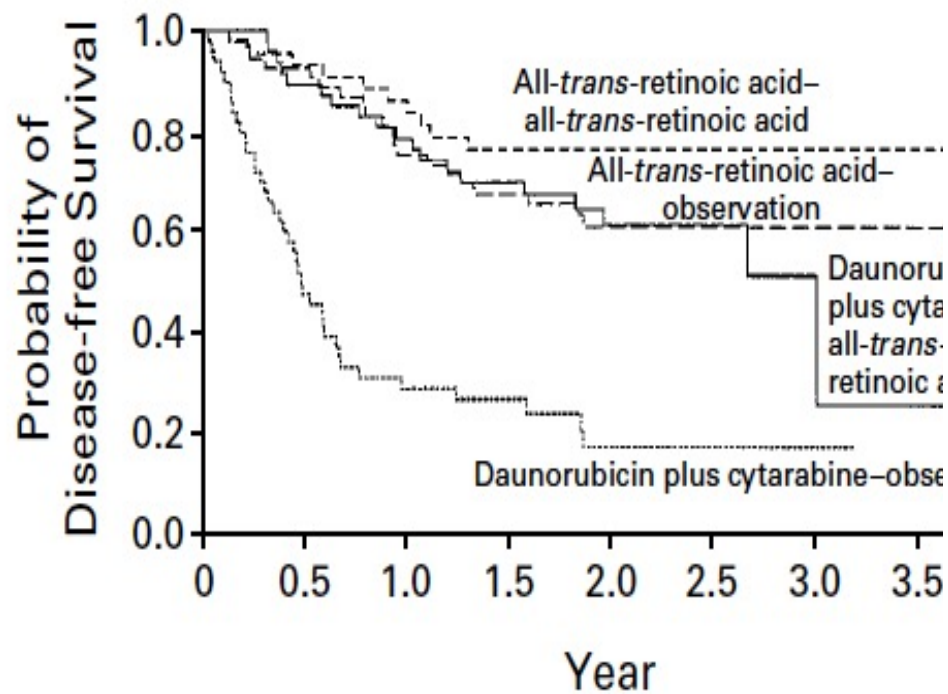


Akut promyelocytileukemi – behandling och uppföljning

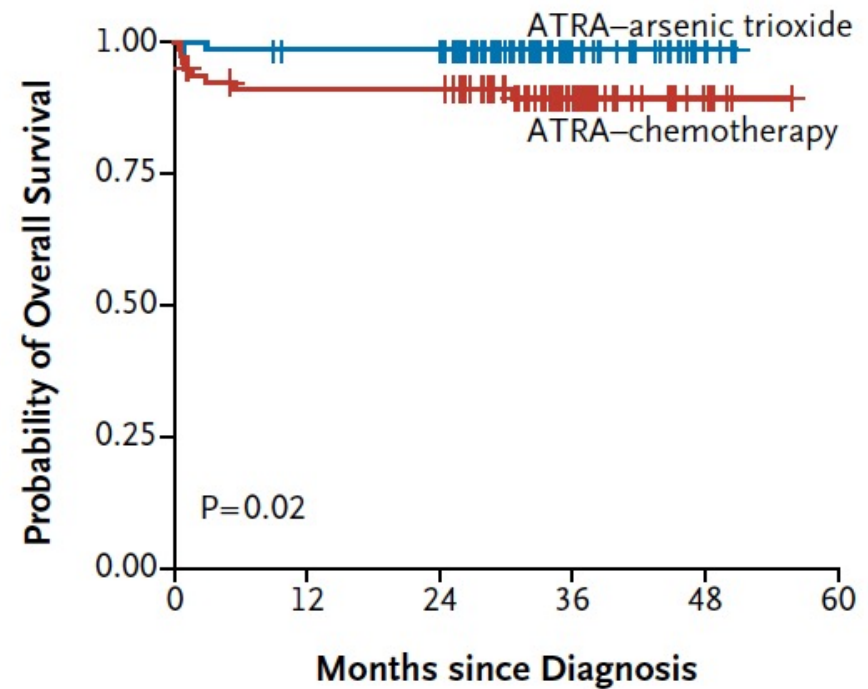
Fortbildningskurs

Sören Lehmann

The APL success story



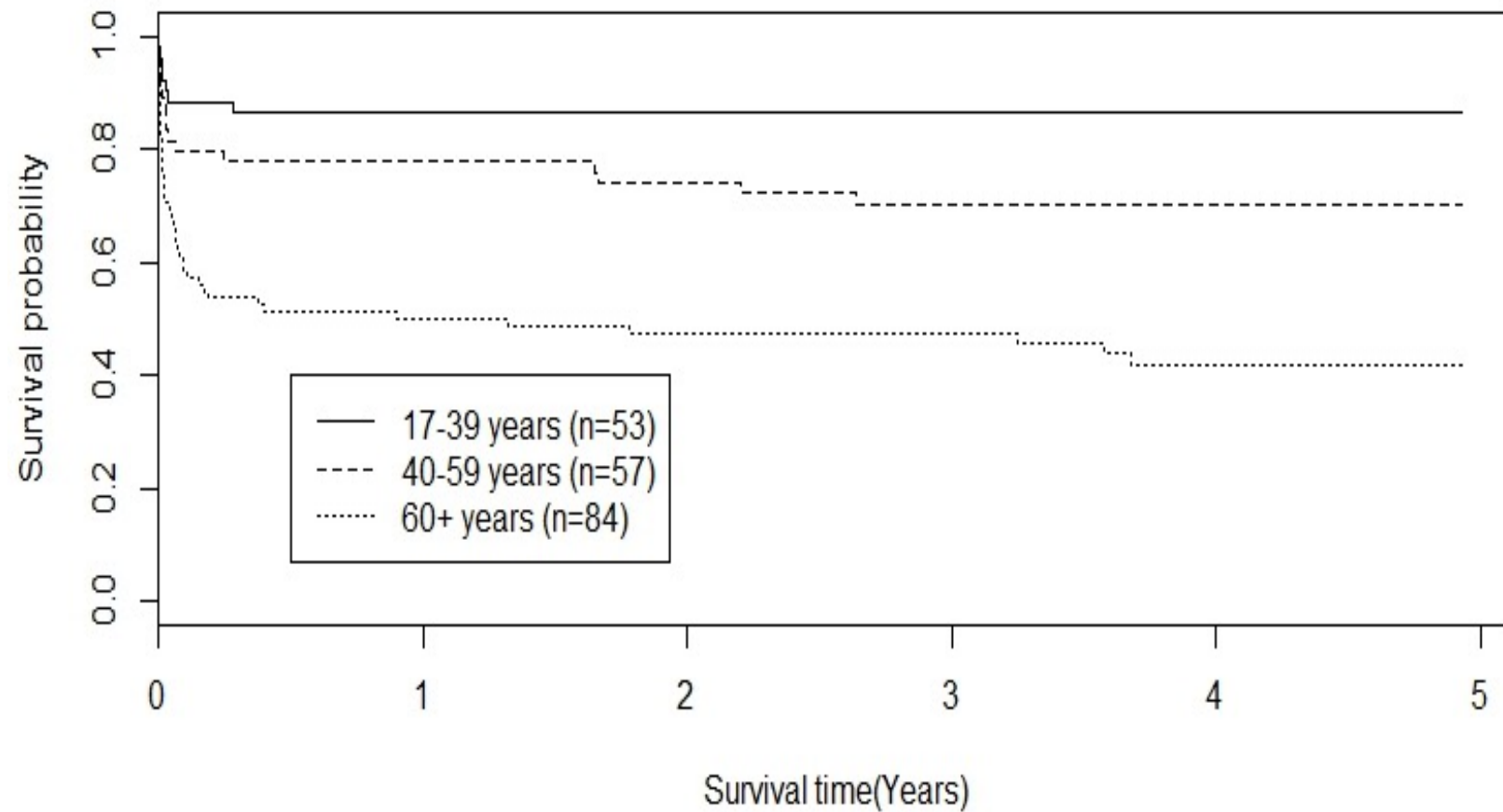
Tallman et al NEJM 1999



Lo Coco et al NEJM 2013

Vad mer kan göras?

