



Primær diagnostik, behandling og opfølgning af akut promyelocytiske leukæmi (APL)

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

27. maj 2020 (ALG)

Administrativ godkendelse

27. maj 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. marts 2022

INDEKSERING

Promyelocytiske leukæmi; Hæmatologisk
Fælles DMCG, diagnose, behandling og opfølgning

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje.....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Screening og diagnostik	3
Behandling	3
Rehabilitering.....	3
2. Introduktion	4
3. Grundlag	5
Screening og diagnostik	5
Behandling	5
Rehabilitering.....	7
4. Referencer	8
5. Metode	9
6. Monitoreringsplan.....	11
7. Bilag	12

Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af Dansk Hæmatologisk Fælles DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

Denne retningslinje har – ligesom de øvrige kliniske retningslinjer på kræftområdet - karakter af faglig rådgivning. Retningslinjen er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Screening og diagnostik

1. Ved mistanke om akut promyelocytleukæmi er hurtig udredning og tidlig behandling af allerhøjeste betydning (B)
2. Alle patienter mistænkt for APL skal gennemgå en knoglemarvsundersøgelse med morfologisk, flowcytometrisk, cytogenetisk- og molekylærbiologisk undersøgelse. Cytogenetisk påvises t(15;17) eller varianter og molekylærbiologisk PML/RARA fusionsproduktet (A)

Behandling

3. Lav- og intermediær risiko APL behandles med ATRA og ATO (A)
4. Højrisiko APL bør behandles med AIDA-regime (B)

Rehabilitering

5. Ingen særskilt indsats indiceret (B)

2. Introduktion

Akut promyelocytleukæmi (APL) er en sjælden leukæmi. Der diagnosticeres årligt i Danmark 6-12 nye patienter med APL (1). Ubehandlet er denne form for blodkræft meget aggressiv og 100% dødelig indenfor kort tid (uger). Chancerne for helbredelse og tilbagevenden til et liv som før sygdommen er til gengæld meget store for patienter, der kommer rettidigt i gang med hæmatologisk specialbehandling. Akut promyelocytleukæmi udgør 3-4% af de ca. 250 årlige nye tilfælde af akut myeloid leukæmi (AML). Sygdommens cancerbiologi og behandling er helt særskilt. Rettidig diagnose og behandling er af yderste vigtighed.

Formål

Behandling af APL har udviklet sig meget de seneste år. Der forventes tilmed at ske væsentlige ændringer i behandlingen over de kommende år således, at opdaterede kliniske retningslinjer til denne - i øvrigt sjældne og helbredelige – form for blodkræft er vigtige og løbende må anbefales prioriteret.

Patientgruppe

Akut promyelocytleukæmi forekommer hos børn, yngre voksne, midaldrende samt ældre. Med rettidig behandling har alle patienter med APL en god prognose. APL opdeles i lav, - intermedier- og høj risiko ud fra leukocyttal og trombocytal (Sanz-score) (2).

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er umiddelbart tænkt som støtte til speciallæger i hæmatologi, men den tænkes også i begrænset omfang brugt af andre læger, sygeplejersker, patienter samt hospitalsadministrative medarbejdere.

3. Grundlag

Screening og diagnostik

1. **Ved mistanke om akut promyelocytleukæmi er hurtig udredning og tidlig behandling af allerhøjeste betydning (B)**
2. **Alle patienter mistænkt for APL skal gennemgå en knoglemarvsundersøgelse med morfologisk, flowcytometrisk, cytogenetisk- og molekylærbiologisk undersøgelse. Cytogenetisk påvises t(15;17) eller varianter og molekylærbiologisk PML/RARA fusionsproduktet (A)**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere systematiske reviews af store APL-kohorter pointerer vigtighed af opmærksomhed på APL og af hurtig diagnostik med henblik på hurtig behandlingsstart (3-6).

Behandling

3. **Lav- og intermediær risiko APL behandles med ATRA og ATO (A)**
4. **Højrisiko APL bør behandles med AIDA-regime (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

For behandling af lav- samt intermediær risiko APL med ATRA (*all trans retinoic acid*, transretinsyre, se bilag 1, Forkortelser) i kombination med ATO (arsentrioxid) foreligger to ensartede velgennemførte og velpublicerede fase III studier offentliggjort i henholdsvis 2013 og 2015 (7, 8)[1a].

