

**NATIONELLA RIKTLINJER FÖR  
AKUT PROMYELOCYTTLEUKEMI, APL  
(AML M3)**

*Gäller fr o m 2010-01-01*

*Uppdateras senast 2012-01-01*

Per Bernell, Sören Lehmann, Eva Löfvenberg, Gunnar Öberg

Dessa riktlinjer finns på [www.sfhem.se/filarkiv](http://www.sfhem.se/filarkiv)  
(Svensk Förening för Hematologis hemsida)

**Vid uppdatering av riktlinjerna har följande viktiga förändringar gjorts:**

- ATRA rekommenderas nu både vid induktion, konsolidering och underhåll hos alla patienter oavsett ålder och initialt LPK-värde
- Större betoning har lagts på behandling med arseniktrioxid (ATO) vid recidiv eller kontraindikation mot antracyclinbehandling

## Innehållsförteckning

Akut promyelocyt leukemi, APL (AML M3) .....	1
Akut omhändertagande vid misstanke om APL .....	4
Diagnostik och utredning .....	5
Behandling .....	6
Primärbehandling .....	7
Recidiv .....	9
Referenser .....	12



## Akut promyelocytleukemi, APL (AML M3)

### Bakgrund

#### Patogenes

APL karaktäriseras av 15;17 translokation som leder till uttryck av PML/RAR fusionsprotein, en aberrant transkriptionsfaktor, som interfererar med myeloid differentiering (1). Karaktäristiskt för APL är en uttalad känslighet för all-trans retinoic acid (ATRA) både in vitro och in vivo (2). ATRA kan reglera många processer på cellulär nivå från stamcells "renewal" till apoptos (3). Behandling av APL med ATRA inducerar remission, och representerar det första helt lyckade försöket till differentieringsterapi som specifikt angriper det aberranta protein som orsakar sjukdomsutbrott (2, 4, 5).

#### Incidens

Frekvensen av APL relativt andra subtyper av AML brukar anges till ca 10% i kliniska studier (6, 7) i södra Europa och USA, lägre i Skandinavien och högre i Sydamerika. Populationsbaserade material har även i USA rapporterat en relativ incidens på ca 5% vilket skulle närmast motsvara bilden i vårt land. Till leukemiregistret i Sverige har rapporterats 10-15 nya fall per år vilket utgör 3,5% av vuxen AML. Incidensen av APL är högre i åldersgruppen < 40 år och i motsats till en del andra rapporter (10) är incidensen i svenska leukemiregistret högre hos kvinnor, 63%.

#### Diagnostik

Misstanken om APL är klinisk och morfologisk, och behandling ska startas omedelbart även om fullständig diagnostik dröjer. Diagnostiken bygger helt på påvisandet av PML/RAR $\alpha$  fusionsgenen (t(15;17) (q22;q21)) med konventionell cytogenetik eller molekylär RNA-diagnostik (RT-PCR). I diagnosituationen ska man ha snabba analyser t ex interfase-FISH eller immunfärgning av PML-fragment (11, 12), men ett positivt fynd måste bekräftas med cytogenetik och/eller RT-PCR. Eftersom effekten av differentieringsterapi baserad på retinoider är helt beroende av PML/RAR $\alpha$  fusionen i leukemicellerna är genetisk bekräftelse odiskutabel. För övervakning av minimal residual disease (MRD) måste RT-PCR diagnostik utföras primärt, med kartläggning av brottspunkter, för att man säkert ska kunna monitorera behandlingseffekt.

#### Prognosfaktorer

Ingen skillnad i prognos har visats mellan patienter med eller utan ytterligare cytogenetiska förändringar förutom PML/RAR $\alpha$  fusionen (13, 14).

Stora spanska och italienska APL-studier har visat att initiala prognostiska faktorer finns och man har föreslagit 2 prognosgrupper, där LPK värde 10 är vattendelare (17). En intermediär riskgrupp med LPK < 10 men TPK < 40 har också identifierats, men den betraktas ur behandlingssynpunkt som lågriskgrupp.