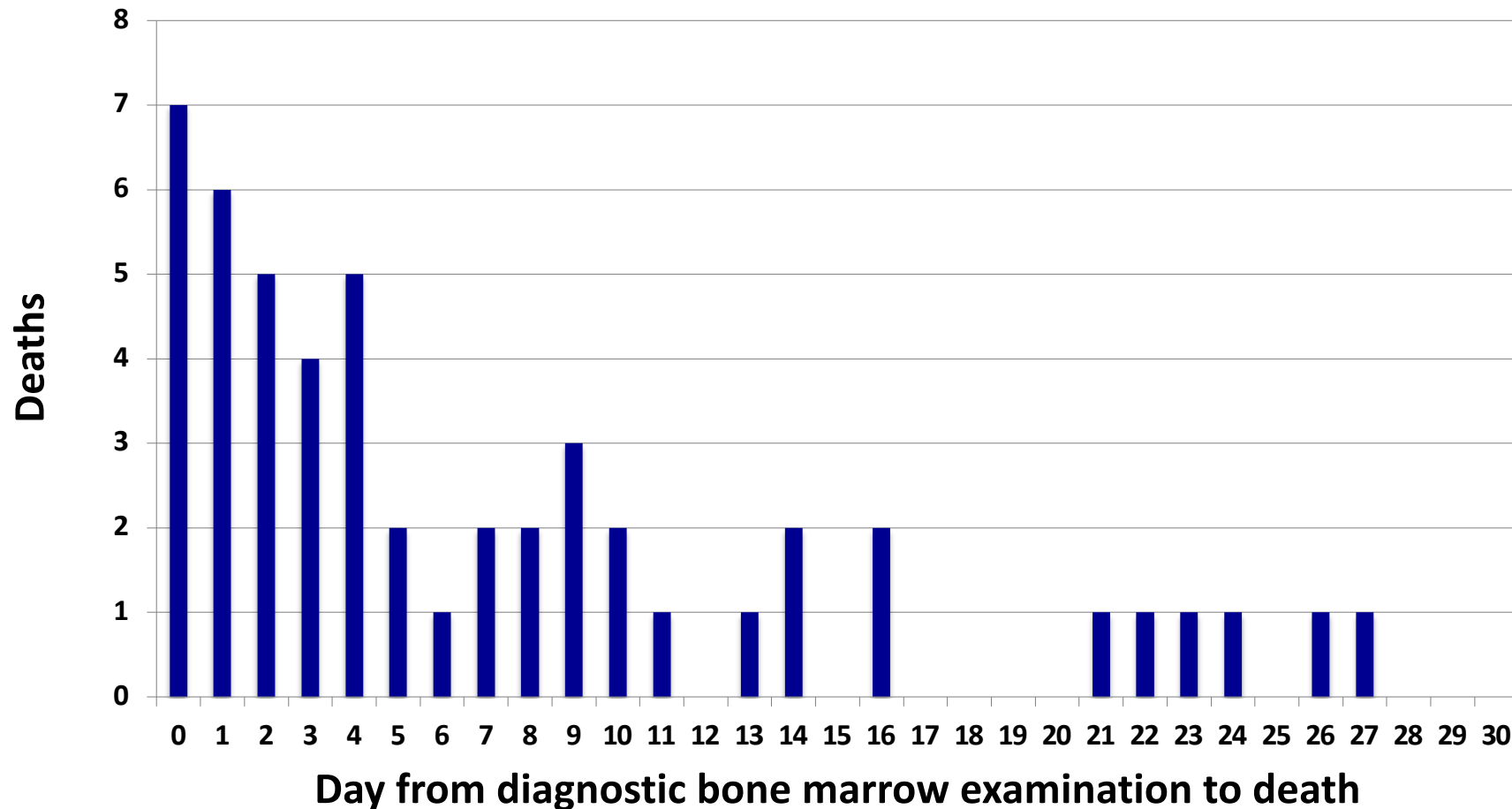
Överlevnad i APL i Sverige 1997-2005



Tidig död - Bakgrund

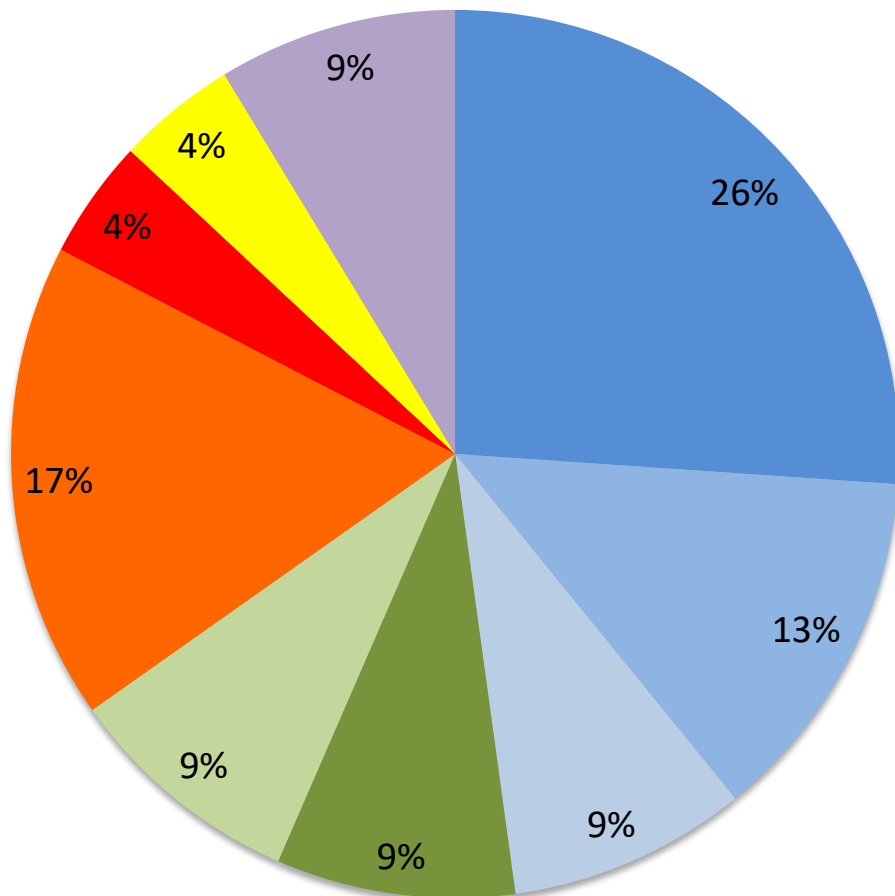
- I Svenska Akuleukemiregistret fann vi en tidig dödlighet inom 30 dagar från diagnos på närmare 30% mellan 1997-2006
- Av patienterna som överlevde de första 30 dagarna gick 97% i remission
- Vi rapporterade om detta första gången 2009 på APL mötet i Rom
- Detta kontrasterar mot en tidig dödlighet på mellan 3 och 14 % i kliniska studier
- Skillnaden i tidiga dödligheten beror på selektion av patienter i kliniska studier
- Därefter har ett flertal studier kommit som indikerar liknande siffror i andra populations-baserade studier (dock med siffror som 11-26 %)

Tid till tidig död i Sverige 1997-2013



Causes of death

Detailed review of all deaths in Sweden 2007-2017



■ IC hemorrhage

■ IC thrombosis

■ Stroke UNS

■ MI

■ PE

■ Sepsis (with or without MOF)

■ MOF

■ Suspected DS

■ Resp failure

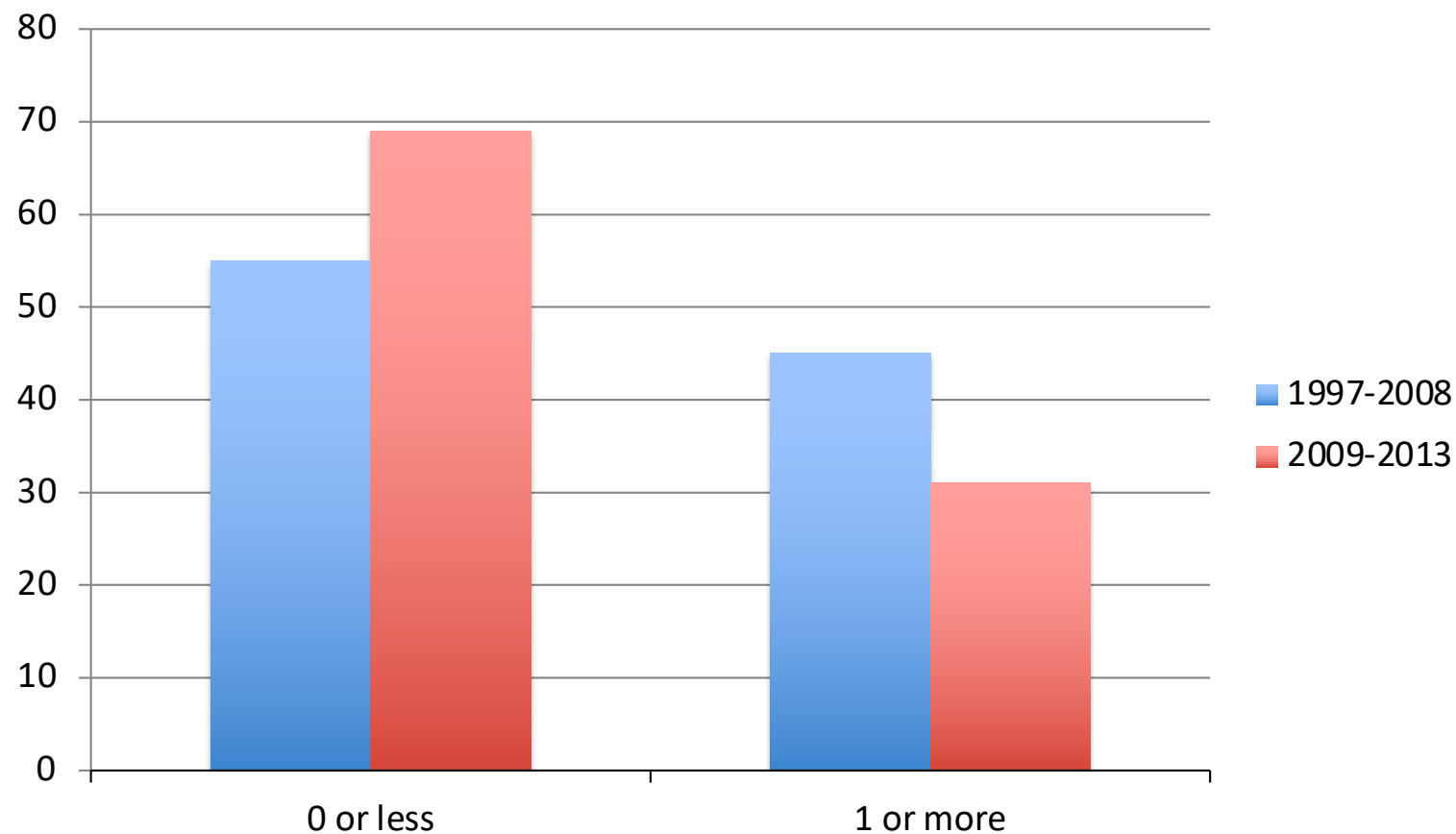
Majority of patients with CT scan had mixed hemorrhagic and thrombotic picture!!