Resultaterne af de nævnte fase III studier har medført godkendelse af ATO & ATRA-kombinationen af både EMA og FDA (9, 10) Patienter med lav- og intermediær risiko APL udgør 70% af alle patienter med APL.

Bortset fra behandling med det velkendte AIDA-regime findes der for højrisiko-APL (APL med leukocytal ved diagnose på over 10 mia./l) i øjeblikket ikke nogen specifik EMA- eller FDA-godkendt behandling. ATRA i kombination med ATO (sammen med en lille dosis af antracyklinet idarubicin) afprøves i øjeblikket i den europæiske TUD-APOLLO-064 undersøgelse (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02688140>) overfor AIDA (ATRA i kombination med idarubicin samt mitxantron) til højrisiko-patienter.

Et kemoterapifrit behandlingsregime ved højrisiko APL er afprøvet i det britisk (NCRI AML APL-gruppen) ledede fase III studie, der også havde dansk deltagelse (8). Det publicerede regime indeholdt brug af gemtuzumab ozogamicin (GO, Mylotarg®), som imidlertid ikke er EMA-godkendt til brug ved APL.

For behandling af højrisiko APL foreligger to beskrevne behandlingsregimer (se bilag 2):

1. AIDA, der ud over ATRA indeholder konventionelle kemoterapeutika (7).
2. MRC-APL-regime, der indeholder ATRA, ATO samt GO (8).

Begge regimer er meget aktive mod sygdommen.

Vejledning til hurtig diagnostik, leukæmi behandling samt understøttende medicinsk behandling findes European LeukemiaNets guideline fra 2009 og 2019 (3, 6) i nyere italienske og tyske guidelines (4, 5), samt beskrevet nedfor i bilag 3.

De moderne højeffektive behandlinger af APL gør, at behandling af refraktær sygdom eller af sygdomstilbagefald sjældent er nødvendig (hos mindre end én patient årligt i DK i gennemsnit). Hvis sygdomstilbagefald alligevel forekommer, bør behandlingsmålet være at bringe patienten i en ny komplet remission, og derefter foretage autolog stamcelletransplantation med patientens egne stamceller udtaget i komplet molekylærgenetisk remission (5, 6).

Patientværdier og – præferencer

Fra patientperspektiv vil kemoterapifrit behandlingsregime (ATO og ATRA) være at foretrække fremfor behandling med kemoterapiholdigt behandlingsregime (AIDA). Kombinationen ATO og ATRA er i skrivende stund ikke EMA-godkendt som behandlingsregime til højrisiko-APL.

Rationale

Tidlig diagnostik af sygdommen, leukæmi behandlingen, den understøttende medicinske behandling, behandlingen af tilstedende komplikationer samt opfølgning på kort- og langtidsbivirkninger til behandlingen er en hæmatologisk specialistopgave.

Vellykket behandling af APL kræver ud over umiddelbar tilgængelighed af blodprodukter og specialmedicin også veluddannede sundhedspersoner (speciallæger, yngre læger, sygeplejersker til at styre og administrere den medicinske behandling samt observation af patienten. Herudover kræves hasteservice fra andre specialer som patologisk anatomi, anæstesiologi m.v.).

Bemærkninger og overvejelser

Hurtig og præcis diagnostik af APL kræver specialviden og specialundersøgelser (iFISH, rqpCR og kromosomanalyse), hvorfor organisation og prøvelogistik omkring patienten i den tidlige fase af behandlingsforløbet er overmåde vigtig.

Behandling af lav- og intermediær-risiko APL-patienter med oral arsenik i kombination med oral ATRA er beskrevet i et nyt randomiseret "non-inferiority" fase III-studie fra Kina, publiceret i 2018 (11).

Rehabilitering

5. Ingen særskilt indsats indiceret (B)

Litteratur og evidensgennemgang

Monitorering af behandlingsrespons med molekylærgenetisk undersøgelse (rqPCR) før, under og efter behandling af APL har længe været betragtet som obligatorisk (3, 12). Meget tyder nu på, at lang tids molekylærgenetisk monitorering ikke er indiceret (4, 6, 13).

