

Akuutti promyelosyyttileukemia (APL)

Versio 20.10.2016

Riikka Rätty, Hyks Syöpäkeskus,

Maija Itälä-Remes, Tyks

Suomen Leukemiaryhmä, SHY

WHO2008 luokituksen klassifikaatio: akuutti promyelosyyttileukemia, johon liittyy t(15;17)(q22;q12) sisältäen PML-RARA-fuusiogeenin. Insidenssi 0.1/100 000. Sekundaarinen (kemoterapian ja/tai sädehoidon jälkeinen) APL ei eroa hoidollisesti tai ennusteeltaan de novo APL:stä.

FAB-luokitus: AML M3

Luokitus: ICD-O-3 9866/3, ICD-10 C92.4

SISÄLLYS

Diagnoosi

Oireet ja löydökset

Riskiluokittelu, ennustetekijät

Hoito

- *PIENI/KESKIRISKI (non-hyperleukosytoosi, B-Leuk ≤ 10): **ATRA+ATO***
- *PIENI/KESKIRISKI (non-hyperleukosytoosi, B-Leuk ≤ 10) – vaihtoehtona ATRA+ATO-hoidolle: **AIDA***
 - *esim. jos potilas ei siedä ATO:a QT-ajan pitenemisen tai muun syyn takia*
- *SUURI RISKI (hyperleukosytoosi, B-Leuk ≥ 10): **AIDA+AraC***
- *SUURI RISKI (hyperleukosytoosi, B-Leuk ≥ 10) – potilaat, joille iän tai muun syyn takia ei voida antaa AIDA+AraC-hoitoa: **ATRA+IDA+ATO***

Seuranta ja vaste

Relapsin hoito

Kirjallisuutta

Diagnoosi

Jos kliininen epäily APL:stä herää, **tulee hoito aloittaa välittömästi odottamatta diagnoosin varmistumista** (ATRA; hyperleukosytoositalanteissa harkittava myös solunsalpaajaa).

APL-epäily: diffissä blasteja ja korostuneesti promyelosyyttejä ja/tai koagulopatia ja/tai luuydinnytteessä nähdään morfologisesti poikkeavia hypergranulaarisia promyelosyyttejä.

Diagnoosivaiheessa vältetään invasiivisia toimenpiteitä, mukaan lukien keskuslaskimokanylin asennus, leukaferesi tai lumbaalipunktio (vuoto/tromboosiriski!)

Suomen Leukemiaryhmä

- Diagnoosi vahvistetaan geneettisin tutkimuksin toteamalla PML-RARA-fuusiogeeni 15;17-translokaatiossa **RT-PCR- ja/tai FISH-tutkimuksella** luuydinnäytteestä (**vastaukset pyydettävä kiireellisinä – saadaan vrk:n kuluessa**). Jos luuydin ei aspiroidu, tutkimukset tehdään verinäytteestä. Muutoin diagnostiset selvittelyt tehdään kuten AML-taudeissa yleensä, ks. AML diagnostiikka ([linkki](#)). Lumbaalipunktio vain tarvittaessa (jos CNS-oireita). **Raskaustesti** fertiilikäisiltä.

Morfologia	<p>Luuydinaspiraatin mikroskooppitutkimus</p> <p>Morfologiset variantit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypergranulaarinen eli tyypillinen (n. 75%; M3, Auerin sauvat, usein lohkoutunut tuma) • Mikrogranulaarinen (n. 25%; M3v, hypogranulaarinen; voi sekoittaa monosyytteihin) • Basofiilinen variantti (relapseissa)
Genetiikka	<p>Karyotyyppi (G-raita): t(15;17) FISH: t(15;17)(q22;q12) RT-PCR: PML/RARA, tyypit bcr1, bcr2 ja bcr3 (TYKSLAB, koodi Bm-BlaPCR; sisältyy fuusiogeeniseulaan) – MRD-seuranta</p> <p>Varianttitranslokaatiot (AML, jossa variantti RARA-translokaatio; WHO 2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> • hyvin harvinaisia, hoidetaan samoin kuin muut AML:t (non-APL) • osa respondoi ATRA:aan, osa ei <p>ATRA:lle herkkiä</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ t(5;17)(q35;q12-21) / NPM1/RARA (0,5%) ○ t(11;17)(q13;q21) / NuMA/RARA (<0,1%) <p>ATRA:lle refraktaareja</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ t(11;17)(q23;q21) / PLZF/RARA (1%) ○ t(17;17)(q11;q21) / STAT5b/RARA (<0,1%) ○ PRKAR1A/RARA (<0,1%) ○ FIP1L1/RARA (<0,1%)
Immunofenotyyppi	<p>Virtaussytometria: Tyypillisesti CD13+, CD33+, CD34-, HLA-DR-. Joskus CD2+ (hypogranulaarinen) ja CD56+.</p>

Oireet ja löydökset

- pansytopeniaan liittyvät oireet (väsymys, infektiot, verenvuodot)
- koagulopatian ilmentymät (DIC, vuodot, tromboosi), ks. alla hemostaasihäiriöt

Riskiluokittelu, ennustetekijät

Diagnoosivaihe:

Relapsin riskiä arvioidaan diagnoosivaiheen leukosyytti- ja trombosyyttitason perusteella:

- Pieni riski: B-leuk $\leq 10 \times 10^9/l$ ja B-trom yli $40 \times 10^9/l$
- Keskiriski: B-leuk $\leq 10 \times 10^9/l$ ja B-trom $\leq 40 \times 10^9/l$
- Suuri riski: B-leuk $> 10 \times 10^9/l$

Käytännössä nykyhoito valitaan pelkästään diagnoosivaiheen valkosolumäärän mukaisesti:

- **LOW RISK: B-leuk ≤ 10 (non-hyperleukocytic)**
- **HIGH RISK: B-leuk > 10 (hyperleukocytic)**

Muita raportoituja ennustetta huonontavia tekijöitä ovat korkea ikä (yli 60-65 v), korkea BMI ja CD56 positiivisuus. Karyotyypiset lisämuutokset eivät vaikuttaisi olevan erillisiä ennustetekijöitä APL:ssa eivätkä siten muuta ennustetta. FLT3-ITD -mutaatio (erityisesti korkea alleelisuhde >0.5) saattaa huonontaa ennustetta, mutta tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia.

Jäännöstauti:

Luuydinnäytteestä konsolidaatiohoitojen jälkeen mitattu jäännöstautipositiivisuus (**RT-qPCR**: PML-RARA) ennustaa erittäin vahvasti nopeaa relapsia. Tällaisessa tilanteessa tulee jatkaa hoitoja tai edetä allogeeniseen kantasolujensiirtoon, ks. refraktaari/relapoitunut tauti.

Hoito

Diagnoosivaiheeseen liittyy edelleen merkittävä fataalien komplikaatioiden riski, joten hoidon suunnittelu ja aloitus on keskitettävä yliopistosairaaloihin.

Hoitotuloksista

Useimmiten on mahdollista pyrkiä molekulaariseen remissioon ja pysyvään paranemiseen. Nykyhoidoin suurimmissa julkaistuissa hoito-ohjelmissa tähän päästään ATRA+kemoterapiahoidoin 80-90%:lla potilaista ja pienen/keskisuuren riskin potilailla ATRA+ATO-pohjaisella hoidolla liki kaikilla.

Jos jäännöstautinegatiivisuutta ei saavuteta konsolidaatiohoidon aikana, tai jos potilas relapoituu joko molekulaarisesti tai morfologisesti, pyritään mahdollisuuksien mukaan etenemään kantasolujensiirtoon. **Hoito on aina aloitettava molekulaarisessa relapsissa odottamatta morfologista relapsia**, koska näin hoitotulokset ovat paremmat ja komplikaatioiden riski on pienempi. Ks. alla refraktaari/relapoitunut tauti.

Hoidoista

APL:lle ominaista on poikkeuksellisen suuri herkkyys **antrasykliineille**. Toinen merkittävä ominaispiirre on **ATRA:n** (all-trans retinoc acid; tretinoiini) kyky kypsyttää APL:n blastit kypsiksi granulocyteiksi (differentiaatio). ATRA:n kyky tuhota tautisoluja on kuitenkin heikko, joten yksinään se ei ole parantava hoito. Sittemmin on löydetty kolmas tehokas lääke **ATO** (arsenic trioxide), joka on osoittautunut tehokkaimmaksi yksittäiseksi lääkkeeksi APL:ssä. ATO sekä kypsyttää blasteja että aiheuttaa tautisolujen apoptoosin. Uusimpiin tutkimuksiin nojautuen (APL0406, AML17) ATO:a käytetään APL:n ensilinjan induktiohoitona yksinään tai yhdistettynä ATRA:aan (+ solunsalpaaja).

Perinteinen induktiohoito on ollut ATRA:n ja idarubisiinin yhdistelmä (**AIDA**). ATRA+ATO-hoidon etuna ATRA+solunsalpaajayhdistelmään nähden on merkittävästi pienempi relapsiriski, vähäisempi hematologinen toksisuus ja vähäisemmät infektiokomplikaatiot. ATRA+ATO-hoidon merkittävin haitta hoidon alkuvaiheessa on joskus hoidon tauotustakin vaativa **maksatoksisuus**. Myös QT-ajan pidentyminen on mahdollista. ATRA +ATO- hoitoihin voi liittyä **erilaistumisoireyhtymä (differentiation syndrome)**, jota nykyään pidetään samana kuin aikaisemmin retinoidihapposyndroomaksi (RAS) kutsuttua oireyhtymää. Oireisto ilmaantuu ensimmäisten päivien tai viikkojen aikana ja on potentiaalisesti fataali. Oireiston estämiseksi hoitoihin liitetään alkuvaiheessa steroidi 3 viikon ajaksi. Oireistoon ei ole varsinaista hoitoa olemassa ja henkeä uhkaavassa tilanteessa ATRA+ATO on keskeytettävä. **Hyperleukosytoosi** on myös suhteellisen tavallinen ja siihen ei ole toistaiseksi yhdenmukaista hoitosuosittelusta, mm. hydroksiureaa, pieniannoksista sytarabiinia ja GO-hoitoa on käytetty hoitotutkimuksissa. Hyperleukosytoosi ja korkea veren blastiosuus ovat erilaistumisoireyhtymän riskitekijöitä. ATRA+ATO-hoidon pitkäaikaishaitoista on vielä varsin vähän tietoa.

