

# Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet

Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al., *Blood* 113, 2009, 1875-1891

## Úvod:

Panel 12 mezinárodních expertů pod záštitou Evropské leukemické sítě (European LeukemiaNet) vydal aktuální doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní promyelocytární leukemie (APL).

## Doporučení:

### **Diagnostika**

Podezření na diagnózu APL má být považováno za akutní stav (medical emergency).

Diagnóza by měla být potvrzena molekulární detekcí přestavby PML/RARa (nebo ostatních).

Pro rychlou diagnostiku APL může být kromě vyšetření karyotypu, FISH a PCR použito též barvení pomocí protilátky anti-PML.

Léčba kyselinou all-trans retinovou (ATRA) má být zahájena ihned po vzniku podezření na APL.

### **Koagulopatie**

K udržení fibrinogenu nad 1,0-1,5 g/l a trombocytů nad 30-50 x 10<sup>9</sup>/l má být použito dostatečné množství transfuzí plazmy, fibrinogenu nebo kryoprecipitátu a trombocytů.

Přínos heparinu, kyseliny tranexamové nebo jiné antikoagulační nebo antifibrinolytické léčby zůstává sporný, tyto léky mají být vyhrazeny pouze pro klinické studie.

### **Hyperleukocytóza (> 10 x 10<sup>9</sup>/l)**

Chemoterapie má být zahájena bezodkladně, i bez výsledků molekulární genetiky.

Leukaferéza nemá být prováděna pro riziko fatálního krvácení.

Mohou být podány kortikoidy jako prevence vzniku diferenciačního syndromu.

### **Diferenciační syndrom**

Při podezření na počínající diferenciační syndrom mají být ihned nasazeny kortikoidy (10 mg dexametazonu 2x denně), po jeho odeznění mohou být vysazeny.

Dočasné přerušování podávání ATRA nebo oxidu arseničitého (ATO) je indikováno pouze v případě těžkého diferenciačního syndromu.

### **Léčba pomocí ATO**

ATO má být použit pouze při potvrzení pozitivivity PML/RARa.

Léčba pomocí ATO vyžaduje pečlivou monitoraci iontů (K > 4,0 mmol/l, Mg > 0,73 mmol/l).

Léčba pomocí ATO vyžaduje pečlivou monitoraci QT/QTc intervalu na EKG.

### **Indukční léčba**

U všech pacientů má být zvaženo zařazení do klinické studie.

Indukční léčba má obsahovat ATRA a antracyklin.

Standardní indukční léčba nemá být upravována podle dalších nepříznivých prognostických znaků (jiné chromosomální abnormality, mutace FLT3, exprese CD56, BCR3 isoforma PML/RARa).

V zemích, kde je lokálně vyráběný ATO v dostatečné kvalitě lépe finančně dostupný než ATRA a chemoterapie, má být standardně používán.

ATRA má být vysazena až po dosažení terminální diferenciace blastů a kompletní remise (CR).

Změny v léčebném schématu nemají být prováděny prvních 50 dní od zahájení indukce, a to ani při přetrvávání morfologických, cytogenetických nebo molekulárních známek APL.

### **Konsolidační léčba**

Standardní konsolidační léčbu tvoří 2 až 3 cykly antracyklinové chemoterapie.

Přidání ATRA ke konsolidační chemoterapii má jistý klinický přínos.

Riziková pacienta mladší 60 let se vstupní leukocytózou nad 10 x 10<sup>9</sup>/l mají dostat v rámci konsolidace alespoň jeden cyklus s cytarabinem ve střední nebo vysoké dávce.

Konsolidace s ATO má být vyhrazena pro použití v klinických studiích nebo u pacientů neschopných podstoupit standardní konsolidační léčbu.

Molekulární remise v kostní dřeni po skončení konsolidace má být stanovena pomocí RT-PCR s citlivostí alespoň 10<sup>-4</sup>.

U pacientů s přetrvávajícím minimálním reziduálním onemocněním (MRD) má být zvažována alogenní transplantace.

