/dag på dag 1 og 4 i alle uger. ATRA gives peroralt dagligt under induktion i doseringen 45 mg/m²/dag.

Konsolideringen strækker sig over fire serier på hver otte uger. ATO gives intravenøst med 0,3 mg/kg/dag i uge 1 og efterfølgende med 0,25 mg/kg/dag i to af ugens dage i uge 3-4. I uge 5-8 holdes pause med ATO. Under konsolidering gives ATRA peroralt med 45 mg/m²/dag i uge 1-2 og uge 5-6. Ved sidste og fjerde konsolidering dog ikke i uge 5-6.

Efter induktionsbehandlingen og hver af de fire konsoliderende behandlinger foretages der knoglemarvundersøgelse og kvantitativ PCR-undersøgelse for PML-RARA-fusionstranskriptet. Leukæmien betragtes som refraktær, hvis der ikke opnås morfologisk remission efter induktionsbehandlingen, eller der forsæt er positiv PML-RARA-fusionstranskript efter fjerde konsoliderende behandling [24, 25]. I den nationale retningslinje for behandling af APL anbefaler man i tilfælde af refraktær APL eller relaps, at der skiftes til klassiske cytostatika og efterfølgende autolog stamcelletransplantation [21].

Ud over den kausale behandling af APL er det ofte nødvendigt med omfattende understøttende behandling.

Niveaue af B-trombocytter bør holdes over 50 × 10⁹/l ved hjælp af transfusion, og behandling med friskfrosset plasma, kryopræcipitat eller fibrinogenkoncentrat kan være nødvendig under svær koagulopati. P-fibrinogenniveaue holdes over 100 mg/dl.

Ved behandling med ATRA er der risiko for differentieringssyndrom. Patogenesen er ikke fuldt ud belyst, men den lader til at skyldes en inflammatorisk proces udløst af differentieringen af APL-cellerne, der frigiver kemokiner, som i sidste ende skaber et kapillærlæksyndrom. Kapillærlæksyndromet manifesterer sig i form af væskeophobning, vægtstigning, feber, pseudotumor cerebri, respirationsinsufficiens og hjer-teinsufficiens [26]. Differentieringssyndrom behandles med steroider – i Danmark anvendes dexamethason givet oralt eller intravenøst hver 12. time [21].

DISKUSSION

Den hyperakutte og oftest dødeligt forløbende leukæmi APL har i løbet af blot en generation ændret sig til at være den AML-variant, der suverænt har den bedste prognose. Dette enorme terapeutiske fremskridt skyldes en dybtgående indsigt i sygdommens molekylær-genetiske baggrund.

Det har siden midt i 1990'erne været kendt, at APL kan behandles med ATO som monoterapi [27]. Først blev ATO brugt til relapsbehandling. De seneste år har randomiserede kontrollerede studier vist, at ATO + ATRA må betragtes som mindst ligeværdige med konventionelle cytotatikholdige regimer, hvad angår behandlingsrespons og overlevelse. I de danske nationale behandlingsvejledninger har man siden november 2016 anbefalet kombinationen af ATO + ATRA som førstevalgsbehandling ved APL, ligesom det europæiske lægemiddelagentur og Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin anbefaler ATO + ATRA til lav- og intermediær-risiko-APL (patienter med et initialt leukocytaltal under 10 × 10⁹/l) [21]. Ved højrisiko-APL er førstevalget forsåt AIDA-regimet.

I modsætning til de randomiserede studier med restriktive inklusionskriterier og langtidsoverlevelse på 80-95% har en nyere svensk registeropgørelse, fra før ATO + ATRA-regimet blev indført, vist, at 29% af de patienter, der blev diagnosticeret med APL, døde inden for de første 30 dage. Af disse patienter blev 35% dog ikke sat i relevant behandling med ATRA [1, 28]. Samstemmende hermed viste en registeropgørelse for årene 1977-2007 fra Stanford Hospital i USA en tidlig død hos 20% af patienterne [29]. Om behandling blev fra-valgt ud fra skøn om, at patienten ikke ønskede behandling eller ikke kunne gennemføre behandlingen, fordi det første symptom på APL var en dødelig blødningskomplikation, vides ikke, men med den mere skånsomme behandling med ATO + ATRA er det nu muligt at behandle mere skrøbelige patienter.