Thrombosis 'under estimated as cause of death?

Om koagulopatin vid APL

- Fibrinolysis – hyperfibrinolysis central
- Skiljer sig från DIC (fibrinogen lågt, FDP mycket högt, normalt AT-III, normalt Protein S and C)
- Aktivering av plasmin via Annexin A2, tPA, uPA (plasminogenaktiverare) vilka uttrycks på APL-celler
- Proteaser, elastaser och cytokiner kan också spela en roll
- Koagulopatin förbättras prompt på ATRA behandling (normaliseras inom 1-2 veckor)

Tid till ATRA behandling – brytpunkt 2009?



Uppföljning av ED studie efter till 2013

	1997-2008	2009-2013	1997-2013
Number of patients	130	65	195
Median age (yrs.)	54	60	56
Mean age (yrs.)	52.4	56.1	53.7
Female (%)	59	46	55
Age >65 (%)	26	37	30
Age >75 (%)	16	10	14
High risk (%)	29	31	30
PS			
0-1	71	70	71
2-4	29	30	29
Early death, all (%)	24	26	25
- high risk* (%)	38	50	44
- low and intermediate risk* (%)	19	15	18

Uppföljning av ED studie efter till 2013

	1997-2008	2009-2013	1997-2013
Number of patients	130	65	195
Median age (yrs.)	54	60	56
Mean age (yrs.)	52.4	56.1	53.7
Female (%)	59	46	55
Age >65 (%)	26	37	30
Age >75 (%)	16	10	14
High risk (%)	29	31	30
PS			
0-1	71	70	71
2-4	29	30	29
Early death, all (%)	24	26	25
- high risk* (%)	38	50	44
- low and intermediate risk* (%)	19	15	18

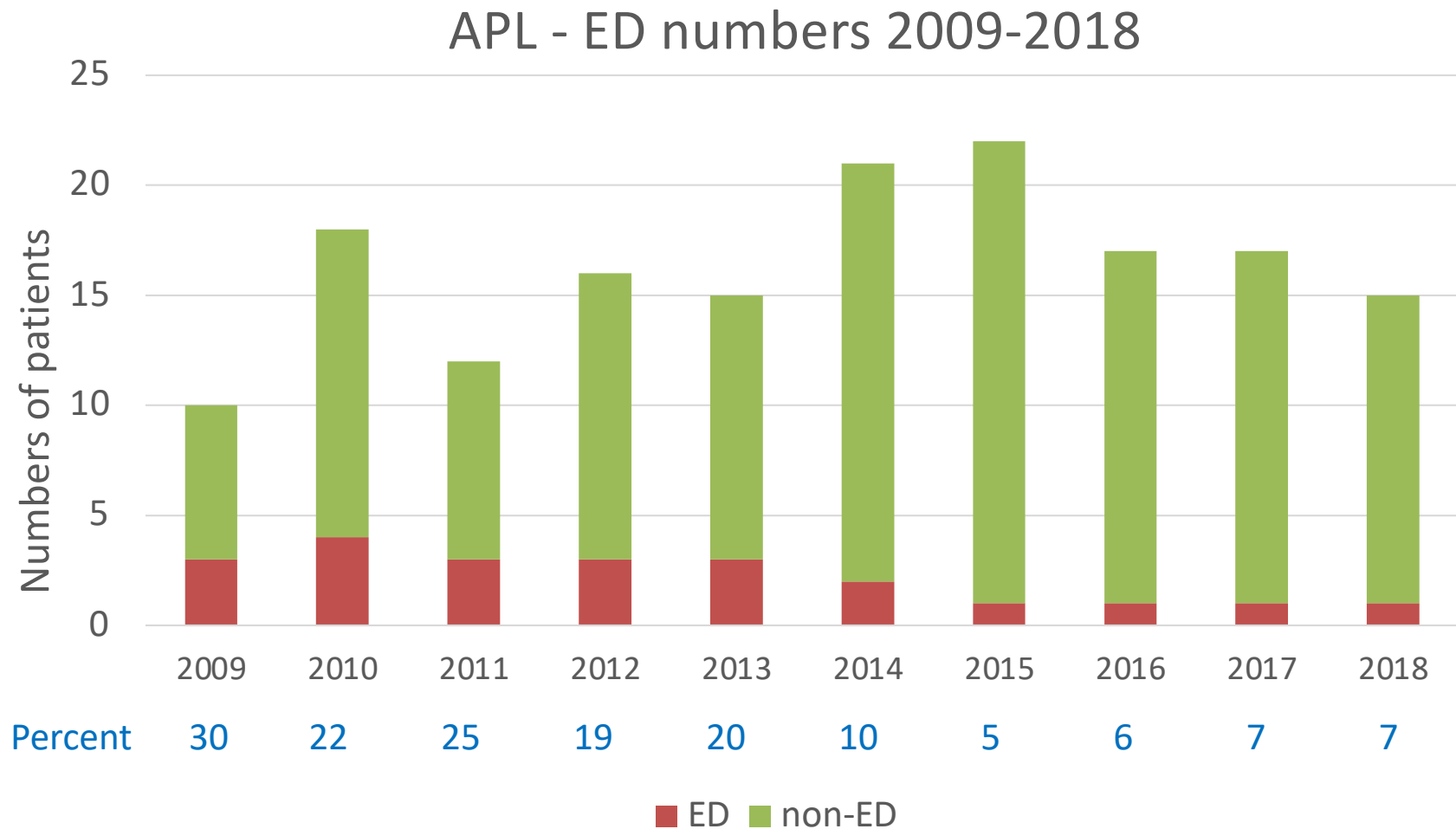
Uppföljning av ED studie efter till 2013

	1997-2008	2009-2013	1997-2013
Number of patients	130	65	195
Median age (yrs.)	54	60	56
Mean age (yrs.)	52.4	56.1	53.7
Female (%)	59	46	55
Age >65 (%)	26	37	30
Age >75 (%)	16	10	14
High risk (%)	29	31	30
PS			
0-1	71	70	71
2-4	29	30	29
Early death, all (%)	24	26	25
- high risk* (%)	38	50	44
- low and intermediate risk* (%)	19	15	18

Follow up on ED study after 2006

	1997-2008	2009-2013	1997-2013
Number of patients	130	65	195
Median age (yrs.)	54	60	56
Mean age (yrs.)	52.4	56.1	53.7
Female (%)	59	46	55
Age >65 (%)	26	37	30
Age >75 (%)	16	10	14
High risk (%)	29	31	30
PS			
0-1	71	70	71
2-4	29	30	29
Early death, all (%)	24	26	25
- high risk* (%)	38	50	44
- low and intermediate risk* (%)	19	15	18