Moderne behandling med ATO og ATRA giver meget høje remissionsrater. Hertil er risikoer for sygdomsrecidiv efter gennemført behandling med ATO og ATRA meget lav og i størrelsesordenen 1-5% (6-8).

Et nyt dansk registerstudium viste endvidere, at *de novo* APL-patienter, der overlever APL og behandlingen mere end tre måneder efter diagnosen stilles, har en overlevelse, som er lig med baggrundbefolkningens (13).

Den samlede evidens peger på, at molekylærgenetisk monitorering samt klinisk opfølgning og kontrol ikke er indiceret ud over 1 til 2 år efter afsluttet APL-behandling.

Rationale

Langtidsbivirkninger til behandling med ATO og ATRA eller AIDA-behandling er sjældne. De kan være: hjertesvækkelse, anden organsvækkelse (nyrer) samt infektionskomplikationer. Behandling heraf følger alm. retningslinjer.

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger. Se punkter ovenfor.

4. Referencer

1. Norgaard JM, Friis LS, Kristensen JS, Severinsen MT, Molle I, Marcher CW, et al. Addressing the Room for Improvement in Management of Acute Promyelocytic Leukemia. *Eur J Haematol*. 2019.
2. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, 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(4):1247-53.
3. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.
4. Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol*. 2016;27(8):1474-81.
5. Kayser S, Schlenk RF, Platzbecker U. Management of patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(6):1277-94.
6. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Lowenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2019.
7. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111-21.
8. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, 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(13):1295-305.
9. FDA Arsenic Trioxide
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2018/021248Orig1s015ltr.pdf: US Food and Drug Administration; [
10. EMA Arsenic Trioxide https://www.ema.europa.eu/documents/overview/trisenox-epar-summary-public_en.pdf: European Medicines Agency; [
11. Zhu HH, Wu DP, Du X, Zhang X, Liu L, Ma J, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):871-9.
12. Schuurhuis GJ, Ossenkoppele GJ, Kelder A, Cloos J. Measurable residual disease in acute myeloid leukemia using flowcytometry: approaches for harmonization/standardization. *Expert Rev Hematol*. 2018.
13. Biccler JL, Ostgard LSG, Severinsen MT, Marcher CW, Moller P, Schollkopf C, et al. Evolution of relative survival for acute promyelocytic leukemia patients alive at landmark time-points: a population-based study. *Leukemia*. 2018.

5. Metode

De faglige anbefalinger i retningslinjen bygger videre på anbefalingerne indeholdt i den "klinisk vejledning for "Akut Promyelocytiske leukæmi" der (2018/19).

Vurdering af anbefalingernes evidensniveau og styrke er baseret på en systematisk og kritisk litteraturgennemgang med anvendelse af evidensvurdering og styrkegradering jævnfør "The Oxford 2009 Levels of Evidence".

I den endelige formulering og vurdering af anbefalingernes evidensniveau og styrke indgik også anden litteratur samt faggruppens kendskab til særlige danske registerdata for APL (publicerede såvel som upublicerede).

Litteratursøgning

Hensigten med litteratursøgningen var at danne et up-to-date overblik over den relevante videnskabelige litteratur og evidens for diagnostik, behandling og klinisk opfølgning af patienter med APL.

For både diagnostik, behandling og opfølgning blev de udvalgte videnskabelige artikler gennemgået med henblik på at fastlægge evidensniveau og styrke af de enkelte anbefalinger.

Litteratursøgning blev gennemført som gentagne, iterative, PUBMED-databasesøgninger af faggruppens redaktør (JMN) d. 06.12.2018.

Fremgangsmåde litteratursøgning "Diagnose og differentialdiagnoser ved APL"

Søgetermer og antal referencer:

- acute promyelocytic leukemia: > 10.000 referencer
- diagnosis acute promyelocytic leukemia: > 3.000 referencer
- differential diagnosis acute promyelocytic leukemia: 148 referencer

Resultat: Af de 148 fandtes 3 referencer (der ikke var over 10 år gamle) relevante at se nærmere på og disse blev gennemgået af faggruppen.

Fremgangsmåde litteratursøgning "Behandling af APL"

Søgetermer og antal referencer:

- acute promyelocytic leukemia trial: > 650 referencer
- acute promyelocytic leukemia phase trial: 125 referencer

Resultat: Af de 125 fandtes 7 referencer (der ikke var over 10 år gamle) relevante at se nærmere på og disse blev gennemgået af faggruppen.