Lågrisk	LPK < 10 + TPK > 40
(Intermediärrisk)	LPK < 10 + TPK < 40)
Högrisk	LPK > 10

I de flesta moderna behandlingsprogram intensifieras behandlingen alltså för högriskgruppen medan man ur behandlingssynpunkt inte skiljer på intermediär- och lågriskgrupper. Närvaro av FLT3-mutation har korrelerats till hyperleukocytos och en högre risk för initiala blödningssymptom. Vid APL är ålder > 60 år en riskfaktor för tidig död i blödningssymptom men även för toxisk död under konsolideringsterapi. Studier har därför initierats med mindre intensiva cytostatikabehandlingsprogram då äldre APL-patienter har ett lika bra svar på differen-

teringsterapi som yngre. PETHEMA-gruppen har utmärkta långtidsresultat på äldre APL-patienter med en minskning av cytostatikaintensiteten. I fall med kontraindikationer för antracykliner kan övervägas behandling med enbart ATRA + ATO (+ ev Mylotarg) i enstaka fall.

Autolog eller Allogen SCT rekommenderas inte i någon av riskgrupperna vid CR 1.

### **Klinisk bild**

APL förekommer i alla åldrar men medianåldern är drygt 40 år i kontrast till andra former av AML där medelåldern ligger på 60-70 år. Man ser en konstant incidens av APL efter 20-års åldern och inte den incidensökning med ålder, som ses vid andra subtyper av AML. Incidensökningen av AML med stigande ålder tros bero på en flerstegsackumulering av mutationer under livet (8). Sannolikt har APL en annan genes än övrig AML.

I samma ögonblick som APL-diagnosen misstänks på den morfologiska bilden, ska sjukdomen betraktas som "medical emergency" som kräver omedelbar behandling (15). Den kliniska bilden vid diagnos av APL domineras av DIC-liknande koagulopati och livshotande blödningar. Genesen är mest sannolikt endogena faktorer relaterade till APL-cellen med karaktäristika av hyperkoagulation, fibrinolys, proteolys, endotelförändringar, sekretion av inflammatoriska cytokiner och tumor necrosis factor (TNF). ATRA kan helt eller delvis korrigerar koagulopatin, men trots detta är den tidiga mortaliteten i framförallt hjärnblödningar fortfarande 5-10%. I det svenska populationsbaserade registermaterialet är akutmortaliteten 20% för patienter < 60 år, 14% < 40 år och > 50% hos patienter > 60 år! En nyligen genomförd undersökning av PETHEMA-gruppen visar att minst 3% av alla APL-patienter dör av blödning innan terapi har hunnit startas och ytterligare 2% under första behandlingsveckan (9). Detta illustrerar vikten av tidigt insatta åtgärder för att normalisera koagulopatin, med framförallt trombocyttransfusioner och plasma, samtidigt som APL-specifik terapi startas. Behandling med plasma ska pågå tills alla tecken på koagulopati försvunnit eller ha som målvärde fibrinogen > 1,5 g/l. Trombocytvärdet bör aldrig ligga under 30 (vilket innebär att målvärdet måste vara högre, ca 50) så länge tecken på koagulopati finns (9). De patienter som har högsta risk att råka ut för komplikationer p g a koagulopati är de som har leukocytos. Någon positiv effekt av leukaferes, lågmolekylära hepariner eller fibrinolyshämmare har ej gått att dokumentera.