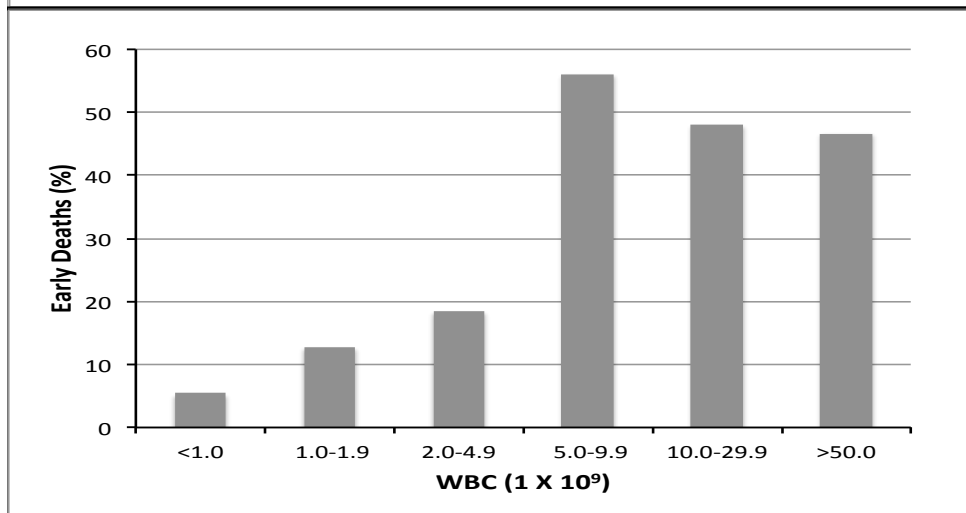
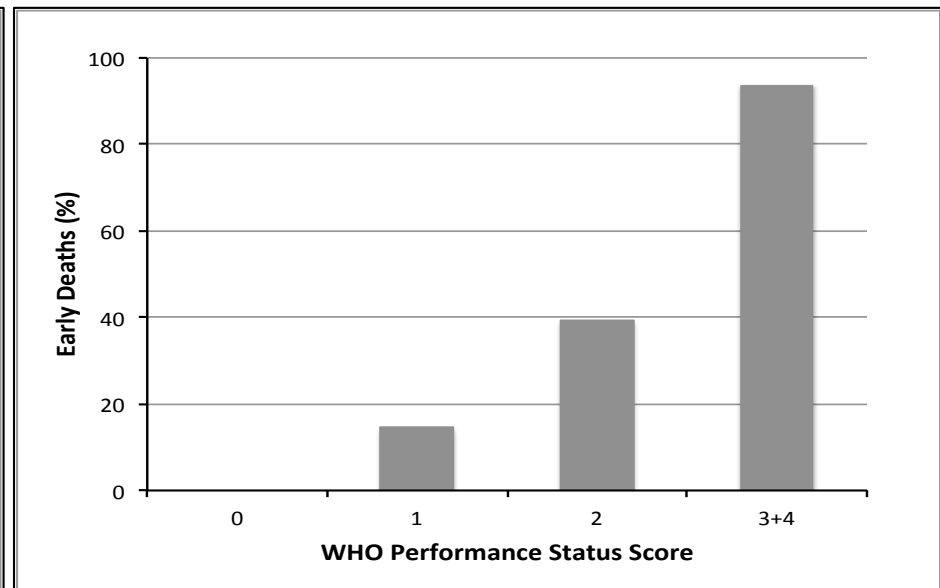
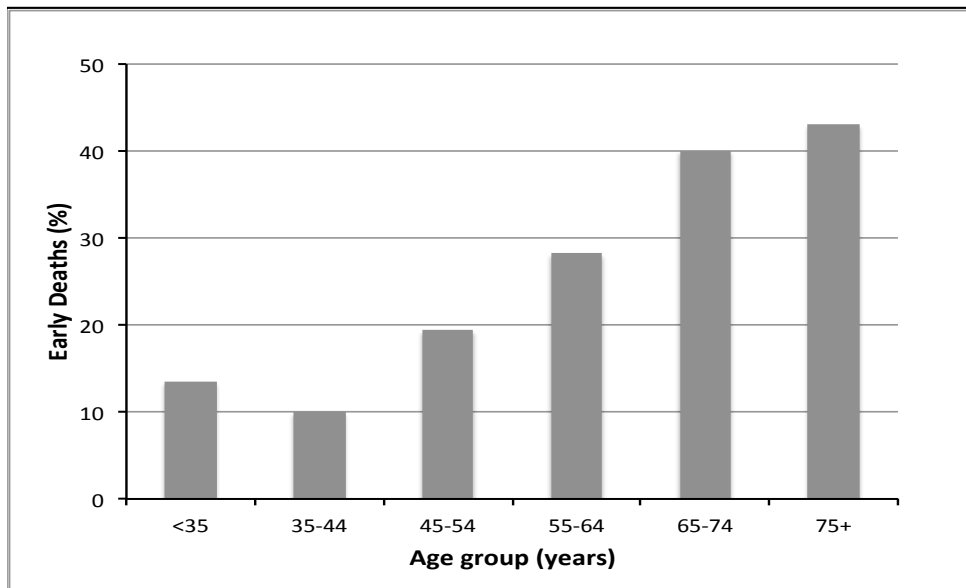
New data after 2013



	ED	% HR	Age	Platelets	LDH
2009-2013	23	31	56	49	7.5
2014-2018	9	30	53	48	7.5

- Increased awareness?

Risk factors for early death Swedish Registry



Other risk factors in univariate :

- Platelets ($p < 0.05$)
- Creatinine ($p < 0.05$)

In multivariate analysis

- WBC ($p < 0.001$)
- PS ($p = 0.001$)
- Age ($p = 0.026$)

Initial handläggning – “medical emergency”

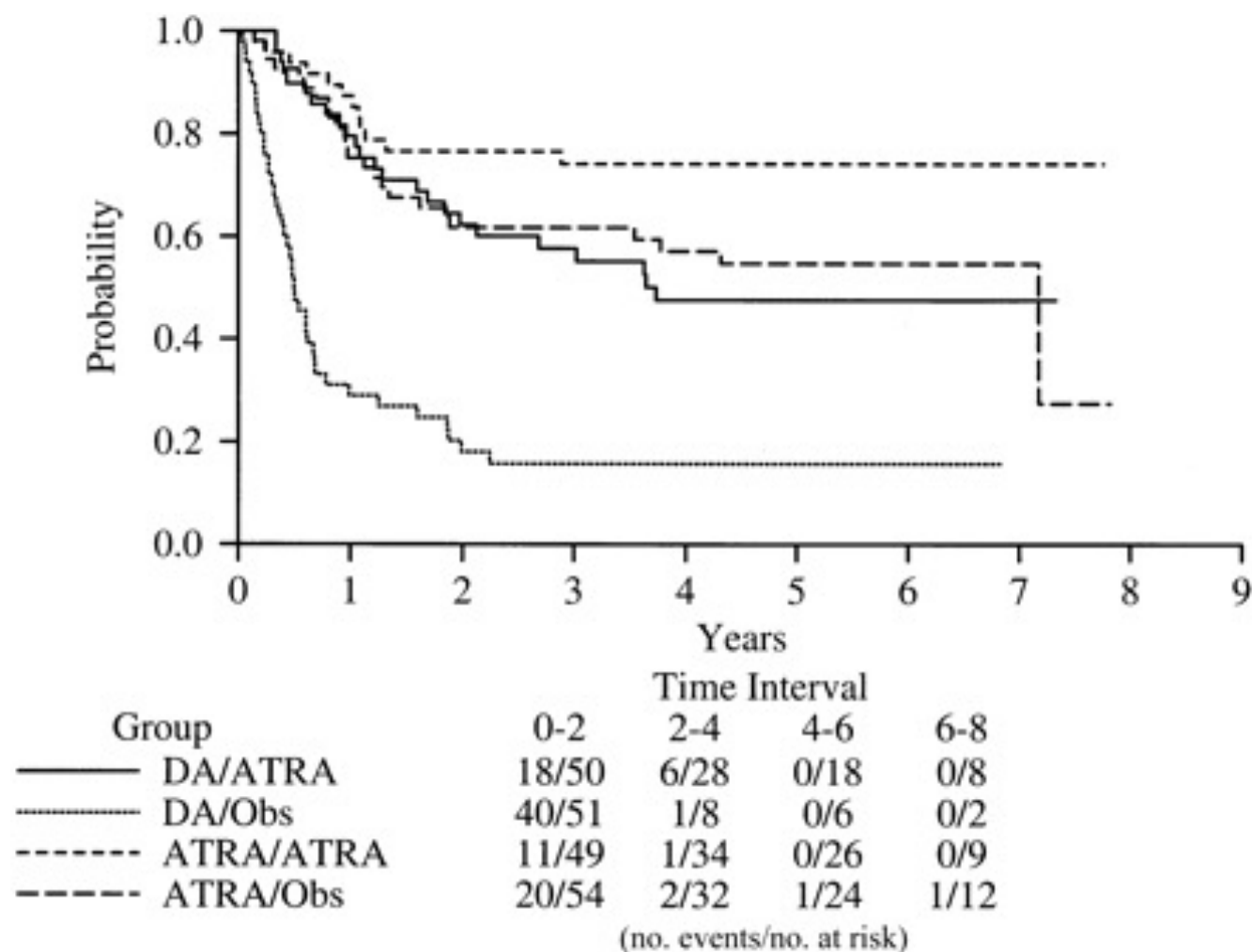
- Vid minsta kliniska misstanke om APL ska behandling med ATRA startas omedelbart
 - Vesanoid® finns som akutförpackning på alla större apotek/hematologienheter
 - När APL utesluts kan ATRA terapi avslutas och standardbehandling av AML med cytostatika fortsätta
- Behandling med fibrinogenkoncentrat eller färskfrusen plasma ska pågå tills alla tecken på koagulopati försvunnit.
 - Målvärdet för fibrinogen skall då vara $> 1,5$ g/L
 - Vid svår koagulopati ges fibrinogenkoncentrat (Riastap®) 2 gram iv
- Vid koagulopati kontrolleras blodstatus och koagulationsstatus (PK, APTT, fibrinogen, TPK) 2-4 gånger varje dygn
- Trombocytvärdet får under induktionsbehandlingsfasen aldrig ligga < 30 vilket säkrat uppnås via ett målvärde på > 50 så länge det finns tecken på koagulopati
- Vid manifest koagulopati bör kontakt med intensivvårdsavdelning övervägas

Initial handläggning – “medical emergency”

- Ingen plats för leukaferes – riktlinjerna avråder till det
- Varken lågmolekylärt heparin eller fibrinolyshämmare har någon dokumenterad effekt vad gäller att förebygga APL-relaterad koagulopati
- För patienter där steroidterapi inte ges profylaktiskt ska detta omedelbart påbörjas vid misstanke om APL-differentieringssyndrom (DS)
- Differentieringssyndrom (DS) ska misstänkas vid dyspné, lunginfiltrat, feber, snabb viktuppgång, pleura- eller perikardvätska, och njurinsufficiens i samband med ATRA- eller ATO
- Nytt med arsnikbehandling: Även Hydrea sätts in vid LKP >5.

