

Akutt promyelocytteleukemi

BAKGRUNN Akutt promyelocytteleukemi (APL) er ei undergruppe av akutt myelogen leukemi med særeigne biologiske, kliniske og behandlingmessige aspekt. I artikkelen beskriv vi kort sjukdomsutvikling, klinisk bilete, diagnostikk og behandling.

KUNNSKAPSRUNNLAG Artikkelen er basert på våre erfaringar og på gjennomgang av sentrale artiklar og nasjonale og internasjonale handlingsprogram.

RESULTAT Sjukdomen har si årsak i ein enkelt gendefekt, nemleg translokalisasjonen t(15;17), som gjev opphav til onkoproteinet PML-RARA. Diagnosen blir mistenkt ut frå kliniske og morfologiske særtekk og blir endeleg verifisert ved å påvise translokasjonen. Alvorleg koagulopati på diagnosetidspunktet er svært vanleg, og viktigaste kliniske manifestasjon er bløding. Den tidlege mortaliteten skuldast alvorleg bløding, oftast intrakranielt. Tidleg start med alltransretinsyre (ATRA) ved mistanke om akutt promyelocytteleukemi er avgjerande for å få ned tidlegmortalitet. ATRA er også ein viktig del av den vidare behandlinga saman med antrasyklinbasert kjemoterapi og eventuelt arsenikk. Etter slik behandling er mogelegheiten for sjukdomsfri langtidsoverleving > 90 %. Ein har også effektive og trygge behandlingalternativ for eldre pasientar med kompliserande sjukdommar.

TOLKING Ved akutt promyelocytteleukemi er det spesielt viktig å komme raskt i gang med sjukdomsretta terapi i form av alltransretinsyre på grunn av høg risiko for alvorlege blødingar og høg tidlegmortalitet. Dersom ein unngår alvorlege blødingar, er prognosane svært gode.

Akutt promyelocytteleukemi (APL) blei truleg først omtala av den norske legen Lars K. Hil-lestad, som i 1957 skreiv om tre pasientar med akutt leukemi med progredierende utvikling, omfattande koagulasjonsdefekt og rask død (1). Tilstanden er i dag kjend som ei undergruppe av akutt myelogen leukemi (2, 3), men skil seg biologisk og klinisk frå andre tilfelle av denne sjukdomen (4–6).

Akutt promyelocytteleukemi er eit av dei få tilfella av maligne sjukdommar der såkalla skreddarsydd behandling retta mot det maligne onkoproteinet sterkt bidreg til ein kurativ effekt. I artikkelen blir biologiske, kliniske og behandlingmessige trekk ved sjukdomen oppsummert.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på våre egne erfaringar og på gjennomgang av sentrale artiklar og nasjonale og internasjonale handlingsprogram. Behandlingsmessige alternativ er drøfta spesielt i samband med nyare publiserte studiar.

Etiologi

Akutt promyelocytteleukemi utgjer 5–10 % av alle tilfelle av akutt myelogen leukemi, som svarar til om lag ti ny tilfelle i Noreg årleg. Tilstanden er svært uvanleg hos barn under 15 år (7). Det er ein nesten konstant aldersinsidens frå tenåra til 70 års alder (8, 9).

Årsaka er som regel ukjend, men sannsynlege risikofaktorar er eksponering for ioniserande stråling (10) og tidlegare cytostatikaterapi, spesielt topoisomerase II-hemmarar (11) og mitoksantron (12).

Patogenese

Akutt promyelocytteleukemi er kjenneteikna ved ein translokasjon mellom kromosom 15 og 17; t(15;17)(q22;q21) (13), som involverer promyelocytteleukemigenet (*PML*-genet) på kromosom 15 og retinsyrereseptor alfa-genet (*RARA*-genet) på kromosom 17 (14). Dette gjev opphav til eit fusjonsgen som kodar for onkoproteinet PML-RARA (fig 1). I sjeldne tilfelle er det beskrive andre translokasjonar som også involverer *RARA* (15). *RARA* er kjermereseptor for retinsyre (vitamin A) og regulerer differensiering og modning av myeloide celler.