### **Behandling**

Primärbehandling av APL baseras helt på all-trans-retinoic acid (ATRA) och antracykliner, efter senare års rapporter om mycket goda remissionssiffror och långtidsresultat (16, 17, 18). CR 95% och 3-årsöverlevnad 80-85% är resultat som rapporterats från flera grupper för patienter < 60 år, lägre för äldre men betydligt bättre än för övrig AML. Ara-C:s roll i primärbehandlingen har diskuterats och är inte helt klarlagd. PETHEMA-gruppens resultat visar att Ara-C ej förbättrar resultaten (16) medan European APL group visade högre recidivrisk i gruppen som ej fick Ara-C (17). Övriga skillnader är att förstnämnda grupp använder Idarubicin i stället för Daunorubicin och även ATRA i konsolideringsterapi, vilket saknades i European APL group. Detta illustrerar att "ett helt koncept måste jämföras med ett annat", lösryckta skillnader är svåra att bevisa värdet av. Tidig mortalitet är 5-10% (blödningar) i de flesta studier och konsolidering ges i allmänhet med minst två antracyklin-baserade behandlingar. Underhållsbehandling under 2 år med lågdoserad cytostatika i kombination med ATRA har i de flesta studier visat en positiv effekt. Med ovannämnda strategier ligger OS vid 3-5 år på 70-95% (9, 16). Från PETHEMA-gruppen risk-adaptade protokoll rapporteras DFS and RFS vid 5 år 89 respektive 91%, 5 års kumulativ risk för relaps 9%, bättre resultat för låg- och intermediärriskpatienter och sämre för patienter med LPK > 10. De flesta aktuella studieprotokoll fokuserar nu på att förbättra resultaten för patienter med hyper-leukocytos och hög ålder. Tyska gruppen har föreslagit att om HDAC administreras för alla i induktionsbehandlingen har nivån av initialt LPK ingen prognostisk betydelse, GIMEMA-gruppen i Italien menar att HDAC i konsolidering för högriskgruppen minskar recidivrisken medan PETHEMA-

gruppen varit mer tveksam och föreslagit förstärkning med ATRA och högre antracyklindos i högriskgruppen.( 16, 18, 19).

Slutresultaten av dessa jämförelser är att PETHEMA-gruppen går vidare utan Ara-C i låg- och intermediärriskgrupper men förstärker högriskgruppen med Ara-C och fransmännen behåller Ara-C i induktion för alla, byter daunorubicin till idarubicin och byter ut Ara-C i konsolideringen mot en randomisering mellan ATO och ATRA, ("APL 2005 Trial", Pierre Fenaux, "Pethema-Hovon Trial 2005", Miguel Sanz). Underhållsbehandling, CNS-profylax och vikten av regelbunden monitorering är vidare områden som är föremål för studier. Utmaningen att minska den tidiga mortaliteten i blödningar och DIC-syndrom kvarstår, men vikten av tidigt insatt ATRA-behandling och stödjande åtgärder med trombocyttransfusioner och plasma kan inte nog betonas. Dödligheten i retinoic-acid-syndrom (RAS) är mycket låg förutsatt att adekvat steroidterapi (Dexametason 10 mg x 2 iv eller motsvarande) sätts in vid första misstanke om komplikationen (dyspné, viktuppgång, feber, perifera ödem, lunginfiltrat, pleuravätska, perikardvätska). Liknande klinisk bild kan ses vid arsenikbehandling, arseniktrioxid (ATO) och ska handläggas på samma sätt.

## Akut omhändertagande vid misstanke om APL

Akut promyelocytleukemi är en ovanlig sjukdom med initialt hög mortalitet framförallt i blödningar. Så snart diagnosen misstänks ska patienten uppfattas som "medical emergency".	
<b>1</b>	Den kliniska misstanken om APL är i alla lägen grunden för tidig start av ATRA-terapi, i kombination med antracyklinbaserad induktionsbehandling. (Vesanoid <sup>®</sup> finns som akutförpackning på alla större apotek/hematologienheter.) När eventuell avsaknad av t(15;17) har bevisats kan ATRA terapi avslutas och rutinmässig AML-behandling fortsätta.
<b>2</b>	Tidiga insatser för normalisering av koagulopati kan vara livsräddande. Behandling med plasma ska pågå tills alla tecken på koagulopati försvunnit eller ha som målvärde fibrinogen > 1,5 g/l.
<b>3</b>	Trombocytvärdet får aldrig ligga < 30 (målvärde 50) så länge tecken på koagulopati finns.
<b>4</b>	Leukaferes avrådes från och någon positiv effekt av lågmolekylära hepariner eller fibrinolyshämmare har ej gått att dokumentera.
<b>5</b>	Steroidterapi ska omedelbart påbörjas vid misstanke om APL-differentieringssyndrom, (DS). Syndromet ska misstänkas vid dyspné, snabb viktuppgång, ledsmärtor och huvudvärk i samband med ATRA- eller arsenik-behandling (ATO).