Konsolidaatiohoitoon on perinteisesti kuulunut sytarabiini, josta on esitetty ristiriitaisia tutkimustuloksia. Niiden suuren riskin (leuk >10) potilaiden, jotka sietävät solunsalpaajahoitoa, hoidoksi voidaan suositella ATRA:a, antrasykliiniä ja sytarabiinia sisältävää kemoterapiaa ("**AIDA**") tai vaihtoehtoisesti ATRA+ATO+idarubisiini-yhdistelmähoitoa (vertaileva tutkimus käynnissä "**APOLLO**"). Hyviä hoitotuloksia on kuvattu myös gemtutsumabi-otsogamisiinilla (GO) ATRA+ATO-hoitoon yhdistettynä (AML17), mutta GO:n saatavuusongelmat rajoittavat tätä hoitovaihtoehtoa. Lisäksi on

käytetty ylläpitohoitoa, jonka hyödyllisyydestä ei kuitenkaan ole vahvaa tutkimusnäyttöä ja useat asiantuntijat pitävät sitä nykyhoidon yhteydessä tarpeettomana. Ylläpitohoitoa ei nykyään käytetä pienen riskin taudissa. Suuren riskin taudissa ylläpitohoidon tarpeellisuus on tällä hetkellä epäselvä.

Hoitosuosituksot taudin riskiluokituksen mukaisesti:

1. Pienen/keskiriskin tauti (Leuk \leq 10)

- **ATRA+ATO-ohjelma (standard of care)**

2. Suuren riskin tauti (Leuk $>$ 10)

- **ATRA+kemoterapia (AIDA)** tai
- ATRA+ATO+Ida-hoito (australialainen APML4-ohjelma)
- ATRA+ATO-ohjelma (ilman kemoterapiaa) silloin kun antrasykliinihoito on kontraindisoitu

PIENI/KESKIRISKI (non-hyperleukosytoosi, B-Leuk ≤ 10): ATRA+ATO

ATRA+ATO (APL0406)	
Induktio	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 (<20-vuotiaille 12,5 mg/m ² x 2) p.o. päivästä 1 jatkaen kunnes saavutettu morfologinen remissio tai korkeintaan 60 päivää*
	ATO 0,15 mg/kg/vrk i.v. 2-h-infusiona päivästä 1 jatkaen kunnes saavutettu morfologinen remissio tai korkeintaan 60 päivää. Jos ATO aiheuttaa vasomotorisia oireita, infuusio voidaan pidentää 4 tuntiin.
	Prednisoloni 0,5 mg/kg päivästä 1 ad 3 viikon ajan (tai kunnes aloitetaan deksametasoni) erilaistumisoireyhtymää (differentiation syndrome, DS) estämään. Jos vähäisintäkään epäilyä differentiaatiosyndroomasta, tilalle deksametasoni 10mgx2 iv 3-5 päivää asteittain purkaen 2 viikon kuluessa. Steroidin kesto 3vk.
Konsolidaatio	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (<20-vuotiaille 12,5 mg/m ² x 2) 14 vrk ajan 4 viikon välein, yhteensä 7 sykliä (2 viikkoa hoitoa, 2 viikkoa taukoa vuorotellen, kokonaishoitoaika 28 viikkoa)
	ATO 0,15 mg/kg/vrk i.v. 5 päivänä (ma-pe) viikossa, 4 viikon ajan 8 viikon välein, yhteensä 4 sykliä (4 viikkoa hoitoa, 4 viikkoa taukoa vuorotellen, kokonaishoitoaika 28 viikkoa)**
Ylläpitohoito	Ei ylläpitohoitoa
Huomioitavaa	Hyperleukosytoosi: Jos hoidon aloituksen jälkeen todetaan B-leuk nousu 10-50 , aloitetaan hydroksiurea 500 mg x 4 p.o. ja jos nousu B-leuk >50 , annoksella 1000 mg x 4 p.o., kunnes saavutaan leuk taso <10.
	Differentiaatiosyndrooma: jos oireita (kuume, CRP:n nousu, nesteretentio), Prednisolonin tilalle deksametasoni 10mgx2 i.v. Henkeä uhkaavassa tilanteessa ATO+ATRA keskeytetään.
	Annosreduktiot: <ul style="list-style-type: none"> • ATO:n (ja muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden) tautus, jos todetaan pidentynyt QTc-aika > 500 msec; tutkimuksessa rajana QTc-aika miehillä >450 msec ja naisilla >460 msec); uudelleen aloitus arvon normaalistuttua annoksella 0,075 mg/kg 7 vrk ajaksi ja jos ei uudelleen QT-ajan pidennystä annoksen nosto 0,11 mg/kg 7 vrk ajaksi ja tämän jälkeen täyteen annokseen • Jos hoidon aikana todetaan Bil tai AFOS-nousu yli x 5 normaaliyläraajasta tai ALAT >300, ATO ja ATRA tauotetaan (ATRA:n tautus induktion aikana vain vakavassa tilanteessa), kunnes arvo laskenut tasolle < x 4 normaaliyläraajasta, jolloin molempien uudelleen aloitus -50% annoksin 7 vrk ajan ja jos ei lähtötasoon nähden uudelleen nousua, edelleen nosto alkuperäiseen annokseen. Jos vakava hepatotoksisuus uusiutuu, tulee hoito lopettaa. • Jos huomattava myelosuppressio (neut <1.0 ja/tai trom <50) yli 5 viikkoa, annoslasku ATO 0,11 mg/kg ja ATRA 18,75 mg/m² x 2.