PML-proteinet var først oppdaga etter kartlegging av fusjonsproteinet for t(15;17)(q22;q21) (15) og har fått namn etter sjukdomen. Som ved dei fleste kjente translokasjonar gjer det maligne fusjonsproteinet at ein får lågare konsentrasjon av dei to tilsvarende normalproteina *RARA* og *PML* (14). Tap av *RARA* aleine gjev likevel ikkje akutt promyelocytteleukemi i dyremodellar (16), og ein trur derfor at både *RARA* og *PML* er viktige for leukemiutviklinga ved at dei blokkerer differensiering og resistens mot apoptose (16, 17). Denne translokalisasjonen synest å vere avgjerande for å gje den maligne fenotypen (4–6).

Det kliniske biletet

Symptoma ved akutt promyelocytteleukemi skil seg ofte ikkje frå andre former for akutt leukemi og gjev sviktande beinmargsfunksjon med pancytopeni. Dette fører til nedsett allmenntilstand og dyspné, grunna anemi, og feber og infeksjonstendens, grunna gra-

Håkon Reikvam*

King's College London School of Medicine
Cancer Genetics Lab
Department of Medical and Molecular Genetics
Guy's Hospital
London


Randi Hovland

Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin
Haukeland universitetssjukehus

Øystein Bruserud

oystein.bruserud@helse-bergen.no
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssjukehus og
Klinisk institutt 2
Det medisinsk-odontologiske fakultet
Universitetet i Bergen

* Noverande adresse:
Medisinsk avdeling,
Haukeland universitetssjukehus

 Sjå også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

> Sjå leiarartikkel på side 1017

Hovudbodskap

Akutt promyelocytteleukemi (APL) er ein akutt leukemi med opphoping av maligne promyelocytter i beinmarg og eventuelt blod

Uttalt koagulopati og stor blødingsrisiko er eit nærast obligat funn ved diagnose

Koagulopatia krev rask start av behandling med peroral alltransretinsyre (ATRA) dersom ein har den minste mistanke om akutt promyelocytteleukemi

Etter initial behandling er mogelegheitene for leukemifri langtidsoverleving svært god

nulocytopeni. Ein kan ha abdominalt ubehag på grunn av splenomegali.

Det spesielle ved akutt promyelocyttleukemi er koagulopati, som ein påviser hos dei fleste pasientane ved diagnosetidspunktet, og spesielt blødingskomplikasjonar var tidlegare årsaka til høg tidlegmortalitet (1). Framleis er alvorlege blødingar ved diagnosetidspunktet ei viktig dødsårsak (18). Koagulopatia har eit bilete som minner om disseminert intravaskulær koagulopati (DIK) (18). Ein ser typisk aktivitet av koagulasjonskaskaden, lågt fibrinogen, høg D-dimer og trombocytopeni, men ved akutt promyelocyttleukemi synest det å vere ei overvekt av hyperfibrinolyse, som kan gje alvorlege blødingar (18). Hjerne og lunge er dei organa som er hyppigast ramma, men det kan også vere bløding frå viscerale overflater (18). Ein kan sjå trombosar hos om lag 10 % ved diagnosetidspunktet (19), noko som er høgare enn ved andre former for akutt myelogen leukemi (19).