Fremgangsmåde litteratursøgning "Opfølgning af APL"

Søgetermer og antal referencer:

- Follow-up acute leukemia: > 8.000 referencer

- Clinical follow-up acute promyelocytic leukemia: 239 referencer

Resultat: Af de 239 fandtes 5 referencer (der ikke var over 5 år gamle) relevante at se nærmere på og disse blev gennemgået af faggruppen. Grænsen på 5 år blev valgt her, da publicerede follow-up data kan være hos patienter der blev behandlet mange år tilbage. Som sådan kan disse data ikke anses for at være repræsentative for nutidig behandling af APL.

Litteraturgennemgang

Hele den udvalgte litteratur er gennemgået af faggruppen. Der har efter gennemgang af litteraturen været dialog om den endelige vurdering af evidensniveau og styrkegradering i forhold til anbefalingerne. Under processen med udarbejdelse af retningslinjen og efter den indledende litteratursøgning udkom den senest opdaterede European LeukemiaNet rekommandation for patienter med akut promyelocytleukæmi.(6) Denne ”dugfriske” rekommandation blev herefter inddraget i litteraturgennemgangen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne bygger videre på anbefalinger fra ”klinisk vejledning” for ”Akut Promyelocytleukæmi” fra Dansk Hæmatologisk Selskabs hjemmeside. Udkast til ordlyd af retningslinjens anbefalinger er udarbejdet af faggruppens redaktør. Flere redigerede versioner af anbefalingerne har været i høring hos hele skrivegruppen. Den endelige ordlyd af anbefalingerne er godkendt af alle faggruppens medlemmer og fremsendt til Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involveret patientpanel eller andre eksterne parter i udarbejdelsen af retningslinjen.

Høring og godkendelse

Ud over godkendelse af alle faggruppens medlemmer har retningslinjen været i høring hos Dansk Hæmatologisk Fælles DMCG.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes at implementering retningslinjen ikke vil afstedkomme merudgift.

Behov for yderligere forskning

Brug af oral arsenik bør afprøves på vestlig patientgruppe.

Forfattere

- Jan Maxwell Nørgaard, Overlæge, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Andreja Dimitrijevic, Overlæge, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Peter Møller, Overlæge, Roskilde Sygehus. Ingen interessekonflikter.
- Claudia Schoellkopf, Overlæge, Herlev Hospital. Ingen interessekonflikter.
- Marianne Tang Severinsen, Overlæge, Aalborg Universitetshospital. Ingen interessekonflikter.
- Ove Juul Nielsen, Overlæge, Rigshospitalet, Ingen interessekonflikter

- Claus Werenberg Marcher, Overlæge, Formand Akut Leukæmi Gruppen i Danmark. Odense. Universitetshospital. Ingen Interessekonflikter.

6. Monitoreringsplan

Standarder og indikatorer

Ikke relevant. APL er en meget sjælden leukæmi.

Plan for audit og feedback

Ikke relevant. Der diagnosticeres blot 8 patienter med APL årligt i gennemsnit i DK.

7. Bilag

Bilag 1 – Forkortelser

APL – Akut promyelocytleukæmi

AML – Akut myeloid leukæmi

ATRA – *all trans retinoic acid* (dansk: transretinsyre)

ATO – Arsentrioxid

AIDA – Behandlingsregime med ATRA og IDArubicin

GO – Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®), antistof mod CD33 kemisk bundet til et cytostatikum