Muuta huomioitavaa

APL0406-tutkimuksessa potilaat olivat ≤ 70 -vuotiaita.

*Randomoidussa tutkimuksessa mediaaniaika remissioon oli 32 päivää (vaihteluväli 22 – 68 päivää).

Vaihtoehtona **AML17-tutkimuksen mukainen annostelu, jossa ATO-hoito toteutetaan isommalla kerta-annoksella ja harvemmin infusioin (Burnett et al. 2015; Lancet Oncol:18 Sep).

PIENI/KESKIRISKI (non-hyperleukosytoosi, B-Leuk ≤ 10) – vaihtoehtona ATRA+ATO-hoidolle

- *esim. jos potilas ei siedä ATO:a QT-ajan pitenemisen tai muun syyn takia*

AIDA	
Induktio	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (<20-vuotiaille 12,5 mg/m ² x 2) päivästä 1 alkaen, kunnes morfologinen remissio, mutta korkeintaan 60 vrk.
	Idarubisiini 12 mg/m ² 15-min-infuusiona päivinä 2,4,6 ja 8. Antiemeetti.
	Prednisoloni 0,5 mg/kg päivästä 1 ad 3 viikon ajan (tai kunnes aloitetaan deksametasoni) erilaistumisoireyhtymää (differentiation syndrome, DS) estämään. Jos vähäisintäkään epäilyä differentiaatiosyndroomasta, tilalle deksametasoni 10mgx2 iv 3-5 päivää asteittain purkaen 2 viikon kuluessa. Steroidin kesto 3vk.
Konsolidaatio 1*	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (< 20 v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15.
	Idarubisiini 5 mg/m ² 15-min-infuusiona päivinä 1-4. Antiemeetti.
Konsolidaatio 2*	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (< 20 v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15.
	Mitoksantroni 10 mg/m ² 15-min-infuusiona päivinä 1-5. Antiemeetti.
Konsolidaatio 3*	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (< 20 v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15.
	Idarubisiini 12 mg/m ² 15-min-infuusiona päivänä 1. Antiemeetti.
Ylläpito**	Merkaptopuriini 50 mg/m ² x 1 p.o. päivittäin Metotreksaatti 15 mg/m ² kerran viikossa p.o. (tutkimuksessa i.m.) ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (< 20 v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15 joka 3. kuukausi <u>2 vuoden ajan</u>

*Konsolidaatio aloitetaan luuytimen toivuttua, kun Neut ≥ 1 ja Trom ≥ 100 .

** Ylläpito-hoidon hyödystä ei ole vahvaa tutkimusnäyttöä.

Lisähuomio:**Espanjalainen hoito-ohjelma (PETHEMA) LPA2005, pieni/keskiriski**

- muilta osin kuten GIMEMA:n AIDA2000 (yllä), mutta
 - mukana myös yli 61-vuotiaita potilaita (vanhin 83-v)
 - induktiossa >70-v potilaille IDA vain d 2,4 ja 6
 - 1.konsolidaatiohoidossa keskiriskin potilaille IDA 7mg/m² d 1-4
 - 2.konsolidaatiossa pienen ja keskiriskin potilaille mitoksantroni 10 mg/m² d 1-3
 - 3.konsolidaatiossa keskiriskin potilaille IDA 12 mg/m² d 1-2

SUURI RISKI (hyperleukosytoosi, B-Leuk ≥ 10)