Primär behandling – introduktion av
arsenik som första linjens behandling

APL - Med och utan ATRA



Klassisk Sanz risk gruppering

Lågrisk:	$\text{LPK} < 10, \text{TPK} > 40$
Intermediärrisk:	$\text{LPK} < 10, \text{TPK} < 40$
Högrisk:	$\text{LPK} > 10$

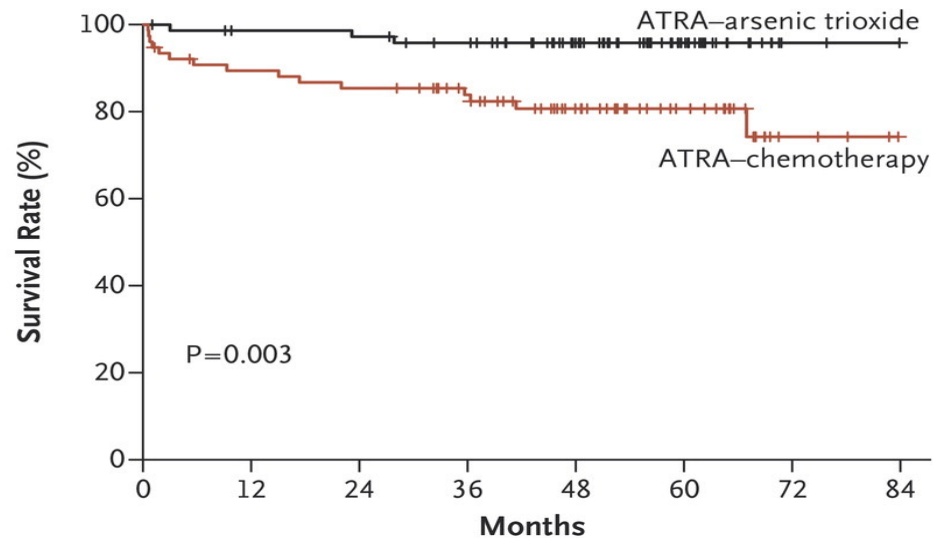
- Ej säkert den bästa riskgrupperingen i ATO eran
- Ofta talar vi om låg och högrisk beroende på LPK
- Många föredrar “standardrisk” <10 i LPK och “högrisk” >10 i LPK i framtiden
- Sanz risk ej bästa prediktorn för tidig död

Arsenik inom hematologin

- Behandling för olika sjukdomar sedan mer än 2000 år i Kina
- Mot leukemi sedan slutet av 1800-talet
- På 30-talet – Fowlers solution vid KML
- Västerländska studier visat goda effekter vid APL relaps under sent 1990-tal
- Sedan mer början av 2000-talet standardterapi vid APL återfall
- Två randomiserade studier med ATO i kombination med ATRA som första linjens behandling
 - Italienska/Tyska studien (Lo Coco) – låg och intermediärrisk (NEJM 2013)
 - MRC studien – alla riskgrupper (Lancet Oncology 2015)

Arsenik vid låg och intermediär risk APL

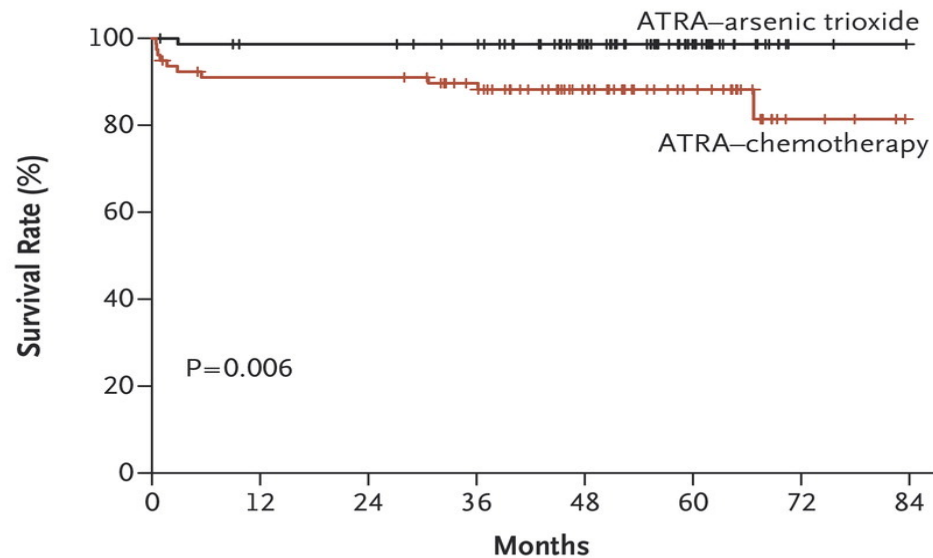
A Event-free Survival



No. at Risk

ATRA-arsenic trioxide	77	73	72	68	51	22	2
ATRA-chemotherapy	79	69	66	58	41	25	4

B Overall Survival



No. at Risk

ATRA-arsenic trioxide	77	73	73	70	53	24	2
ATRA-chemotherapy	79	70	70	62	42	25	4

MRC trial

	ATRA and idarubicin (n=119)	ATRA and arsenic trioxide (n=116)	OR/HR (95% CI)	p value
Complete remission	106 (89%)	109 (94%)	OR 0.54 (0.21-1.34)	0.18
Confirmed molecular negativity	105 (88%)	106 (91%)	OR 0.71 (0.31-1.65)	0.43
30-day mortality	6% (3-12)	4% (2-10)	HR 0.72 (0.23-2.31)	0.56
60-day mortality	9% (5-16)	5% (2-11)	HR 0.55 (0.21-1.43)	0.22
4-year survival	89% (81-93)	93% (86-96)	HR 0.60 (0.26-1.42)	0.25
4-year event-free survival	70% (56-80)	91% (84-95)	HR 0.35 (0.18-0.68)	0.002
4-year morphological recurrence-free survival	78% (63-88)	97% (90-99)	HR 0.24 (0.09-0.60)	0.004
4-year molecular recurrence-free survival*	70% (62-83)	98% (91-99)	HR 0.17 (0.08-0.39)	<0.0001
4-year cumulative incidence of death in remission	1% (0.2-8)	2% (1-9)	HR 1.72 (0.18-16.6)	0.64
4-year cumulative incidence of morphological relapse	18% (10-34)	1% (0.1-7)	HR 0.16 (0.06-0.46)	0.0007
4-year cumulative incidence of molecular relapse*	27% (18-45)	0%	HR 0.12 (0.05-0.30)	<0.0001
4-year cumulative incidence of treatment-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia	3% (0.4-17)	0%	HR 0.15 (0.003-7.48)	0.34

Data are n (%) or % (95% CI), unless otherwise indicated. ATRA=all-trans retinoic acid. OR=odds ratio. HR=hazard ratio. *In patients achieving molecular negativity.

MRC trial

	ATRA and idarubicin (n=119)	ATRA and arsenic trioxide (n=116)	OR/HR (95% CI)	p value
Complete remission	106 (89%)	109 (94%)	OR 0.54 (0.21-1.34)	0.18
Confirmed molecular negativity	105 (88%)	106 (91%)	OR 0.71 (0.31-1.65)	0.43
30-day mortality	6% (3-12)	4% (2-10)	HR 0.72 (0.23-2.31)	0.56
60-day mortality	9% (5-16)	5% (2-11)	HR 0.55 (0.21-1.43)	0.22
4-year survival	89% (81-93)	93% (86-96)	HR 0.60 (0.26-1.42)	0.25
4-year event-free survival	70% (56-80)	91% (84-95)	HR 0.35 (0.18-0.68)	0.002
4-year morphological recurrence-free survival	78% (63-88)	97% (90-99)	HR 0.24 (0.09-0.60)	0.004
4-year molecular recurrence-free survival*	70% (62-83)	98% (91-99)	HR 0.17 (0.08-0.39)	<0.0001
4-year cumulative incidence of death in remission	1% (0.2-8)	2% (1-9)	HR 1.72 (0.18-16.6)	0.64
4-year cumulative incidence of morphological relapse	18% (10-34)	1% (0.1-7)	HR 0.16 (0.06-0.46)	0.0007
4-year cumulative incidence of molecular relapse*	27% (18-45)	0%	HR 0.12 (0.05-0.30)	<0.0001
4-year cumulative incidence of treatment-related myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukaemia	3% (0.4-17)	0%	HR 0.15 (0.003-7.48)	0.34

Data are n (%) or % (95% CI), unless otherwise indicated. ATRA=all-trans retinoic acid. OR=odds ratio. HR=hazard ratio. *In patients achieving molecular negativity.

Supportive care – MRC trial

	ATRA and idarubicin	ATRA and arsenic trioxide	p value
Blood, units			
Course 1	9.5 (5.1)	5.9 (5.5)	<0.0001
Course 2	1.0 (1.7)	0.1 (0.5)	<0.0001
Platelets, units			
Course 1	12.8 (9.1)	8.8 (10.8)	<0.0001
Course 2	0.3 (1.0)	0 (0)	0.0001
Antibiotics, days			
Course 1	19.2 (9.7)	9.3 (9.4)	<0.0001
Course 2	1.7 (4.2)	0.9 (2.5)	0.40
Hospital stay, days			
Course 1	33.3 (9.6); 34 (29–37)	27.3 (16.5); 25 (15–34)	<0.0001
Course 2	7.9 (8.7); 5 (2–10)	6.5 (9.8); 1 (0–10)	0.01

Data are mean (SD) or mean (SD); median (IQR). Differences between the groups were assessed by the Wilcoxon rank-sum test. ATRA=all-trans retinoic acid.