Bilag 2 – Kemoterapiregimer

Arsentrioxid (ATO) + ATRA, MRC-regime

INDUKTION		Konsolidering, 4 serier a 8 uger						
Uge 1	Uge 2-8	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5-6	Uge 7-8	
ATO iv <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 mg/kg/dag • dag 1-5 	ATO iv <ul style="list-style-type: none"> • 0,25 mg/kg/dag i 2 dage • Hver uge (dag 1 og 4) 	ATO iv <ul style="list-style-type: none"> • 0,30 mg/kg/dag • Dag 1-5 (man-fredag) 	ATO iv <ul style="list-style-type: none"> • 0,25 mg/kg/dag • 2 dage/uge (man+torsdag) 		<i>Pause ATO</i>			
ATRA po <ul style="list-style-type: none"> • 45 mg/m²/dag (fordelt på 2 doser) gives til erkendt morfologisk CR • max 60 dage 		ATRA po <ul style="list-style-type: none"> • 45 mg/m²/dag (fordelt på 2 doser) • I 2 uger 		<i>Pause ATRA</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Som ved uge 1-2 i konsolidering 1-3 • Giv <i>ikke</i> ATRA uge 5-6 i 4. konsolidering 	<i>Pause ATRA</i>	
Knoglemarvsundersøgelse: Dag 30 <ul style="list-style-type: none"> • Fortsæt behandlingen indtil svar på morfologi: • Ved morfologisk CR skiftes til konsolidering. • Ved manglende morfologisk CR forsættes Induktionen til dag 60: ny KM 		<ul style="list-style-type: none"> • Uge 1 i hver serie kan med fordel startes mandag • Knoglemarvsundersøgelse uge 8 i hver konsolidering • MRD på blodprøve uge 8 i hver konsolidering. Ved MRD positivitet laves knoglemarvsundersøgelse efter næste serie. • MRD negativitet efter sidste serie er et krav - i modsat fald er sygdommen refraktær 						

AIDA kemoterapi

	ATRA PO 45 mg/m ² , delt på 2 doser	Induktion	1. Konsolidering	2. Konsolidering	3. Konsolidering	Peroral vedligehold, 2 år. Startes ved MRD- negativitet efter Kons-3
High risk	Dag 1 - CR + Dag 1-14 ved hver konsolidering	Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 12 mg/m² • Dag 1, 3, 5, 7 Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 12 mg/m², • Dag 2, 4, 6, 8 	Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 7 mg/m² • Dag 1-4 	Mitoxantrone 10 mg/ m ² Dag 1-5	Idarubicin <ul style="list-style-type: none"> • 12 mg/m² • Dag 1 	Mercaptopurin 50 mg/m ² /d + Methotrexat 20 mg/m ² /uge + ATRA dag 1-14/3.måned
Noter	Afrund dosis til nærmeste hele 10 mg	Knoglemarvsundersøgelse: Dag 30	Opstartes ved konstateret CR	Ca 4 uger efter kons-1	Ca 4 uger efter kons-2	Dosisjustering mhp let myelosuppression gennem forløbet

Bilag 3 – Anbefalinger og tekstdele fra tidl. (2016) klinisk retningslinje for APL

2. Diagnostik

2.1. Klinik

AML i almindelighed debuterer ofte med anæmisymptomer, blødning eller infektion relateret til pancytopeni. APL er karakteriseret ved særlig blødningstendens, og svære, evt. livstruende blødninger er hyppigere end ved anden AML. Petekkier, store fladeformede ekkymoser i huden og blødning fra slimhinder ses ofte. Blødning fra indstikssteder og cerebrale, gastrointestinale eller pulmonale blødninger er ikke sjældne.

Den svære hæmorhagiske diatese er ikke specifik for APL, men ses ind imellem også hos andre AML patienter, specielt ved svær leukæmisering. Omvendt vil APL patienter med relativt bevaret trombocytantal og leukocytantal <10 mia/l ofte ikke frembyde svær klinisk blødningstendens ved debut.

2.2. Biokemi

Koagulopati ved APL skyldes flere faktorer:

- De leukæmiske promyelocytter har øget antal annexin A2 receptorer på overfladen, som binder plasminogen og tPA (tissue Plasmin Aktivator), hvorved plasmin dannelsen (og dermed fibrinolysen) kan øges mange fold. Endotel celler i CNS har særlig høj forekomst af annexin A2 receptorer, hvilket muligvis forklarer den høje forekomst af cerebrale blødninger ved APL.
- Promyelocytterne indeholder granula med højt indhold af TF (Tissue Factor), som direkte aktiverer FVII (koagulationsfaktor VII).
- Granula indeholder cancer procoagulant, som direkte aktiverer FX (koagulationsfaktor X).

Undersøgelse af koagulationssystemet vil således vise accelereret fibrinolyse med lav p-fibrinogen og høj p-D-dimer. Tegn på forbrugskoagulopati med lav PP (høj INR) og/eller forlænget APTT ses ofte.