SUMMARY

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

Acute promyelocytic leukaemia
Ugeskr Læger 2018;180:Vo6170490

Acute promyelocytic leukaemia has changed from being a highly fatal to a highly curable disease. Over time, key discoveries have identified the genetic and molecular abnormalities, which cause the disease. First choice of treatment has now changed from all-trans retinoic acid (ATRA) and chemotherapy to a chemo-free combination of arsenic trioxide and ATRA. This new regimen has shown equal responses and overall cure rates compared with the previous standard of care containing conventional chemotherapy, but with much lower toxicity. This will pave the way for better and easier treatment for elderly and frail patients.

KORRESPONDANCE: Michael Tøstesen.

E-mail: michael.tostesen@gmail.com

ANTAGET: 26. september 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. januar 2018

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

LITTERATUR

- Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P et al. Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997-2013. *Leukemia* 2017;31:1457-9.
- Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y et al. Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2012. *Leukemia* 2016;30:24-31.
- Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159:189-94.
- Bernard J, Mathe G, Boulay J et al. Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1959;89:604-8.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). *Br J Haematol* 1980;44:169-70.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. French-American-British (FAB) co-operative group. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
- Bernard J, Weil M, Boiron M et al. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood* 1973;41:489-96.
- Huang ME, Ye YC, Chen SR et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-72.
- Testa JR, Golomb HM, Rowley JD et al. Hypergranular promyelocytic leukemia (APL): cytogenetic and ultrastructural specificity. *Blood* 1978;52:272-80.
- Alcalay M, Zangrilli D, Pandolfi PP et al. Translocation breakpoint of acute promyelocytic leukemia lies within the retinoic acid receptor alpha locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:1977-81.
- de The H, Chomienne C, Lanotte M et al. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. *Nature* 1990;347:558-61.
- Borrow J, Goddard AD, Sheer D et al. Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. *Science* 1990;249:1577-80.
- Salomoni P, Pandolfi PP. The role of PML in tumor suppression. *Cell* 2002;108:165-70.
- Xu F, Yin CX, Wang CL et al. Immunophenotypes and immune markers associated with acute promyelocytic leukemia prognosis. *Dis Markers* 2014;2014:421906.
- Adams J, Nassiri M. Acute promyelocytic leukemia: a review and discussion of variant translocations. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139: 1308-13.
- Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol* 2016;23:121-6.
- Cozzolino F, Torcia M, Miliani A et al. Potential role of interleukin-1 as the trigger for diffuse intravascular coagulation in acute nonlymphoblastic leukemia. *Am J Med* 1988;84:240-50.
- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998;91: 3093-102.
- Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:994-1004.
- Sanz MA, Lo Coco F, Martin G et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96:1247-53.
- Dansk Hæmatologisk Selskab. Akut promyelocytleukæmi (APL) – national behandlingsvejledning 2016 https://hematology.dk/index.php?option=com_content&view=article&id=375 (28. nov 2016).
- 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.
- 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.
- Miller WH, Jr, Kakizuka A, Frankel SR et al. Reverse transcription polymerase chain reaction for the rearranged retinoic acid receptor alpha clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:2694-8.
- Lo Coco F, Diverio D, Pandolfi PP et al. Molecular evaluation of residual disease as a predictor of relapse in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1992;340:1437-8.
- Rego EM, de Santis GC. Differentiation syndrome in promyelocytic leukemia: clinical presentation, pathogenesis and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011048.
- Shen ZX, Chen GQ, Ni JH et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-60.
- Lehmann S, Ravn A, Carlsson L et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2011;25:1128-34.
- McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2012;97:133-6.