AIDA+AraC	
Induktio	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (<20-vuotiaille 12,5 mg/m ² x 2) päivästä 1 alkaen, kunnes morfologinen remissio, mutta korkeintaan 60 vrk.
	Idarubisiini 12 mg/m ² 15-min-infusiona päivinä 2,4,6 ja 8. Antiemeetti.
	Prednisoloni 0,5 mg/kg päivästä 1 ad 3 viikon ajan (tai kunnes aloitetaan deksametasoni) erilaistumisoireyhtymää (differentiation syndrome, DS) estämään. Jos vähäisintäkään epäilyä differentiaatiosyndroomasta, tilalle deksametasoni 10mgx2 iv 3-5 päivää asteittain purkaen 2 viikon kuluessa.
1.Konsolidaatio*	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (<20-v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15.
	Idarubisiini 5 mg/m ² 15-min-infusiona päivinä 1-4 (ennen sytarabiinia). Antiemeetti.
	AraC (sytarabiini) 1000 mg/m ² 3-h-infusiona päivinä 1-4 (idarubisiinin päättymisen jälkeen). Antiemeetti ja Oftan-Dexa silmätipat 1x4 o.a.
2.Konsolidaatio*	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (<20-v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15.
	Mitoksantroni 10 mg/m ² 15-min-infusiona päivinä 1-5. Antiemeetti.
3.Konsolidaatio*	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (<20-v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15.
	Idarubisiini 12 mg/m ² 15-min-infusiona päivänä 1 (ennen AraC:tä). Antiemeetti.
	AraC (sytarabiini) 150 mg/m ² 8-h-infusiona päivinä 1-5 (idarubisiinin päättymisen jälkeen). Antiemeetti.
It-hoidot**	Triple i.t. (metotreksaatti 12 mg, sytarabiini 30 mg ja prednisolonisukkinaatti 20 mg) TAI sytarabiini 100 mg i.t. yhteensä 5 kertaa konsolidaatiohoitojen aikana <ul style="list-style-type: none"> hoitojen väli vähintään 1 viikkoa ei samanaikaisesti (+/- 2 vrk) suuriannoksisen sytarabiini-infusioon kanssa
Ylläpito***	Merkaptopuriini 50 mg/m ² x 1 p.o. päivittäin Metotreksaatti 15 mg/m ² kerran viikossa p.o. (tutkimuksessa i.m.) ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (< 20 v 12,5 mg/m ² x 2) päivinä 1-15 joka 3. kuukausi <u>2 vuoden ajan</u>
Huomioitavaa	Hyperleukosytoosi: Jos hoidon aloituksen jälkeen todetaan B-leuk nousu 10-50 , aloitetaan hydroksiurea 500 mg x 4 p.o. ja jos nousu B-leuk >50 , annoksella 1000 mg x 4 p.o., kunnes saavutaan leuk taso <10.
	Differentiaatiosyndrooma: jos oireita (kuume, CRP:n nousu, nesteretentio), Prednisolonin tilalle Deksametasoni 10mg x 2 i.v. Henkeä uhkaavassa tilanteessa ATRA keskeytetään.
	Jos gr 3-4 maksa-arvojen nousu, toimitaan ATRA:n suhteen kuten ATO+ATRA-protokollassa. Induktiohoidon aikana ATRA:n keskeytys vain vakavassa tilanteessa.

*Konsolidaatio aloitetaan luuytimen toivuttua, kun Neut ≥ 1 ja Trom ≥ 100 .

** Kaikki keskukset eivät käytä it-profylaksiaa.

*** Ylläpito hoidon hyödyistä ei ole vahvaa tutkimusnäyttöä.

SUURI RISKI (hyperleukosytoosi, B-Leuk ≥ 10) – potilaat, joille iän tai muun syyn takia ei voida antaa AIDA+AraC-hoitoa:

ATRA+IDA+ATO (APML4)	
Induktio	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (<20-vuotiaille 12,5 mg/m ² x 2) päivät 1-36.
	ATO 0,15mg/kg/vrk (2 tunnin infuusiona, tarvittaessa 4 tunnin infuusiona) päivät 9-36
	Idarubisiini 12 mg/m ² (≤ 60 -v), 9 mg/m ² (61-70-v), 6 mg/m ² (>70-v) päivinä 2, 4, 6 ja 8; 15-min-infuusio. Antiemeetti.
	Prednisoloni 0,5 mg/kg päivästä 1 ad 3 viikon ajan (tai kunnes aloitetaan deksametasoni) erilaistumisoireyhtymää (differentiation syndrome, DS) estämään. Jos vähäisintäkään epäilyä differentiaatiosyndroomasta, tilalle deksametasoni 10mgx2 iv 3-5 päivää asteittain purkaen 2 viikon kuluessa. Steroidin kesto 3vk.
Konsolidaatio 1	Aloitus 3-4 viikkoa induktiohoidon päättymisestä.
	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. päivät 1-28.
	ATO 0,15 mg/kg/vrk (2 tunnin infuusio) päivät 1-28.
Konsolidaatio 2	Aloitus 3-4 viikkoa 1.konsolidaatiohoidon päättymisestä.
	ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. päivät 1-7, 15-21, 29-35.
	ATO 0,15 mg/kg/vrk (2 tunnin infuusio, tarvittaessa 4 tunnin infuusio) päivät 1-5, 8-12, 15-19, 22-26, 29-33.
Ylläpito	Aloitus 3-4 viikkoa 2.konsolidaatiohoidon päättymisestä. ATRA 22,5 mg/m ² x 2 p.o. (< 20 v 12,5 mg/m ² x 2) päivät 1-14 Merkaptopuriini 50-90 mg/m ² x 1 p.o. päivät 15-90 Metotreksaatti 5-15 mg/m ² kerran viikossa p.o. päivät 15-90 (tavoite nf 1.0 – 2.0) Yhteensä 8 sykliä (= 2 vuoden ajan).