## Diagnostik och utredning

Provtagning vid misstanke om APL följer AML-vårdprogrammet men det finns undantag
<b>Benmärgsdiagnostik</b>
RT-PCR diagnostik för t(15;17) är obligatorisk.
Cytogenetisk snabbdiagnostik med FISH (eller immunfärgning för PML-fragment) rekommenderas för att stödja den <i>kliniska misstanken om APL</i> , som i alla lägen ska vara grunden för tidigt insatt ATRA-terapi, tills eventuell avsaknad av t(15,17) har bevisats.
<b>Familjeutredning</b>
Då allo-SCT nästan aldrig är aktuell i CR 1 vid APL kan familjeutredning vänta. Vid persisterande PCR-positivitet efter konsolideringsterapi blir ytterligare behandling aktuell och allo-SCT kan bli ett alternativ.
<b>Tidig responsevaluering</b>
Det är extremt ovanligt att APL är primärt resistent mot ATRA-terapi. De flesta fall som rapporterats har utvärderats alltför tidigt eller ej varit RT-PCR bekräftade avseende t(15;17). Differentieringsprocessen går långsamt och vid dag 15 finns alltid leukemiska blaster kvar. Komplet remission uppnås vanligen mellan dag 30 och 60 efter insatt ATRA-terapi. När 4 veckor har gått kan morfologisk remissionsbedömning göras och upprepas 1 gång/vecka tills remission är uppnådd. Om alltför tidig responsevaluering görs riskerar man att felaktigt bedöma behandlingsresultatet. RT-PCR evaluering av behandlingsresultat ska av samma skäl ej utföras förrän efter slutförd konsolideringsterapi.
<b>Remissionskriterier</b>
Remission bedöms som övrig AML utifrån morfologiska kriterier.
RT-PCR diagnostik får ej vara del av remissionsbedömning efter genomförd induktionsbehandling, då differentierade leukemiska celler nästan alltid finns kvar vid den tidpunkten och står för RT-PCR positivitet trots ett tillfredsställande behandlingsresultat!

### MRD

Efter genomförd konsolideringsbehandling ska RT-PCR negativitet dokumenteras. Provmaterialet bör tas från benmärg. Om patienten mot förmodan då är PCR-positiv ska detta bekräftas med ytterligare ett prov och patienten ska bedömas för ytterligare terapi (likställas med patienter med molekyär och hematologisk relaps) inkluderande ställningstagande till allo-SCT, se nedan! Högriskpatienter (initialt LPK > 10) som efter konsolidering är PCR-negativa ska monitoreras med RT-PCR på benmärg 4 gånger första året och sen 2 gånger årligen i ytterligare 2 år. Värdet av att monitorera lågriskpatienter i första remission har ifrågasatts ur "cost-benefit" synpunkt efter första året. RT-PCR analyser på perifert blod är osäkrare och i de fall de används, som alternativ till benmärg, bör 2 på varandra följande prover analyseras.

RT-PCR positivitet med låg känslighet ( $10^{-4}$ ) resulterar i snabb hematologisk relaps. Kvantitativ PCR för monitorering fungerar liknande övervakningen vid KML, men är knappast kostnads-effektiv med tanke på den relativa låga risken för recidiv. Hos högriskpatienter kan detta eventuellt bli ett bra sätt att monitorera, men stöd för detta saknas ännu.

## Behandling

Antracykliner i kombination med ATRA i induktionsbehandling är oomtvistat den bästa terapin och resulterar i 85-95% CR.