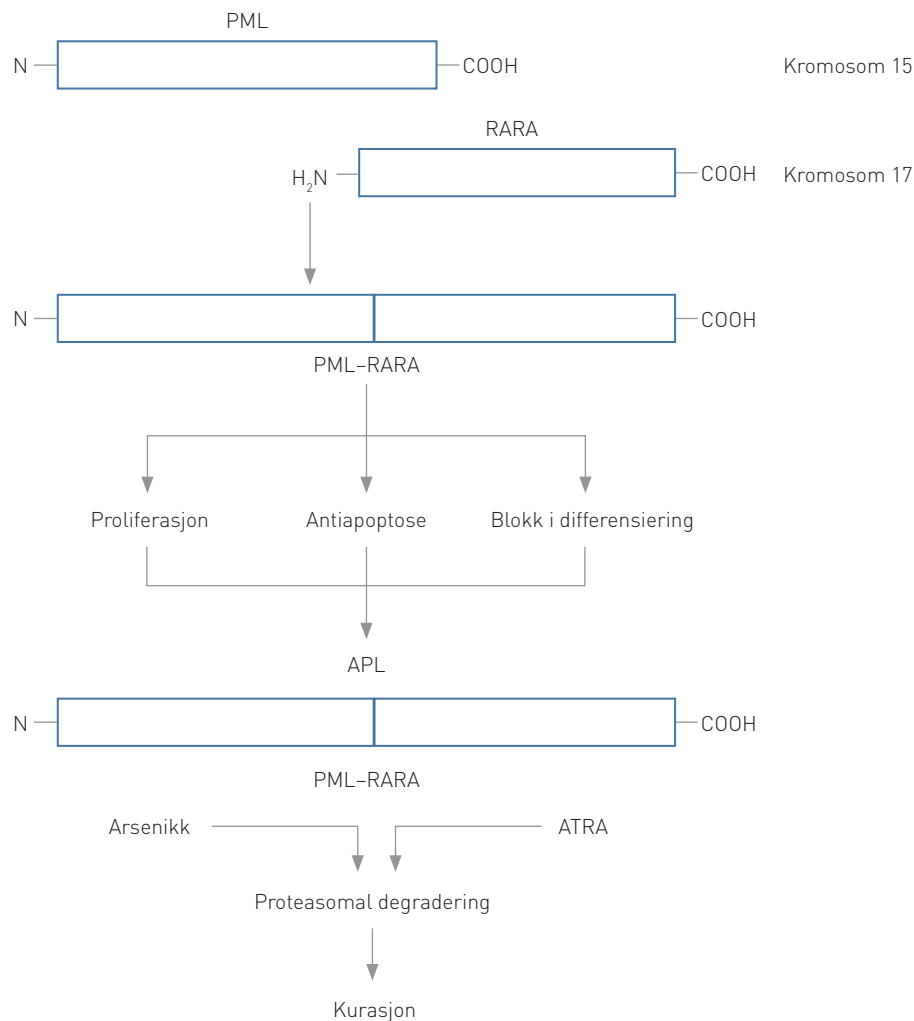
Diagnostikk

Ved akutt leukemi med samtidig teikn til koagulopati bør den diagnostiske mistanken rettast mot tilstanden. Blodprøver med tanke på disseminert intravaskulær koagulopati (trombocytar, INR, APTT, fibrinogen og D-dimer) skal alltid undersøkast dersom det er mistanke om tilstanden. Det typiske biletet ved akutt promyelocyttleukemi er låge tal for plater og fibrinogen, medan tala for INR, APTT og D-dimer er høge. Leukocyttalet på diagnosetidspunktet er ein viktig prognostisk markør – skiljet mellom låg- og høg-risikopasientar går då ved $10 \cdot 10^9/l$ (10).

Diagnosen byggjer på cellemorfolgi, påvising av ein spesifikk membranmolekylprofil (immunfenotype) og molekylærgenetisk diagnostikk med påvising av PML-RARA-transkript ved polymerasekjedereaksjon (PCR) eller genfusjonen ved fluorescens in situ-hybridisering (FISH) eller karyotyping (20) (fig 2). Det er fleire transkriptvariantar, og translokasjonen kan bli oversett ved konvensjonell karyotyping (21). I tillegg er det andre *RARA*-rearrangement som også kan gje akutt promyelocyttleukemi (15), og desse kan det undersøkast for med FISH.