Tretinoiini (ATRA, Vesanoid®), huomioitavaa

- Otetaan aterian yhteydessä
- Teratogeeninen raskauden 1. trimesterin aikana
- Ei sovi soija- tai maapähkinäallergisille
- Annospienennystä harkittava vaikeissa maksa- tai munuaisvioissa (ks. hoito-ohjelmat)
- Tavallisia haittavaikutuksia: ihon ja limakalvojen kuivuminen, ihottumat, päänsärky, ohimenevä hypertriglyseridemia ja –kolesterolemia, transaminaasiarvojen nousu, harvoin Sweetin oireyhtymä
- Tyypillinen haittavaikutus ”pseudotumor cerebri” (päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, näköhäiriöt), joka on ATRA:n toksinen vaikutus. ATRA keskeytetään kunnes oireet hävinneet ja jatketaan 50% redusoidulla annoksella 7 päivän ajan ja sen jälkeen täydellä annoksella. Tarvittaessa opiaattianalgeetti ja diureetti.

Arseenitrioksidi (ATO, Trisenox®), huomioitavaa

- 2 tunnin infuusiona, jos haittoja (tyypillisesti vasomotorisia oireita) voidaan pidentää 4 tunnin infuusioksi.
- Hematologinen toksisuus vähäistä, mutta sitä voi esiintyä erityisesti solunsalpaajaan yhdistettynä (anemia, leukopenia, trombosytopenia).
- Hepatotoksisuus gradus 3-4 yleistä (n.60%), ks.annosreduktio-ohjeet hoito-ohjelmasta.
- Voidaan käyttää normaaliannoksin kohtalaisessakin munuaisten vajaatoiminnassa (Krea puhdistuma >30 ml/min).
- Sydämen rytmi- ja johtumishäiriöt mahdollisia, sydämen vajaatoiminta
 - QT-ajan pidentyminen ja kääntyvien kärkien takykardian riski
 - vältetään muiden QT-aikaa pidentävien lääkkeiden käyttöä
 - pidentynyt QT-aika (> 500 msec; tutkimuksessa QTc-rajana käytetty miehillä > 450 msec ja naisilla >460 msec) vaatii ATO-hoidon tauotuksen, ks. annosreduktio-ohjeet hoito-ohjelmasta
 - korjattu QT-aika (QTc) laskuri löytyy terveystietokannasta
 - **EKG seuranta** tarpeen (induktiohoidon aikana vähintään x 2/viikko, myöhemmin x1/viikko ATO-hoidon aikana):
 - Kalium pidetään tasolla yli 4.0, kalsium, magnesium tasot viitealueella
- **Teratogeeninen (raskaustesti dg-vaiheessa, ehkäisy hoidon aikana)**
- Tavallisia haittavaikutuksia: väsymys, lämpöily, päänsärky, pahoinvointi, vatsakipu

Muuta huomioitavaa

Erilaistumisoireyhtymä (differentiaatiosyndrooma) ilmaantuu noin neljäsosalle potilaista tavallisimmin 1-3 viikon kuluessa induktiohoidon alusta (0-35 pv) ATRA ja/tai ATO-hoitoihin liittyen. Riskiä lisäävät hyperleukosytoosi, korkea veren blastiosuus ja koholla oleva kreatiniini.

- Tärkeimmät oireet ovat:
 - hengenahdistus / keuhkoinfiltraatiot (80-90%:lla)
 - kuume (80%)
 - turvotukset, painon nousu (50%)
 - pleura- ja perikardiumnesteily (20-50%)
 - munuaisten vajaatoiminta (40%)

- Oireyhtymään liittyy huomattava mortaliteetti (8-15%) ja deksametasoni (prednisolonin tilalle) tulee aloittaa heti oireyhtymän epäilyn herätessä.
 - **Deksametasoni 10 mg x 2 iv 3-5 pv ajaksi, asteittainen purku 2 viikon kuluessa.**
 - ATRA:n (ja ATO:n) keskeyttäminen, jos oireet ovat henkeä uhkaavat (tehohoitotarve) tai ne eivät korjaannu deksametasonihoidolla.
 - Jos hoito joudutaan keskeyttämään, aloitetaan se uudelleen oireiden väistyttyä ja B-leuk ollessa alle 10, 50% annosreduktio 7 päivän ajan ja sen jälkeen jatketaan täysin annoksin. Jos oireet palaavat, palataan redusoituihin annoksiin.
 - Profylaktisesti käytetään prednisoloni-hoitoa (0,5 -1 mg/kg päivästä 1 alkaen, 3 viikon ajan). Jos potilaalle kehittyy eston läpi erilaistumisoireyhtymä, vaihdetaan tilalle deksametasoni 10 mg x 2 iv oireiden väistymiseen saakka, jonka jälkeen jatketaan prednisolonilla.
- Oireyhtymä ei yleensä toistu ylläpitohoitovaiheessa.

Hyperleukosytoosi johtuu ilmeisimmin suuren leukemiamassan nopeasta solukypsymisestä hoidon aloituksen jälkeen ja voi aiheuttaa leukostaasia. Lisää myös differentiaatiosyndrooman riskiä. Ilmiö on tavallinen (50%) kun ATRA-hoitoa on käytetty induktiossa yksinään.

- Suuren riskin potilailla (Leuk >10) suositellaan aloitettavan solunsalpaajahoito ATRA:n rinnalle heti päivänä 1 (ks. AIDA).
- Jos hoidon aloituksen jälkeen leuk nousee yli 10, ATRA+ATO-induktiossa on käytetty hydroksiureaa (ks. hoito-ohjelmat).
- Leukafereesiä ei suositella hemostaasi ongelmien vuoksi.