Table 5: Supportive care for patients with acute promyelocytic leukaemia in the two groups during treatment courses 1 and 2

Hematologic toxicity – Italian/German study

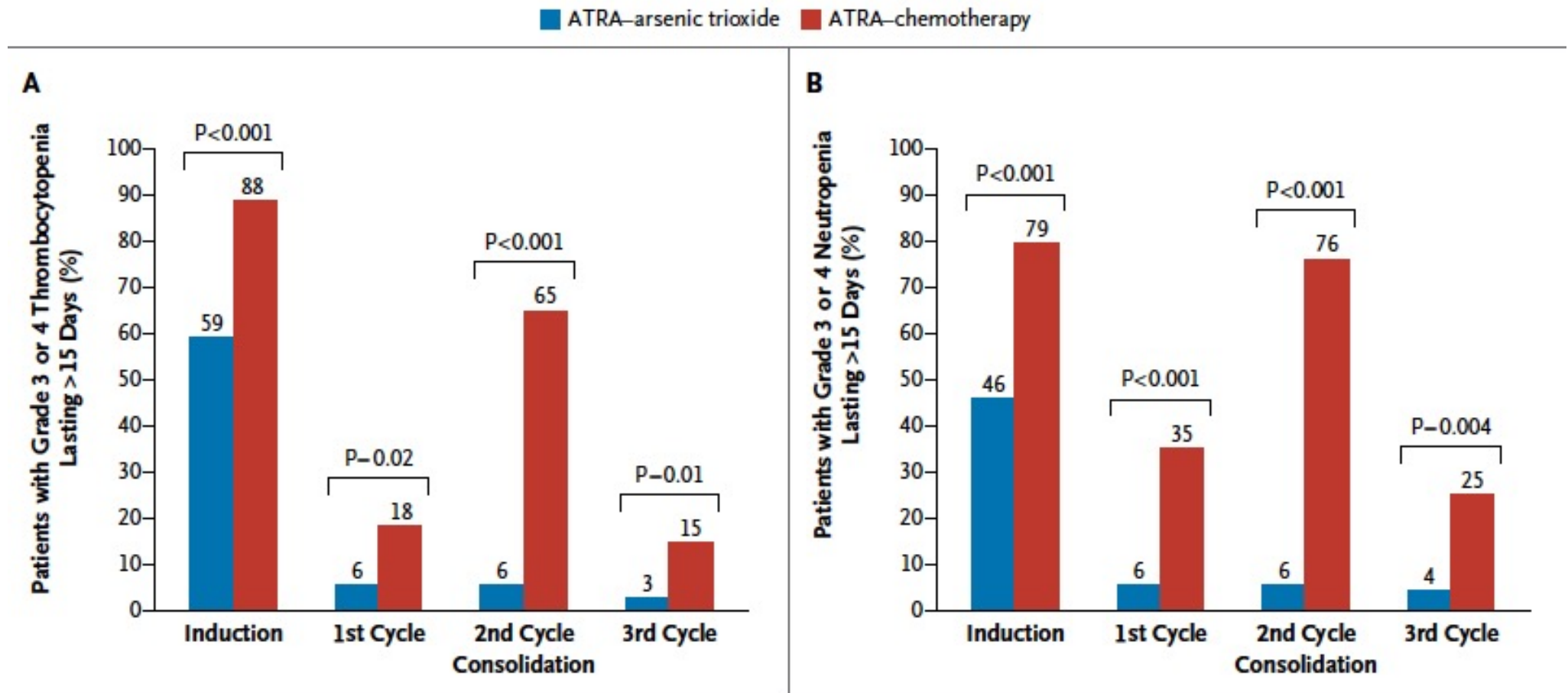


Figure 4. Hematologic Toxic Effects.

MRC data – non-hematological toxicity

	ATRA and Idarubicin				ATRA and arsenic trioxide			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Nausea	36/115 (31%)	20/115 (17%)	5/115 (4%)	0/115	38/110 (35%)	19/110 (17%)	0/110	0/110
Alopecia	16/98 (16%)	24/98 (24%)	13/98 (13%)	10/98 (10%)	10/95 (11%)	2/95 (2%)	3/95 (3%)	2/95 (2%)
Diarrhoea	27/115 (23%)	39/115 (34%)	7/115 (6%)	0/115	25/109 (23%)	9/109 (8%)	1/109 (1%)	0/109
Oral	24/115 (21%)	27/115 (23%)	17/115 (15%)	5/115 (4%)	18/109 (17%)	10/109 (9%)	1/109 (1%)	0/109
Cardiac	3/110 (3%)	1/110 (1%)	5/110 (5%)	1/110 (1%)	13/107 (12%)	7/107 (7%)	1/107 (1%)	1/107 (1%)
Raised liver ALT	33/108 (31%)	17/108 (16%)	9/108 (8%)	2/108 (2%)	25/109 (23%)	25/109 (23%)	22/109 (20%)	5/109 (5%)
Raised liver AST	5/51 (10%)	2/51 (4%)	2/51 (4%)	0/51	8/46 (17%)	6/46 (13%)	2/46 (4%)	0/46
Hyperbilirubinaemia	24/114 (21%)	11/114 (10%)	6/114 (5%)	2/114 (2%)	15/110 (14%)	6/110 (5%)	1/110 (1%)	0/110
Raised creatinine	20/114 (18%)	10/114 (9%)	0/114	1/114 (1%)	21/110 (19%)	3/110 (3%)	1/110 (1%)	0/110
Proteinuria	1/87 (1%)	3/87 (3%)	0/87	1/87 (1%)	3/82 (4%)	1/82 (1%)	0/82	0/82
Haematuria	4/90 (4%)	4/90 (4%)	0/90	1/90 (1%)	5/82 (6%)	2/82 (2%)	0/82	0/82

ATRA=all-trans retinoic acid. ALT=alanine transaminase. AST=aspartate aminotransferase. The denominators differ for the various toxic effects because of variations in the total numbers of patients returning data for each effect.

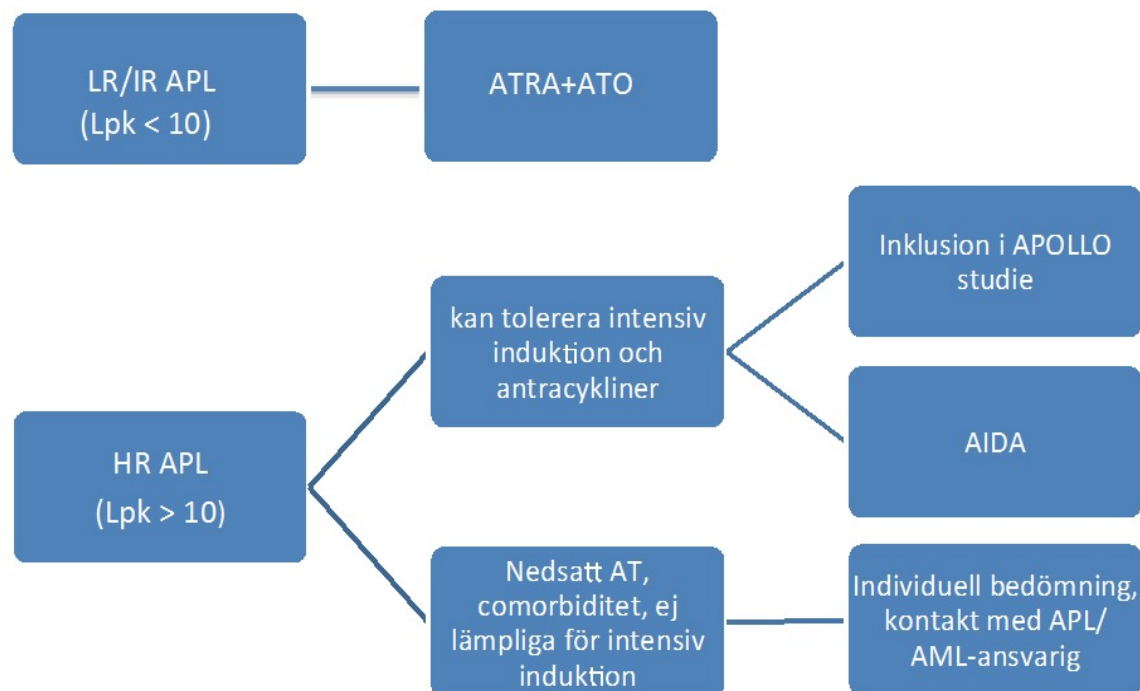
Table 3: Incidence of non-haematological toxic effects following the first course of treatment