Risikofaktorer for blødning er først og fremmest: leukocytal >10 mia/l, svær trombocytopeni, >30% cirkulerende blaster/abnorme promyelocytter, p-fibrinogen <100 mg/dl (2,9 µmol/l), alder >60 år.

Trombocytantal, p-fibrinogen og p-D-dimer er sammen med vurdering af klinisk blødningstendens nøgleparametre til vurdering af sværhedsgraden af koagulopati.

Biokemiske tegn på knoglemarvssvigt med anæmi, trombocytopeni, leukopeni eller leukocytose vil oftest ses.

2.3. Patologisk anatomi

I knoglemarven ses ophobning af abnorme promyelocytter. Disse celler er ofte af varierende størrelse og udseende med irregulære kerner, som kan være afrundede, nyreformede eller bi-lobære. Cytoplasmaet er ofte svært granuleret med grove granula og Auer-stave - evt så udtalt, at cellekernerne næsten dækkes. Omvendt kan ses en hypogranulære variant af APL, hvor granula er meget få eller fraværende, men hvor kernemorfologien kan understøtte en mistanke om APL. Den hypogranulære APL har oftest højt perifert leukocytal og er klinisk aggressiv. Ved denne variant er den leukæmiske promyelocyt ofte dominerende i perifert blod – i modsætning til den granulære (typiske) APL, hvor den leukæmiske celle ofte er vanskeligere at finde i blodudstrygninger.

2.4. Flowcytometri

Immunfænotypning har en vigtig plads i diagnostik af APL, selvom undersøgelsen ikke i sig selv er diagnostisk.

APL er oftest negativ eller kun svagt positiv for HLA-DR, CD34, CD11b og CD11c. CD33 og intracytoplasmatiske MPO er positiv. CD117 udviser varierende ekspresion. Den hypogranulære APL er ofte CD34 og CD2 positiv.

2.5. Cyto- og molekylærgenetik

Hurtig diagnostik med FISH analyse for PML-RARA fusionsgen er obligat ved mistanke om APL. Den metode, som anvendes i Danmark har den fordel, at meget sjældne APL varianter med t(11;17), t(5;17) eller kryptisk t(15;17) (q22;q12) også kan erkendes.

PCR analyse for t(15;17) med måling af fusionstranscriptet PML-RARA ved kvantitativ PCR er obligat ved debut, som remissionsvurdering og til opfølgende kontroller – dette omtales i detaljer i senere afsnit.

Langt de fleste tilfælde af APL kan erkendes ved standardcytogenetik med påvisning af t(15;17)(q22;q12). Det herved dannede fusionsgen, bestående af retinoid-receptor-genet RARA og et myeloidt differentieringsgen PML, er patognomonisk for APL. Andre kromosomale forandringer kan ses i tillæg.

FLT3-ITD kan ses og er associeret med højt leukocytal og hypogranulær APL, men er ikke en erkendt selvstændig højrisikofaktor.

3. Behandling af APL

3.1. ATRA

Behandlingen med ATRA (all-trans-retinoic acid, Vesanoid®) bedrer koagulationsstatus, idet de maligne celler uddifferentierer med aftagende ekspresion af pro-koagulatoriske stoffer. På trods af hurtig behandling med ATRA er koagulopati ofte klinisk betydende i dagevis og kan påvises biokemisk endnu længere.

Meget sjældne APL varianter uden PML-RARA fusionsgen er helt eller delvist resistente overfor ATRA.

ATRA behandling bør iværksættes umiddelbart, når der er begrundet mistanke om APL.

3.2. Koagulopati

Udover opstart af ATRA forebygges og behandles koagulopati ved APL med trombocyttransfusioner og evt fibrinogen.

Anlæggelse af CVK kan ofte undgås til fordel for perifert venekateter (Venflon) eller PICC-line kateter, hvor blødningsrisikoen er mindre.

Invasive undersøgelser (bortset fra knoglemarvsundersøgelse) bør kun foretages på tunge kliniske indikationer under dække af trombocyttransfusioner og Frisk Frosset Plasma.

Ved livstruende blødning kan Faktor VIIa (Novoseven®) eller Fibrinolysehæmmer overvejes (få Case Reports har vist effekt heraf).