Utstryk av både beinmargaspirat og blod med May-Grünwald-Giemsa-farging bør alltid gjerast straks ved mistanke om akutt promyelocyttleukemi. Morfologisk kan sjukdomen delast i to hovudklassar – ein hypergranulær variant, som utgjer 80 % av tilfella og viser typisk tung granulering i dei umodne maligne cellene, og ein atypisk hypogranulær variant (fig 3).

Ved den hypergranulære forma ser ein ofte rikeleg med promyelocytar som har cytoplasma med rikeleg granula og gjerne mange Auer-stavar, ofte i tette klynger. Den hypogranulære varianten har mindre og finare gra-



Figur 1 Målrretta behandling ved akutt promyelocyttleukemi. Translokalisasjon mellom kromosom 15 og 17 skjer i regionen som kodar for proteina promyelocyttleukemi (PML) og retinsyrereseptor alfa (RARA). Dette gjev opphav til det onkogene fusjonsproteinet PML-RARA, som fører til auka proliferasjon, hemma apoptose og manglande differensiering av myeloide celler. Klinisk vil ein utvikle akutt promyelocyttleukemi (APL). Spesifikk målrretta behandling mot onkoproteinet PML-RARA er mogeleg ved bruk av arsenikk og alltransretinsyre (ATRA), som bind seg til høvesvis PML- og RARA-delen av PML-RARA. Dette fører til ein proteasomal degradering av PML-RARA, normalisering av beinmargsfunksjonen og potensielt kurasjon av sjukdomen utan bruk av DNA-skadande kjemoterapi

nula og gjerne folda kjerne, slik at han kan vere vanskeleg å skilje frå andre former for akutt myelogen leukemi (10). Immunfenotyping blir gjort med væskestraumscytometri, og APL-cellene vil typisk vere positive for CD9, CD13, CD33 og CD117 og negative for HLA-DR og CD34 (9).

Behandling

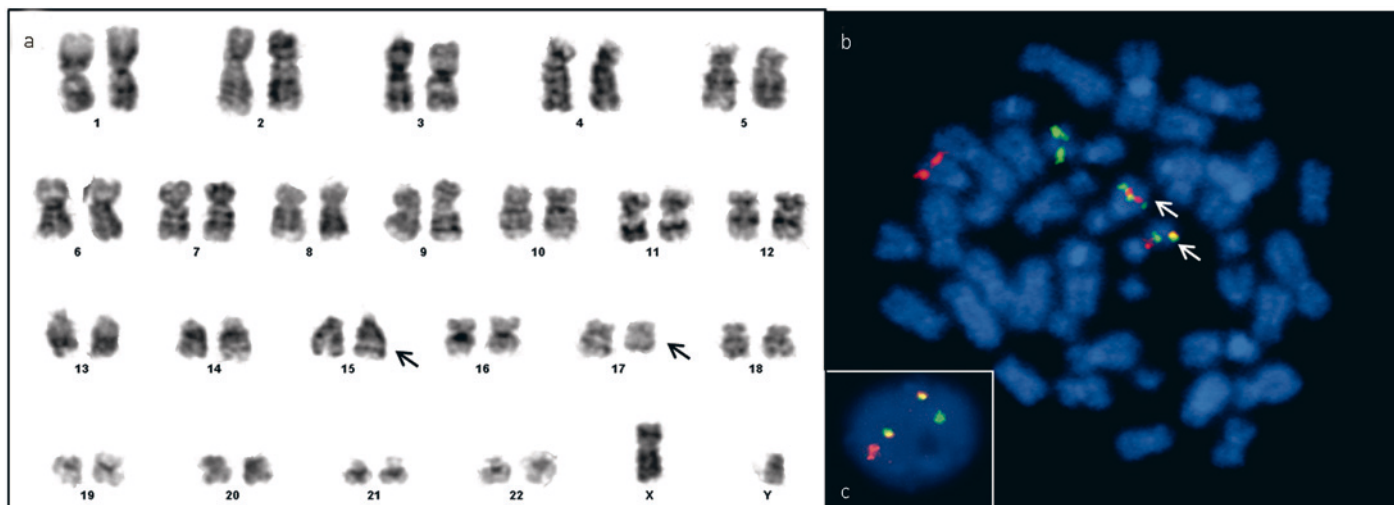
På grunn av koagulopatia skal akutt promyelocyttleukemi alltid oppfatast som ein livstrugande tilstand som krev behandling med alltransretinsyre (ATRA) straks, seinare med cytostatika.