Arsenik som första linjens behandling i svenska riktlinjer sedan 2016

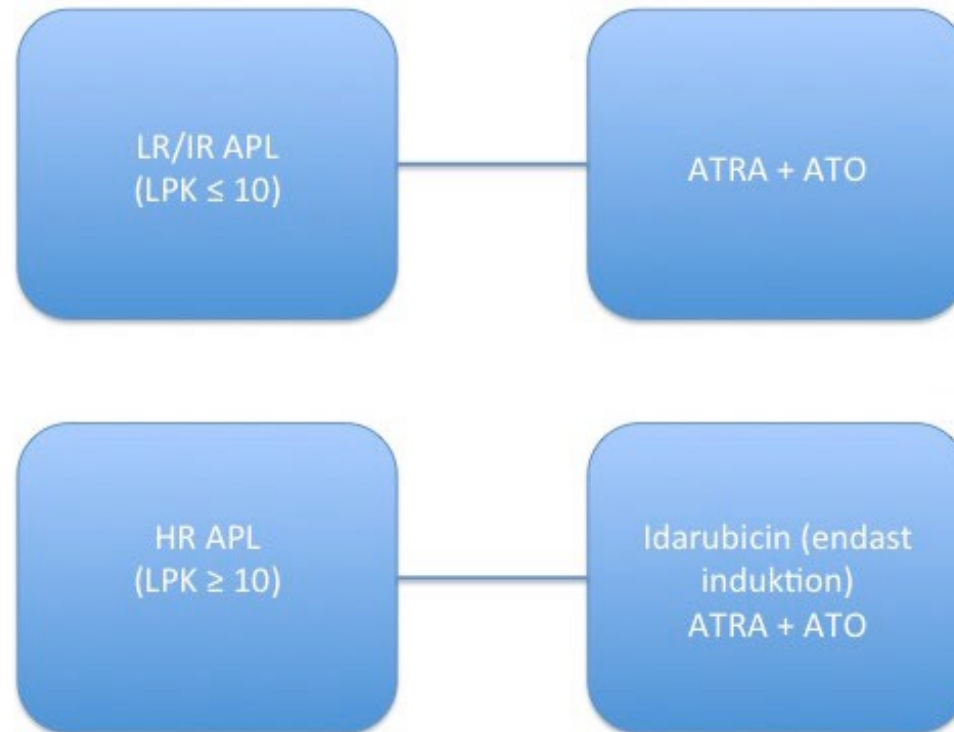
2013-2016

- Induction
 - ATRA 45 mg/m² to remission
 - Idarubicin 12 mg/m² day 1, 3 and 5
 - Ara-C 200 mg/m² day 1-7
- Consolidation 1
 - Idarubicin 12 mg/m² day 1-3
 - Ara-C 1g/m² x 2 day 1-7
 - ATRA 45 mg/m² day 1-15
- Consolidation 2
 - Ara-C 1g/m² x day 1-4
 - Idarubicin 9 mg/m² day 1-3
 - ATRA 45 mg/m² day 1-15
- Maintenance (ATRA, methotrexate, MP)

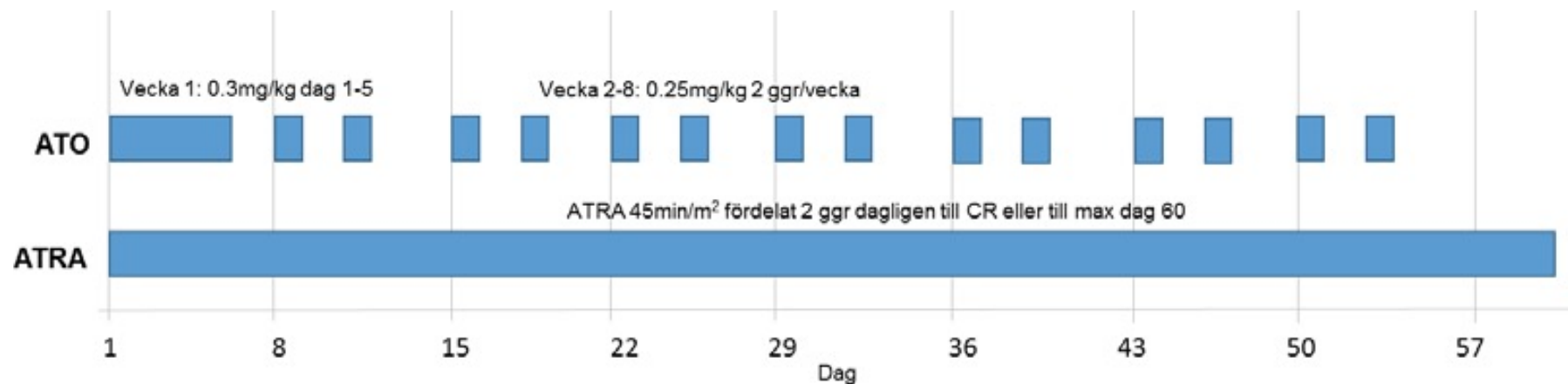
2016-



Senaste uppdateringen



Idarubicin
dag 2, 4, 6, 8



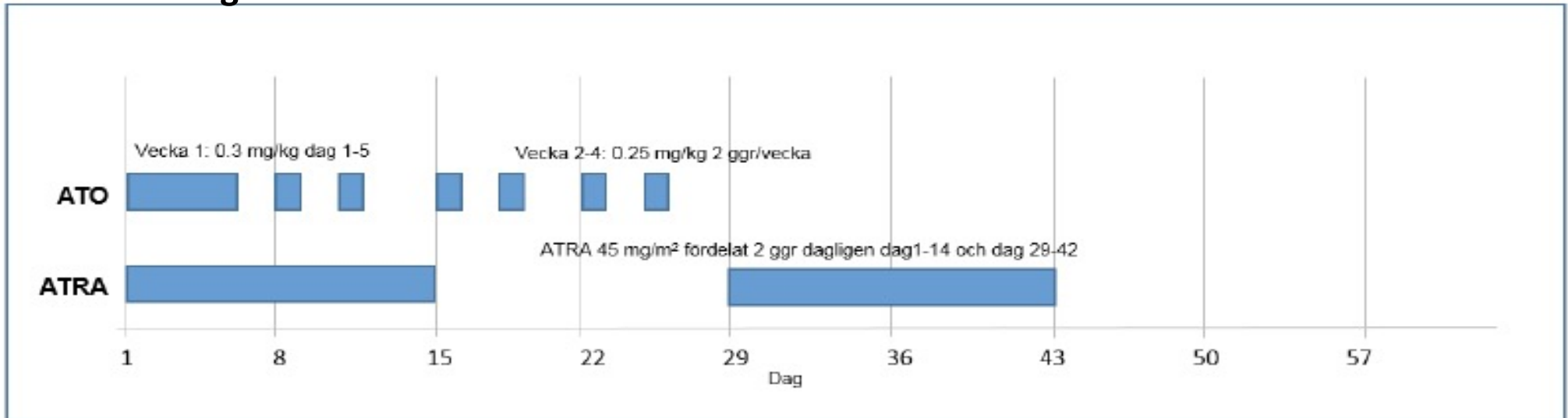
Svenska protokollet – induktion (MRC-baserat)

Induktion (8 veckor)	
Dag 1 – uppnådd CR (max dag 60):	ATRA 45 mg/m ² peroralt delat på 2 doser dagligen (avrunda dos uppåt till jämnt 10 mg)
Dag 1–5:	ATO 0,30 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.)
Dag 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 43, 46, 50 och 53:	ATO 0,25 mg/kg i.v. x 1 (på 2 tim.); d.v.s. 2 ggr vecka under 7 veckor)
Högrisk-APL:	
Högrisk-APL – tillägg idarubicin (ida)	Ida 12 mg/m ² i.v. x 1 (< 60 år)
Dag 2, 4, 6 och 8 (ges som i.v. inf. 15 min.)	Ida 9 mg/m ² i.v. x 1 (61–70 år)
	Ida 6 mg/m ² i.v. x 1 (> 70 år)

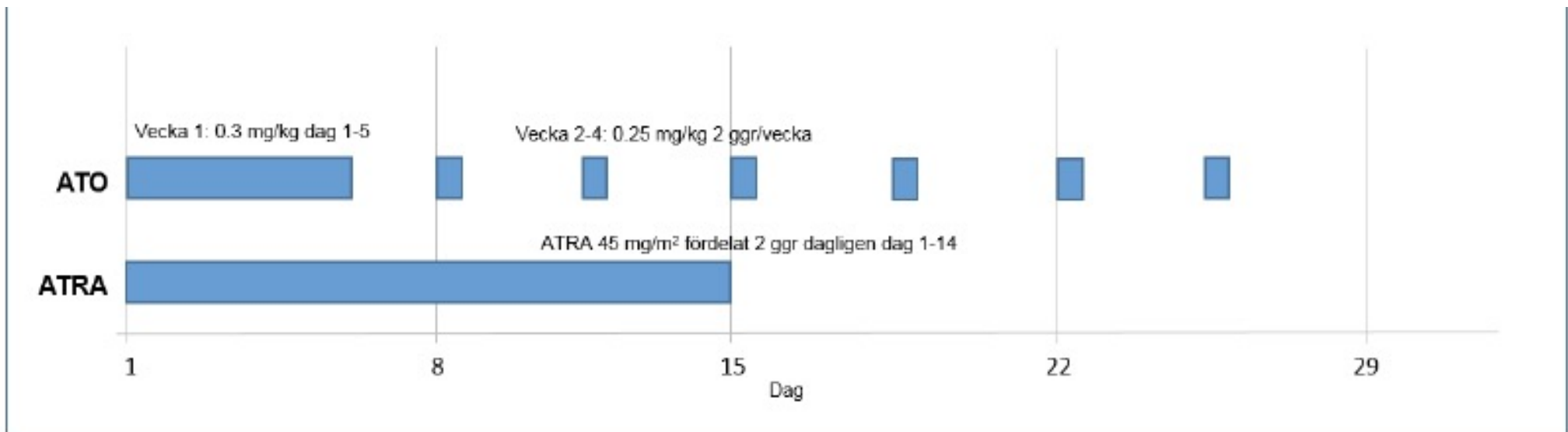
- Hydroxurea ges vid stigande LPK >10
- Om LPK > 5, rekommenderas profylax mot DS med prednison 0,5 mg/kg dag 1 till 21
- Benmärgsundersökning (endast morfologisk bedömning) rekommenderas dag 28 och sedan veckovis tills uppnådd CR.