Som et paradoks har APL patienter øget risiko for tromboser. Særlige risikofaktorer for udvikling af tromboser er ikke velbeskrevne, og data er langt fra enslydende: formentlig er højt leukocyttal ved diagnosen en risikofaktor. Komplicerende Differentierings-syndrom (se nedenfor) er muligvis en risikofaktor. Visse observationer peger på, at en initial blødningstendens kan efterfølges af trombosetendens senere i forløbet, hvilket støtter en tæt monitorering under induktionsfasen.

3.3. ARSENTRIOXID (ATO), Trisenox®

ATO i kombination med ATRA giver meget høje remissionsrater, få recidiver og er relativt bivirkningsfattigt i forhold til kemoterapi.

Kombinationen er indregistreret som 1. valg til low risk og intermediate risk APL.

Ved high risk APL er ATO/ATRA i kombination med Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) 3 mg/m² alternativ til AIDA, som er 1. valg. (kurskemaer nedenfor).

Hydroxyurea (oralt) eller Cytarabin 2 g (iv) kan erstatte Mylotarg® up-front ved meget højt leukocytaltal eller betydende leverpåvirkning efter individuelt skøn eller lokale retningslinier. Det prioriteres, at Mylotarg® efterfølgende gives indenfor de første 4 døgn.

Svær hjerte-, lever- og nyresygdom er associeret med øget toksicitet af ATO. Det bør i det individuelle tilfælde vurderes, om anden terapi (AIDA, alternativt ATRA monoterapi) er at foretrække.

3.4. KEMOTERAPI VED APL

Kombinationen af peroral ATRA og intravenøs Idarubicin (AIDA skema nedenfor) som induktionskemoterapi, efterfulgt af 3 intravenøse konsolideringskure med fortsat peroral ATRA stødkure, afsluttende med 2 års peroral vedligeholdelseskemoterapi, giver høje remissions- og overlevelsesserater.

Kombinationen anbefales som alternativ, hvis der er kontraindikation mod anvendelse af ATO og er officielt 1. valg ved high-risk APL - man må i den enkelte situation vurdere, om ATO/ATRA/Mylotarg er at foretrække

4.3. Behandling med Arsentrioxid (ATO) + ATRA

- Skema nedenfor anvendes.
- Ved anvendelse til High-risk APL:
 - Ved leukocyttal $\geq 10 \leq 30$ mia/l tillægges Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg[®]) 3 mg/m² snarest og indenfor 4 dage.
 - Ved initialt leukocyttal ≥ 30 mia/l cytoreduceres med Hydroxyurea 2-4 g dagligt eller Cytarabin 2 g (iv) som tillæg til ATO/ATRA. Når leukocyttal er under 30 mia/l, tillægges Mylotarg[®]) 3 mg/m². Ved fortsat leukocytose ≥ 10 mia/l på dag 4 kan Mylotarg[®] evt. gentages.
- Overvej brug af rasburicase ved højt leukocytaltal eller høj serum urat.
- Der gives profylakse mod Differentieringssyndrom ved leukocyttal >5 mia/l (se nedenfor).
- Forprøver og monitorering fremgår af skema nedenfor.

4.4. Behandling med kemoterapi + ATRA (AIDA)

- Anvendes ved evt kontraindikation mod ATO eller ved High-risk APL.
- Ved leukocyttal ≥ 10 mia/l startes Idarubicin dag 1 - ellers på dag 2 (Se AIDA skema nedenfor). Ved meget højt leukocyttal kan der evt suppleres med Hydroxyurea 2- 4 g på dag 1 og evt også efterfølgende, hvis leukocytallet stiger de første dage (sparsomt evidens grundlag).
- Der gives profylakse mod Differentieringssyndrom ved leukocyttal >5 mia/l (se nedenfor).
- Kontrol af hjertepumpefunktionen med ekkokardiografi kan være relevant. Men relevant kemoterapi bør ikke rutinemæssigt udsættes i ventetiden på undersøgelsen.

4.5. Status efter Induktion (begge regimer)

- Status KM undersøgelse (morfologi, cytogenetik, flowcytometri, kvantitativ PCR) ved regeneration efter Induktion: ofte omkring dag 30 – der kan være ophobning af abnorme promyelocytter i KM i længere tid, og det kan være aktuelt at lave ny KM omkring dag 60 – der fortsættes med ATRA+ATO i denne periode (ATRA alene, hvis der anvendes AIDA regime).