ATRA

Alltransretinsyre er eit derivat av vitamin A som bind seg til RARA-delen av fusjonsproteinet PML-RARA og fører til at dette proteinet blir brote ned (fig 1), slik at ein får dif-

ferensiering av APL-cellene (22). På grunn av koagulopatia skal ein alltid starte med ATRA-behandling så raskt som mogeleg ved mistanke om akutt promyelocyttleukemi, og behandlinga skal halde fram inntil sikker diagnostisk avklaring.

Alltransretinsyre er vidare ein obligatorisk del av både induksjonsbehandlinga og vedlikehaldsbehandling. Tidleg ATRA-terapi reduserer koagulopatia og kan dermed hindre dei alvorlege tidlegkomplikasjonane, først og fremst alvorleg bløding (10). Behandlinga har ikkje negative effektar ved andre former for akutt myelogen leukemi (10). Anbefalt dosering er 45 mg/m² dagleg. ATRA-behandling må vere tilgjengeleg ved alle avdelingar som initialt tar hand om pasientar med akutt leukemi. Der det er alternative spleiseformer for RARA, kan det vere dårlegare effekt av ATRA-behandling (15).



Figur 2 Kromosomanalyse for påvisning av t(15;17). Kromosomanalyse viser at endene på det eine kromosom 15 og kromosom 17 har bytt plass. Slik utbytting kallast translokasjon. Rutinemessig analyserast det 20 celler som er i celledelingsfase [metafase]. a) Hos ein mann med 46 kromosom vil funna skrivas som 46,XY,t(15;17)[q22;q21][20], der den siste parentesen fortel kvar på kromosoma brotet har gått. b) Fluorescens in situ-hybridisering [FISH] nyttast for å bekrefte at translokasjonen inneber fusjon av gena for PML og RARA. Ved FISH vil fluorescensmerka spesifikke DNA-bitar [probar] binde dei kromosomområda som skal undersøkast. For denne undersøkinga blir PML-genet merkt med ein raud probe og RARA-genet med ein grøn. Ved translokasjon vil brota i DNA gå midt i genet, slik at halve det raudе og det grønе signalet byter plass. For celler i delingsfase ser eit fusjonssignal grøn og raud på begge kromosoma som inngjekk i translokasjonen. Det er ikkje alltid ein klarer å fange leukemicellene i deling, og i tilfelle med normale metafasar blir dette sikra med å telje dei ulike signalmønstra i 200 celler. c) Celler med to fusjonar, ein raud og ein grøn, registrerast som positive. Foto: Randi Hovland, Haukeland universitetssjukehus

Arsenikk

Arsenikk bind seg til PML-delen av fusjonsproteinet (fig 1) og fører til nedbryting av PML-RARA. Vanlegvis har arsenikk vore tilrådd som andrelinjebehandling ved tilbakefall av akutt promyelocyttleukemi etter ATRA-behandling kombinert med kjemoterapi, men alltransretinsyre saman med arsenikk kan kanskje bli ei framtidig første linjebehandling (23). Arsenikk i terapeutisk dose er vanlegvis godt tolerert (10).

Konvensjonelle cytostatika

Cytostatika blir i prinsippet gjevne som ved andre former for akutt leukemi – 1–2 induksjonskurar for å oppnå remisjon, så 1–3 konsolideringskurar (24, 25). Kjemoterapi er basert på antrasyklin med tillegg av cytarabin og alltransretinsyre.