### Speciella behandlingsöverväganden

APL differentieringssyndrom (DS) kan uppträda vid differentieringsterapi såsom ATRA och ATO (arseniktrioxid) och måste identifieras vid första symptom på dyspné, viktuppgång, ledsmärtor m m. Tidigt insatt behandling med Decadron 10 mg x 2 iv (alternativ tablett Dexacortal 1,5 mg 7 tabl x 2 lösta i vatten, Oradexon 5 mg/ml 2 ml x 2 iv) har visat sig i stort eliminera mortaliteten, däremot har förebyggande steroidterapi ej varit till gagn för patienten. Konsensus råder angående plasmatillförsel och trombocyttransfusioner för att minska den initiala risken för blödningar, målvärde P-fibrinogen > 1,5 g/l och TPK > 30-50) (15). Cyklokapron har i randomisering inte visat sig ha någon positiv effekt (15, 16).

### Vilka patienter bör erbjudas remissionssyftande terapi?

Samtliga patienter med konstaterad t(15;17) bör erbjudas remissionssyftande behandling. Hög ålder är ingen kontraindikation då alternativ till intensiv cytostatikabehandling finns i form av ATRA och ATO, som båda har effekt som singeldroger och synergistiska effekter med cytostatika, och underhållsbehandling med lågdoserad cytostatika i kombination med ATRA.

### CNS-proylax

CNS-profylax rekommenderas till högriskpatienter. CNS-recidiv är då ovanliga. Tyska gruppen rapporterar inga CNS-recidiv i patientgrupper som fått högdoscytosar.

### Tidig reinduktion till högriskpatienter

Samtliga patienter ska morfologiskt remissionsbedömas efter induktionsbehandling men pga differentieringseffekten av ATRA kan komplett remission morfologiskt dröja upp till 40-50 dagar. Ingen förändring av planerad behandling ska ske på grundval av tidiga morfologiska tecken på kvarvarande leukemi. Molekylärgenetisk evaluering av terapieffekt ska göras först efter avslutad konsolidering och är då obligatorisk för ställningstagande till ytterligare terapi!

### Underhållsbehandling

Värdet av underhållsbehandling har dokumenterats i ett flertal studier. Huruvida 2 års underhållsbehandling är bättre än 1 års är oklart.

## Sammanfattning

APL är en ovanlig sjukdom med initialt en hög mortalitet. Kombinationsterapi med ATRA och antracyklinbaserad induktionsterapi visar mycket goda resultat under förutsättning att den molekylärbio-logiska basen för sjukdomen är bevisad och att stödjande terapi för att förhindra mortalitet i blödning är snabb och professionell. Så snart diagnosen misstänks ska patienten uppfattas som "medical emergency".

PCR-monitorering (som förutsätter provtagning vid diagnos) ska ske efter genomförd konsolide-ringsterapi och fortsatt behandlingsstrategi bestämmas utifrån PCR-status.

De bästa samlade terapieresultaten på stora patientgrupper i Europa finns redovisade av PETHEMA-gruppen i Spanien, GIMEMA-gruppen i Italien, European APL group (17) och tyska leukemi-gruppen (19)

## Primärbehandling

### Patienter ≤ 70 år med LPK ≤ 10

Induktion	
1	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> po (uppdelat på 2 doser) tills uppnådd CR (max 90 d) (< 20 år 25 mg/m <sup>2</sup> )
2	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 5-20 min dag 1, 3 och 5
3	Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 24 h dag 1-7

Konsolidering 1	
1	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3
2	Ara-C 200 mg/m <sup>2</sup> dag 1-7
3	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup>

Konsolidering 2	
1	Ara-C 1g/m <sup>2</sup> x 2 iv inf 1 h dag 1-4
2	Idarubicin 9 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3
3	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup>

### Patienter < 70 år med LPK > 10

Induktion och 2 konsolideringar som ovan!

#### Tillägg av CNS-profylax med

5 intratekala injektioner av 15 mg Metotrexat + 50 mg Ara-C + Depomedrol. Första injektionen 2 veckor efter initial aplasi, 2 injektioner under vardera konsolidering 1 och 2.