U pacientů s přetrvávajícím MRD neschopných podstoupit alogenní transplantaci může být zvažován ATO nebo gemtuzumab ozogamicin.

### **Po konsolidaci**

Udržovací léčba má být použita u pacientů, kteří byli léčeni protokolem, kde se udržovací léčba ukázala být účinnou.

Monitorace MRD v kostní dřeni má být prováděna u všech pacientů každé 3 měsíce po dobu 3 let od ukončení léčby.

Vyšetření MRD přináší citlivější výsledky z kostní dřene než z periferní krve.

V případě objevení pozitivivity MRD v době po ukončení konsolidační léčby je doporučeno odebrat druhý vzorek s odstupem 2 týdnů a oba odeslat do lokální i referenční laboratoře.

Profylaxe CNS postižení může být zvažována pouze u pacientů s hyperleukocytózou.

### **Starší pacienti**

Starší pacienti v dobrém klinickém stavu mají být léčeni podobně jako mladí, s lehce sníženými dávkami.

### **Pacienti se závažnými komorbiditami**

Staří i mladí pacienti se závažnými komorbiditami neschopní podstoupit chemoterapii jsou vhodnými kandidáty pro režimy s ATO.

### **Děti**

Doporučená dávka ATRA pro děti a adolescenty je 25 mg/m<sup>2</sup>.

### **Těhotenství**

Léčba APL v těhotenství vyžaduje spolupráci hematologa, gynekologa/porodníka a neonatologa.

Retinoidy jsou vysoce teratogenní, a proto by neměly být podávány v prvním trimestru, pokud se pacientka nerozhodne pro ukončení těhotenství.

ATRA může být podávána v druhém a třetím trimestru.

Deriváty arsenu jsou vysoce embryotoxické a jsou v těhotenství kontraindikovány.

U pacientek v prvním trimestru, které si nepřejí ukončit těhotenství, lze použít indukci se samostatným daunorubicinem.

Chemoterapie v druhém a třetím trimestru je relativně bezpečná, je však spojena se zvýšeným rizikem potratu a předčasného porodu. Indukce porodu má být zvažována mezi cykly chemoterapie.

U pacientek léčených ATRA nebo chemoterapií v těhotenství je nutná pečlivá monitorace plodu, především srdeční funkce.

V případě porodu před 36. týdnem je doporučeno podávání kortikoidů před porodem ke snížení rizika syndromu dechové tísně plodu.

Při léčbě chemoterapií nebo ATO je kojení kontraindikováno.

Pacientky s APL mají být poučeny, že během konsolidační nebo udržovací léčby s ATRA nebo ATO není vhodné otěhotnět.

### **Sekundární (therapy-related) APL**

Sekundární APL má být léčena stejně jako de novo APL, pouze s přihlédnutím ke kardiotoxicitě a předchozí expozici antracyklinům.

### **Relaps**

U pacientů s prokázaným relapsem (dva po sobě jdoucí pozitivní PCR vzorky se stabilní nebo rostoucí hladinou PML/RARa analyzované ve 2 laboratořích) musí být zahájena léčba preemptivně k zabránění plného rozvoje relapsu.

Léčbou první volby při relapsu jsou režimy s ATO, lze však použít i ATRA a chemoterapii.

Po dosažení druhé CR má následovat intenzifikace pomocí transplantace nebo chemoterapie.

Alogenní transplantace je doporučena pro pacienty, kteří nedosáhli druhé molekulární remise.

Autologní transplantace je možnou volbou v případě negativivity MRD v kostní dřeni i ve štěpu.

U pacientů, u kterých nelze provést transplantaci, je možno podat opakované cykly s ATO, ATRA nebo chemoterapií, případně jejich kombinací.

V případě relapsu v CNS má indukční léčba obsahovat intratékální podávání metotrexátu, hydrokortisonu a cytarabinu v týdenních intervalech, a to ještě 6 až 10 aplikací po úplném vymizení blastů v mozkomíšním moku. Systémová léčba má být podávána také.