I tidligare studiar vart det synt effekt av vedlikehaldsbehandling med alltransretinsyre og lågdose kjemoterapi, slik ein tilrår i Noreg (25). Denne effekten synest likevel å vere sparsam, slik at enkelte senter no heller monitorerer pasientane for minimal restsjukdom utan vedlikehaldsbehandling (26).

Differensieringssyndrom

Differensieringssyndrom ser ein hos inntil 25% av pasientane ved behandling med både alltransretinsyre og arsenikk. Ved starten av behandlinga får ein indusert differensiering og auka frisettjing av myeloide celler, noko som gjev stor cytokinfrigjering og celleinfiltrasjon i perifere organ (27).

Dette fører til eit klinisk bilete med dyspné, feber, vektauke, perifere ødem, hypotensjon og eventuelt hjarte- og/eller nyresvikt. Til-

standen kan vere dødeleg – rask behandling med deksametason 10 mg to gonger dagleg er tilrådd dersom det er mistanke om differensieringssyndrom (10).

Spesifikk behandling av koagulopati

Viktigast er rask start av ATRA-behandling (10). Blodplattetalet skal haldast over $30\text{--}40 \cdot 10^9/l$ med blodplattetransfusjonar. Enkelte tilrår også bruk av plasmaprodukt eller fibrinogenkonsentrat for å halde serum-fibrinogen over 1,0–1,5 g/l (18).

Stamcelletransplantasjon

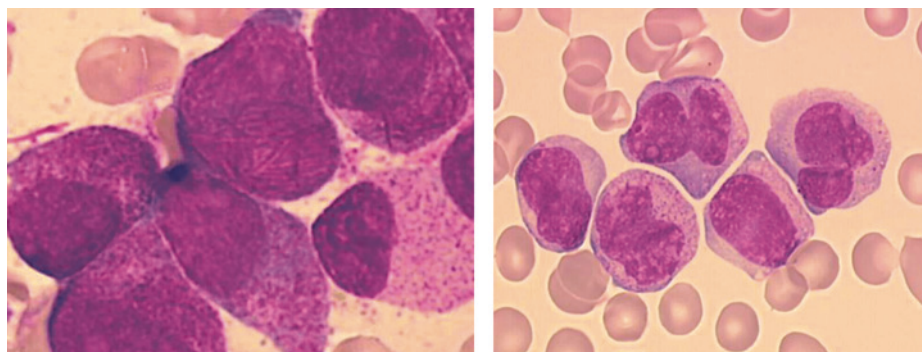
Allogen stamcelletransplantasjon blir sjeldan nytta som primærbehandling fordi resultatane av behandling med kjemoterapi/ATRA/arsenikk er svært gode, men kan vurderast ved tilbakefall (28).

Prognose

Med den behandlinga vi kan gje i dag, er sjansen for sjukdomsfri langtidsoverleving over 90% (23, 25). Sjølv tilbakefall har god prognose fordi ein har effektiv alternativ behandling, først og fremst arsenikk (20). Ein har godt dokumenterte behandlingsregime når det gjeld toksisitet og antileukemisk effekt som kan nyttast for å oppnå sjukdomsfri langtidsoverleving også hos eldre og ved komorbiditet (29).

Konklusjon

Akutt promyelocyttleukemi er ein aggressiv malign blodsjukdom med alvorleg koagulopati og stor blødingsrisiko på diagnosetidspunktet. Rask diagnostikk og oppstart med



Figur 3 Morfologisk klassifisering av akutt promyelocyttleukemi. Biletet viser blodutstryk frå to pasientar med sjukdomen. Til venstre den typiske hypergranulære varianten, med typisk granulering i dei umodne maligne cellene og tydelege Auer-stavar. Til høgre den hypogranulære varianten, med finare granula og typisk kjernefolding. Foto: King's College London School of Medicine

ATRA-behandling på mistanke reduserer tidlegmortaliteten. Dersom ein får rask kontroll med koagulopati, vil pasientane ha svært gode moglegheiter for sjukdomsfri langtidsoverleving.

Tilstanden er såleis eit eksempel på at behandling retta mot den malignitetsinduserande mutasjonen bidreg sterkt til den kurative effekten (30).