### Patienter > 70 år oavsett LPK

Induktion	
1	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> /dag till CR
2	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> iv infusion 5-20 min dag 2, 4, 6

Konsolidering 1	
1	Idarubicin 7 mg/m <sup>2</sup> dag 1-4
2	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> dag 1-15

Konsolidering 2	
1	Mitoxantrone 10 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3

<b>2</b>	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> dag 1-15
----------	------------------------------------

### Konsolidering 3

<b>1</b>	Idarubicin 12 mg/m <sup>2</sup> dag 1-2
<b>2</b>	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> dag 1-15

### För alla rekommenderas 2 års underhållsterapi med

<b>1</b>	ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> dag 1-15 (var 3:e månad)
<b>2</b>	Metotrexat 15 mg/m <sup>2</sup> po 1 gång per vecka
<b>3</b>	6-mercaptopurin 50 mg/m <sup>2</sup> dagligen

### Pneumocystisprofylax rekommenderas under underhållsbehandlingen

### Dosreducering

50% av 6MP och Metotrexat om LPK 2,5 - 3,5

Temporärt uppehåll om LPK < 2,5

Temporärt uppehåll om transaminaser x 5 av normalvärde eller bilirubin > 1,5 N

Om leverdysfunktion kvarstår reducera doser. Om fortsatt leverpåverkan byt ut 6MP med Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup> 10 dagar/mån.

### Monitorering

Alla högriskpatienter monitoreras med RT-PCR (benmärg, eventuellt perifert blod x 2) var 3:e månad första året efter avslutad konsolidering, sedan var 6:e månad under ytterligare 4 år.

## Recidiv

ATRA i kombination med antracyclin följt av konsolidering med antracyclinbaserad kemoterapi med eller utan högdos Ara-C, resulterar i ca 90% komplett remission vid APL. Emellertid recidiverar 12-30% av patienter i komplett remission och blir därmed i de flesta fall föremål för reinduktionsbehandling.

Prognosen för patienter med recidiv av APL har successivt förbättrats och ca 50-60% blir långtidsöverlevande, trots en viss restens både mot retinoider och konventionell kemoterapi. Oftast har patienter med APL redan erhållit höga ackumulerade doser av antracycliner i primärbehandlingen och ytterligare antracycliner bör därmed ges restriktivt i recidivsituationen, beroende på risken för myokardskada. Remissionsdurationen i CR 1 har ej bevisad betydelse för val av recidivterapi.

Det har tidigare varit svårt att rekommendera en standardbehandling i recidivsituationen av APL men introduktionen av arseniktrioxid (ATO) har inneburit en klart förbättrad terapeutisk situation. Redan i mitten av 90-talet kom rapporter från Kina att ATO kunde inducera CR vid APL i recidiv (20, 21). Caspase-aktivering och därmed apoptos samt nedreglering av Bcl-2 har diskuterats som bakomliggande mekanismer.

De studier som är genomförda med ATO visar att 80-100% av patienterna går i morfologisk remission på 1-2 ATO-cykler, vilket får anses vara bättre än all annan typ av recidivbehandling vid APL (21, 22, 23, 24, 25, 26). Recidivfri och "overall survival" efter 2 år är omkring 50% respektive 60%.

Molekylärbiologiskt blir drygt 50% av patienterna RT-PCR negativa för t(15;17) efter en ATO cykel och majoriteten av patienter är RT-PCR negativa efter 2 cykler (23, 24). Känsligheten av RT-PCR metoden har avgörande betydelse, i siffrorna ovan är känsligheten ca  $10^{-4}$ . Vid en känslighet på  $10^{-5}$  –  $10^{-6}$  är det en minoritet av patienter som blir negativa på ATO, men efter tillägg av antracyclin till därpå följande ATO cykler konverterar en del patienter till PCR-negativitet även vid den högre känsligheten. Detta kan också ses i enstaka fall efter upprepade ATO-cykler utan kemoterapi. Möjligen talar dessa data för att kemoterapi har ett tilläggsvärde tillsammans med ATO i recidivsituationen (27, 28). Med avsaknad av säkra data förefaller det adekvat att försöka förbättra det molekylära svaret maximalt före autolog eller allogen stamcellstransplantation (SCT). Data talar inte för att ATRA-tillägg till ATO ger ökad remissionsfrekvens (28).