Hemostaasihäiriöt ovat hyvin tavallisia APL:ssä. Nämä johtuvat trombositopeniasta, liiallisesta koagulaatiosta, DIC-tyyppisestä tilasta ja liiallisesta fibrinolyysistä. Verenvuodot ovat tavallisia, erityisesti vuodot kallon sisälle, keuhkoihin ja ruuansulatuskanavaan, ja aiheuttavat 10-30% mortaliteettiriskin muutaman viikon kuluessa diagnoosista. Myös trombooseja on usein (insidenssi 5-15%), mutta suuri osa näistä jää kliinisesti toteamatta. Usein koagulopatiaongelma pahenee, kun solunsalpaajahoito aloitetaan ja leukemiasolut alkavat tuhoutua.

- Hemostaasihäiriöihin liittyvää aikaisen kuoleman riskiä voidaan vähentää aloittamalla ATRA-hoito viiveittä (epäily APL:n mahdollisuudesta riittää)
- Hemostaasitilannetta seurataan verenkuvaa ja **P-hyyttek (8665; INR, APTT, PT, Fibr, FIDD, ATIII) päivittäin**, alkuun tarvittaessa 2-3 kertaa päivässä, kunnes ovat normalisoituneet
- **Trombosyyttitaso tulee pitää trombosyyttisiirron tasolla yli 30(-50) x10⁹/l 2 viikon ajan ja leukosytoosipotilailla (tai jos kliinisiä vuotoja) yli 50 x10⁹/l.** Vuototaipumuksen rauhoituttua B-trom pidetään aluksi yli tason 30(-50) ja myöhemmin yli tason 20.
- P-fibrinogeenitaso tulee pitää yli 1.5 g/l (viiteraja 1.7 – 4 g/l) korvaushoidolla (Riastap® 1-2 g iv, tarvittaessa lisäannokset).
 - Lisäksi voidaan antaa jääplasmaa, jos potilas vuotaa ja APTT-arvo on suurentunut tai P-TT arvo on pienentynyt
- Invasiivisten toimenpiteiden välttäminen hoidon alkuvaiheessa (esim. lumbaalipunktio, CV-katetrin asennus, bronkoskopia)
- LMWH:ta, traneksaamihappoa ei suositella käytettävän rutiinimaisesti

Hematologiset haittavaikutukset. Solunsalpaajien lisäksi ATO voi olla luuydintoksinen (anemia/leukopenia/trombositopenia) erityisesti solunsalpaajaan yhdistettynä. Jos huomattava myelosuppressio (neut <1.0 ja/tai trom <50) yli 5 viikkoa, annoslasku ATO 0,11 mg/kg ja ATRA 18,75 mg/m² x 2.

Seuranta ja vaste

Seuranta induktio- ja konsolidaatiohoitojen aikana

- Induktiohoidon hypoplasiavaiheen (pv +14) luuydinnäytettä ei tule ottaa
- **Luuydinmorfologia induktiohoidon jälkeen** (ennen 1. konsolidaatiohoitoa)
 - Morfologisen remission varmistamiseksi (blastien osuus <5%).
 - Molekulaarista vastetta ei tutkita tässä vaiheessa, koska jäännöstautia on yleensä aina vielä todettavissa eikä sillä ole ennusteellista merkitystä.
 - ATRA+ATO-induktiossa hoitoa jatketaan kunnes morfologinen remissio on saavutettu mutta korkeintaan 60 vrk ajan. Mediaaniaika remissioon on tutkimuksessa ollut 32 vrk, vaihteluväli 22 – 68 vrk) . Luuytimen morfologinen tutkimus tutkitaan verenkuvan ohjaamana n. 3-4 viikon kohdalla ja mikäli remissiota ei ole vielä saavutettu, seurantatutkimukset 1-2 viikon välein.
- Jäännöstauti tutkitaan **RT-qPCR-menetelmällä (PML/RARA; koodi Bm-blaPCR)**
 - **Ensimmäinen tutkimus aikaisintaan 60 päivän kohdalla (pieni riski) tai ennen 2. konsolidaatiota (suuri riski) ja sen jälkeen jokaisen luuydintutkimuksen yhteydessä.**
- Jäännöstaudin tulee olla negatiivinen viimeistään viimeisen konsolidaatiohoidon jälkeen.

Seuranta konsolidaatiohoitojen jälkeen

Vaikka relapsin riski on pieni, jatkuu se ainakin 10v saakka ATRA+kemoterapiahoitotuilla. Relapsi voi ilmetä myös paikallisena tautina esim. keskushermostossa, mastoidiontelossa tai muussa epätavallisessa paikassa. Myös sekundaarimaligniteettien riski on seurannassa otettava huomioon.

Varhaisen (molekulaarisen) relapsin havaitsemisen ennen taudin morfologiseen relapsiin etenemistä on todettu parantavan potilaan ennustetta.