Forfattarane takkar for støtte til forskinga frå Helse Vest, Kreftforeningen, Caroline Musæus Aarsvolds fond og Eivind Møllbach Pedersens fond.

Håkon Reikvam (f. 1978)

er ph.d., forskar og lege i spesialisering i indremedisin og i hematologi.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikatar.

Randi Hovland (f. 1970)

er dr.scient., fagansvarleg for genetisk leukemidiagnostikk og jobbar med genetisk diagnostikk og forskning med spesiell vekt på hematologiske malignitetar. Ho er med i arbeidsgruppa som har utforma og revidert det nasjonale handlingsprogrammet for hematologiske malignitetar.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikatar.

Øystein Bruserud (f. 1955)

er overlege og professor i hematologi. Han har lang forskingserfaring, i hovudsak knytta til akutt myelogen leukemi. Han er med i arbeidsgruppa som har utforma og revidert det nasjonale handlingsprogram for hematologiske malignitetar.

Forfattaren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgjev ingen interessekonflikatar.

Litteratur

- Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159: 189–94.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451–8.
- World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. utg. Lyon: International Agency for Cancer, WHO, 2008.
- Reikvam H, Nepstad I, Tamburini J. Predicting effects of kinase inhibitor in therapy for myeloid malignancies – the challenges in capturing disease heterogeneity. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 1365–70.
- Welch JS, Ley TJ, Link DC et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell* 2012; 150: 264–78.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2013; 368: 2059–74.
- Bally C, Fadlallah J, Leverger G et al. Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1641–6.
- Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia* 2000; 14: 722–6.
- 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.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875–91.
- Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 352: 1529–38.
- Ammatuna E, Montesinos P, Hasan SK et al. Presenting features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia arising after multiple sclerosis. *Haematologica* 2011; 96: 621–5.
- Rowley JD, Golomb HM, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1977; 1: 549–50.
- de Thé 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.
- Grimwade D, Biondi A, Mozziconacci MJ et al. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, Groupe de Français d'Hématologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action «Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies». *Blood* 2000; 96: 1297–308.
- de Thé H, Chen Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 775–83.
- Lång E, Grudic A, Pankiv S et al. The arsenic-based cure of acute promyelocytic leukemia promotes cytoplasmic sequestration of PML and PML/RARA through inhibition of PML body recycling. *Blood* 2012; 120: 847–57.
- Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 156: 24–36.
- De Stefano V, Sorà F, Rossi E et al. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1985–92.
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. <http://legeforening.no/Fagmed/Norsk-selskap-for-hematologi/Handlingsprogrammer/> [21.3.2014].
- Park TS, Kim JS, Song J et al. Acute promyelocytic leukemia with insertion of PML exon 7a and partial deletion of exon 3 of RARA: a novel variant transcript related to aggressive course and not detected with real-time polymerase chain reaction analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 188: 103–7.
- 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.
- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 111–21.
- Adès L, Chevret S, Raffoux E et al. Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL patients. *Am J Hematol* 2013; 88: 556–9.
- Tangen JM, Fløisand Y, Foss-Abrahamsen J et al. Overlevelse hos voksne med akutt myelogen leukemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1164–7.
- Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3650–8.
- Bruserud Ø, Rynningen A, Olsnes AM et al. Subclassification of patients with acute myelogenous leukemia based on chemokine responsiveness and constitutive chemokine release by their leukemic cells. *Haematologica* 2007; 92: 332–41.
- Ramadan SM, Di Veroli A, Camboni A et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era. *Haematologica* 2012; 97: 1731–5.
- Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol* 2013; 92: 1181–8.
- Skotheim RI, Meza-Zepeda LA, Hovig E et al. Genomsekvensering for personilpasset kreftbehandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 2406–8.

Motteke 19.10.2013, første revisjon sendt inn 16.2.2014, godkjent 21.3.2014. Redaktør: Sigurd Høy.