Konsolidering – inget underhåll

Konsolidering 1–3

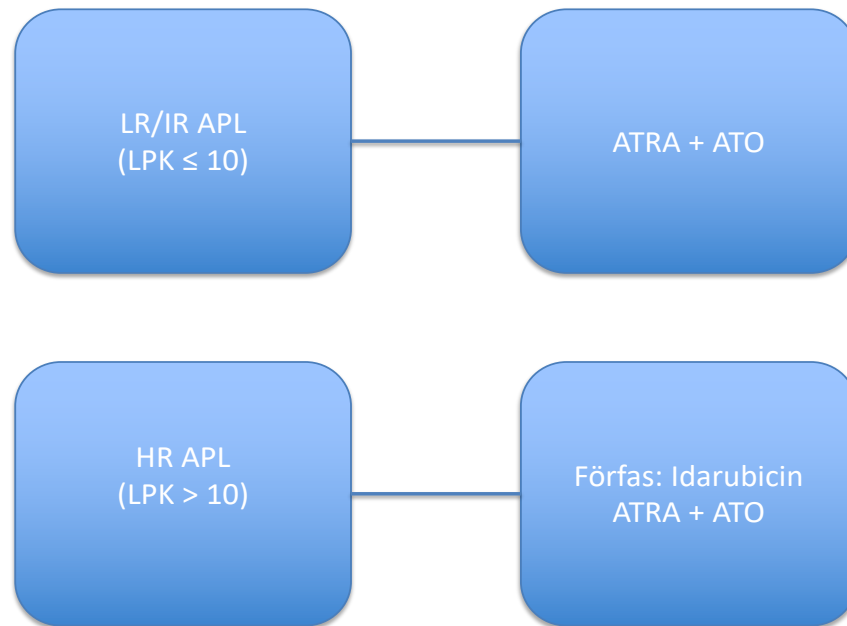


Konsolidering 4

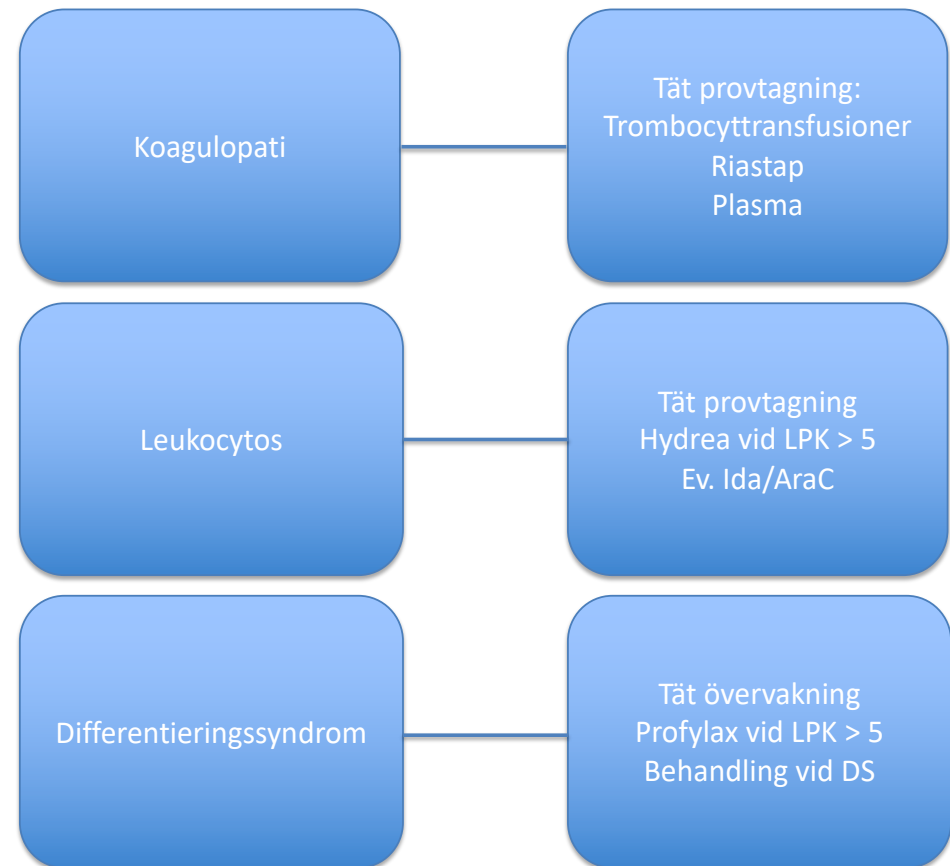


Nya riktlinjer till hösten 2021

VID FASTSTÄLLD APL DIAGNOS



OBSERVANS FÖRE OCH UNDER INDUKTION



Nytt vid uppdatering hösten 2021

Vid låg och intermediärrisk och LPK $5-10 \times 10^9/L$ vid behandlingsstart eller stigande till $> 5 \times 10^9/L$ under induktionsbehandlingen	Hydrea p o dagligen
<u>Vid högrisk-APL (LPK $>10 \times 10^9/L$):</u> 4 dagars förbehandling innan start av ATO (ATO startas efter avslutad förbehandling på dag 1 i induktionen).	
Förbehandlingens dag 1-4	ATRA standarddos dagligen Hydrea dagligen
Förbehandlingens dag 1 + 3	Idarubicin $12 \text{ mg/m}^2 \text{ iv.} \times 1$ (totalt 2 doser) (Vid hög ålder/komorbiditet kan dosreduktion av idarubicin alternativt byte till cytarabin övervägas som förbehandling)
Exempel på behandlingsordning för idarubicin och ATO vid högrisk APL	Om idarubicin ges måndag (förbehandlingens dag 1) och onsdag (förbehandlingens dag 3) innebär det ATO startas fredag (induktionens dag 1).

Toxicitet

- QTc förlängning och levertoxicitet dominerar bilden
- Leder ofta till tillfällig seponering men nästan aldrig permanent avslutande av behandlingen
- ATO seponeras definitivt i händelse av arytmier eller allvarlig neurologisk toxicitet
- Allvarliga biverkningar – njurpåverkan etc, ökande problem
- Mindre sekundär AML förväntas – andra maligniteter på sikt?

Arsenik – QT-tidsförlängning

- 16% av patienterna i italienska/tyska studien
- Handläggning:
- Kontroll av elektrolyter (Mg, Ka, Ca) inför varje ATO-infusion
 - Kalium- och magnesiumkoncentrationen ska alltid hållas inom övre delen av sina referensområden (kalium > 4.0 mmol/L, magnesium > 0.7 mmol/L, gärna högre)
 - Substituera vid behov inför ATO-infusion
- Kontroll av EKG dagligen under induktionskurens första vecka, därefter kontroll av EKG två gånger/vecka
 - Vid QTc > 500 msec ska ATO ej ges.
- Patienter med känd rytmrubbning och förlängt QT bör diskuteras med kardiolog inför start av ATO.

Levertoxicitet

- 25% grad 3 eller 4 i MRC studien, 63% i Lo Coco studien – alltid reversibelt
- Svår hepatotoxicitet (grad 3-4) vid ATRA+ATO behandling är betydligt vanligare i samband med induktionsterapi än vid konsolideringar
- Handläggning:
 - När bilirubin, ASAT, ALAT eller ALP > 5 ggr övre referensvärdet skall ATO seponeras, om levertoxiciteten kvarstår skall även ATRA seponeras
 - När bilirubin, transaminaser och/eller ALP reducerats till < 4 ggr övre referensvärdet kan ATRA och ATO återinsättas i 50 %. Om stabilt kan man därefter titrera upp till 100 % dos efter en vecka
 - Leverstatus bör följas tätt under hela ATO-behandlingen.

Differentieringssyndrom (DS)

- Benämndes tidigare RAS (retinoic acid syndrome)
- 6 – 26 % av ATRA-behandlade APL patienter, liknande siffror för arsenikbehandlade patienter
- Inträffar under den första månadens behandling
- Symptom:
 - Feber, dyspné, lunginfiltrat, pleuravätska, pericardvätska, viktuppgång, njursvikt (4 eller fler symptom enligt ovan bedöms ha svår DS, medan 2-3 symptom bedöms som måttlig DS)
- Dexametason skall ges vid minsta misstanke på DS (betapred 10 mg x 2 iv eller dexametason 10 mg x 2 iv)!
- Fortsätt arsenik - ATRA behandlingen om inte mycket allvarlig DS
- Mortalitet rapporterad till cirka 10 % av DS-fallen
- Profylax rekommenderas nu till alla med LPK över 5

Pseudotumor cerebri

- Känd biverkan av ATRA
- Huvudvärk, illamående, kräkningar och dimsyn
- ATRA bör avbrytas temporärt och behandling med opiater och osmotiska diuretika (Diamox®) ges
- Patienter som drabbas av pseudotumor cerebri ska ha reducerad dos ATRA 25 mg/m² po delat på 2 doser dagligen. Den reducerade dosen används fortsättningsvis under konsolideringar och underhållsbehandling

Behandlingsinducerad leukocytos

- Mycket vanligt vid ATRA + ATO behandling
- LPK kan öka mycket kraftigt
- Hydrea vid LPK $>5/10$, var inte rätt att höja dosen rejält
- Vid LPK > 30 eller högre trots hydroxyureabehandling kan enstaka dos/doser av cytarabin ($1000\text{mg}/\text{m}^2$) eller idarubicin ($12\text{mg}/\text{m}^2$) övervägas

PCR monitorering

- Efter konsolidering (ej tidigare!) analyseras PML-RAR α med RT-PCR i benmärg
 - om positiv (ovanligt), upprepa test
 - om fortsatt positiv behandla som vid recidiv
- Hos **högriskpatienter** som är PCR-negativa, följ MRD i benmärg var tredje månad första året och varje halvår i ytterligare 2 år
- Låg och intermediärriskpatienter som erhåller fullbehandling behöver inte följas
- Benmärg att föredra men perifert blod bättre än ingen MRD-test alls

Relapsbehandling - yngre