- **Kontrolloitu positiivinen tulos PCR-tutkimuksessa (2 positiivista tulosta 2 viikon välein otetuissa näytteissä) ennakoit tulevaa morfologista relapsia ja edellyttää relapsin hoidon aloittamista.**
- Konsolidaatiohoitojen päättymiseen saakka jäännöstauti tulee tutkia luuydinnäytteestä, mutta jatkoseurannassa tämä voidaan toteuttaa harkiten myös verinäytteestä, joskin luuydinnäyte on todettu jäännöstaudin toteamisessa sensitiivisemmäksi.

Luuydinnäytteiden/verinäytteiden aikataulu:

ATRA+kemoterapiahoitoa (AIDA) saaneet potilaat (=suuri riski):

- **Luuydinmorfologia ja RT-qPCR (Bm-BlaPCR) tutkitaan 3kk välein 3 vuoden ajan konsolidaatiohoidon päättymisestä** (Ref. European LeukemiaNet Guidelines v.2009).

ATRA+ATO –hoitoa saaneet potilaat (=pieni riski):

- Konsolidaatiohoitojen päättymisen jälkeen molekyylogeneettisessä remissiosta olevilla pienen/keskisuuren riskin potilailla jäännöstaudin seuranta ei ole tarpeen huomioiden erittäin pieni relapsiriski satunnaistetuissa hoitotutkimuksissa (1,1 % ja 0 %).
- Verenkuvan seuranta 4kk välein 5 vuoden ajan.

Refraktaari/relapoitunut APL

Jos konsolidaatiohoitojen jälkeen todetaan 2 viikon välein otetuissa kahdessa näytteessä molekulaarinen jäännöstauti, ennustaa se hyvin vahvasti morfologista tautirelapsia ja edellyttää lisähoitojen antamista. Allogeeniseen kantasolujensiirtoon etenemistä tulee harkita. Alla esimerkkejä mahdollisista hoitovaihtoehdoista eri tilanteissa:

Reinduktio

- Ei aiempaa ATO-hoitoa **tai** myöhäinen (> 6 kk) relapsi
 - **ATRA+ATO**: ATO 0,15 mg/kg i.v. 2 tunnin infuusiona päivittäin + ATRA 22,5 mg/m² x 2 p.o., molemmat jatkuvat kunnes remissio saavutettu

- Aikainen relapsi (< 6 kk) ATRA+ATO-pohjaisen hoidon (ilman antrasykliiniä) jälkeen
 - ATRA 22,5 mg/m² x 2 p.o. päivittäin
 - +Idarubisiini 12 mg/m² päivinä 2, 4, 6 ja 8
 - > 60-70 vuotiaille 9 mg/m²
 - > 70 vuotiaille 6 mg/m²
 - +ATO 0,15 mg/kg i.v. 2 tunnin infuusiona päivittäin

ATRA ja ATO jatkuvat kunnes remissio on saavutettu

- Aikainen relapsi (<6 kk), kun taustalla ATO/antrasykliini-pohjainen hoito
 - ATO 0,15 mg/kg i.v. 2 tunnin infuusiona päivittäin ± ATRA 22,5 mg/m² x 2 p.o., molemmat jatkuvat kunnes remissio saavutettu
 - jos B-leuk hoitoa aloittaessa on yli 10 x 10⁹/l annetaan lisäksi harkinnan mukaisesti joko gemtutumabi-otsogamisiini 9 mg/m² päivänä 1 (yksi annos), tai idarubisiini 12 mg/m² inf päivinä 1-4

- CNS-profylaksia (Triple i.t. hoidot), jos saavutetaan morfologinen remissio

Konsolidaatio

- Jos hoidolla päästään PCR-negatiiviseen jäännöstautivasteeseen, harkitaan jatkohoidoksi autologista (tai allogeenista) kantasolujensiirtoa.
- Jos morfologinen remissio saavutetaan, mutta ei molekulaarista remissiosta (PCR-positiivinen), pyritään etenemään allogeeniseen kantasolujensiirtoon.
- Mikäli kantasolujensiirtoon ei ole mahdollisuutta, suositellaan hoitoon vastanneille potilaille annettavaksi konsolidaatiohoitoa
 - ATO 0,15 mg/kg 6 sykliä

Kirjallisuutta

- **Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet** Sanz et al. 2009; Blood: 113 (9)
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/113/9/1875.full.pdf>
- **Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia (APL0406)**. Lo-Coco et al. 2013; NEJM: 368 (2).
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1300874>
- **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**. Burnett et al. 2015; Lancet Oncol: 18 (Sep).
http://ac.els-cdn.com/S147020451500193X/1-s2.0-S147020451500193Xmain.pdf?_tid=4248ebd0-dc72-11e5-9f5700000aacb35d&acdnat=1456482080_99b10100d6581d1b321a89f739cb500d
- **All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4)**. Iland et al. 2012; Blood: 120 (8)
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/120/8/1570.full.pdf>
- **Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMAGroup**. Lo-Coco et al. 2010; Blood: 116 (17)
<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/116/17/3171.full.pdf>
- **Improved Outcome of Acute Promyelocytic Leukemia With High WBC Counts Over the Last 15 Years: The European APL Group Experience**. Kelaidi et al. 2009; JCO: 27 (16)
<http://jco.ascopubs.org/content/27/16/2668.full.pdf#page=1&view=FitH>

20.10.2016