## Biverkningar ATO

ATO är vanligen väl tolererat av patienten. DS (Differentieringssyndrom) med kapillärläckage (lunginfiltrat, dyspné, viktuppgång) ses hos ca 20% av patienterna. Förlängt QT-intervall ses också frekvent varför Ekg, S-K och S-Mg bör följas dagligen. Benmärgsdepression och håravfall förekommer ej.

## SCT

Patienter som uppvisar komplett morfologisk remission på ATO, vare sig den är RT-PCR negativ eller positiv, bör erbjudas autolog eller allogen stamcellstransplantation. Här påverkas dock kvaliteten av den kompletta remissionen valet mellan autolog och allogen SCT (se nedan). För närvarande vet man inte vilken minimal tumörbörda som är godtagbar för ett gott svar efter SCT i andra remission.

## Rekommendation för behandling i första morfologiska och/eller molekylär-biologiska recidiv

2 cykler ATO enligt nedan (Trisenox, Cephalon)

### Induktion

ATO 0,15 mg/kg/dag iv tills normaliserat blastantal i benmärgen (median 33 dagar, maximalt 60 dagar). Benmärgskontroll rekommenderas dag 21, samt därefter 1 gång per vecka.

### Konsolidering (eller andra induktion)

ATO 0,15 mg/kg/dag 5 dagar per vecka i totalt 25 doser (5 veckor) med start 3 veckor efter första ATO-cykeln. Därefter kontroll av benmärg och RT-PCR status.

Parallellt ges i.t. - profylax på vanligt sätt med Metotrexat x 6.

### Om morfologisk CR men RT-PCR positivitet efter 2 cykler ATO

Patienten bedöms vara kandidat för allogen SCT. Konsolidering ges då med ATRA + kemoterapi med efterföljande allogen SCT

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> peroralt från dag 1 till aplasiperiodens slut

Idarubicin 9 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1-2

Ara-C 2000 mg/m<sup>2</sup> var 12:e timme iv 3 timmar dag 1-5

### Om morfologisk CR och RT-PCR negativitet efter 2 cykler ATO

Patienten bedöms vara kandidat för autolog SCT. Konsolidering ges med ATRA + kemoterapi med efterföljande stamcellsskörd.

ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> peroralt från dag 1 till aplasiperiodens slut

Idarubicin 9 mg/m<sup>2</sup> iv dag 1-2

Ara-C 2000 mg/m<sup>2</sup> var 12:e timme iv 3 timmar dag 1-5

Därefter autolog stamcellsskörd och högdosbehandling med stamcellsstöd.

### Om RT-PCR positiv patient blir RT-PCR negativ efter konsolidering med ATRA+ kemoterapi

Patienten förblir ändå kandidat för allogen SCT.

PCR-status efter 2 ATO-kurer avgör alltså val av konsolideringsterapi! Om ingen lämplig donator finns utförs autolog SCT på patient i morfologisk CR även om PCR-positivitet.

<b>Patienter med hög ålder eller annan kontraindikation för SCT</b>	
2 cykler ATO som ovan, d v s induktion 1 och induktion 2/konsolidering 1. Om patienten är i morfologisk remission efter detta ges konsolidering med	
Idarubicin 6 mg/m <sup>2</sup> iv dag 1-5	
ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> peroralt från dag 1-15	
<b>Därefter 2 års underhållsbehandling med ATRA</b> var tredje månad med start 3 veckor efter slut av neutropeni efter konsolideringsbehandling.	
ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> peroralt från dag 1-15	
Purinethol 50 mg/m <sup>2</sup> /dag peroralt med start 2 veckor efter slut av föregående ATRA-cykel tills start av ny ATRA-cykel.	
Metotrexat 15 mg/m <sup>2</sup> peroralt en gång per vecka tillsammans med Purinethol (med start 2 veckor efter föregående ATRA-cykel, tills start av ny ATRA-cykel).	

<b>Dosjustering vid underhållsbehandling</b>	
LPK > 3,5	Fulldos Purinethol och Metotrexat
LPK 2,5 - 3,5	Halv dos Purinethol och Metotrexat
LPK < 2,5	Temporär utsättning
Regelbunden monitorering av ASAT och ALAT. Om över 3 gånger normalvärden alternativt bilirubin mer än 1,5 gånger normalvärde, invänta normalisering och sedan åter start enligt ovan på lägre dos. Om leverpåverkan kvarstår utbyt Purinethol mot Ara-C 10 mg/m <sup>2</sup> x 2 i 10 dagar varje månad.	

## Referenser

- 1 Alcalay M, Orleth A, Sebastiani C, Meani N, Chiaradonna P, Casciari C et al. Common themes in the pathogenesis of acute myeloid leukaemia. *Oncogene* 2001;20:5680-94.
- 2 Lin RJ, Egan DA, Evans RM. Molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Trends Genet* 1999;15:179-84.
- 3 Altucci L, Gronemeyer H. The promise of retinoids to fight against cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:181-93.
- 4 Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of promyelocytic leukaemia. *Blood* 1988;72:567-72.
- 5 Minucci S, Pelicci PG. Retinoid receptors in health and disease: co-regulators and the chromatin connection. *Semin Cell Dev Biol* 1999;10:215-25.
- 6 Pulsoni A, Stazi A, Cotichini R et al. Acute promyelocytic leukaemia: epidemiology and risk factors. A report of the Gimema Italian arc. *J Hematol* 1998;61:327-332.
- 7 Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukaemia. *New Engl J Med* 1994;331:896-903.
- 8 Vogelstein B & Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends in Genetics* 1993;9:138-41.
- 9 Tallman MS, Brenner B, de la Serna J et al. APL coagulopathy workshop, 21 January 2004, London, England. *Leuk Res.* 2005;29:347-351.
- 10 Douer D, Cozen W, Wang F et al. Descriptive epidemiology of acute promyelocytic leukaemia (APL) – report from the Cancer Registry of Los Angeles. *Blood* 1997;90 (Suppl 1): 72a (abstract).
- 11 Dyck JA, Warrel RP Jr, Evans RM, Miller WH Jr. Rapid diagnosis of acute promyelocytic leukaemia by immunohistochemical localization of PML/RAR-alpha protein. *Blood* 1995;86:862-867.
- 12 Villamor N, Costa D, Aymerich M et al. Rapid diagnosis of acute promyelocytic leukaemia by analyzing the immunocytochemical pattern of the PML protein with the monoclonal antibody PG-M3. *Am J Clin Pathol* 2000;114:786-792.
- 13 De Botton S, Chevret S, Sanz M et al. Additional chromosomal abnormalities have no effect on the clinical outcome of patients with acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2000;111:801-806.
- 14 Hernández JM, Martín G, Gutiérrez NC et al. Additional cytogenetic changes do not influence the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline based protocol. A report of the Spanish group PETHEMA. *Haematologica* 2001;86:807-813.
- 15 Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. *Blood* 2005;105:3019-3025.
- 16 Sanz MA, Martín G, Gonzales M et al. Riskadapted treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-43.

- 17 Ades L, Raffoux E, Chevret S, de Botton S et al. Is Ara-C required in the treatment of newly diagnosed APL? Results of a randomized trial (APL 2000). *Blood* 2004;104:115a (abstract).
- 18 Lo Coco F, Avvisati G, et al. Front-line treatment of acute myelocytic leukemia with AIDA induction followed by riskadapted consolidation: results of the AIDA 2000 trial of the Italian GIMEMA group. *Blood* 2004;104:115a
- 19 Lengfelder E, Saussele S, Haferlach T et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: the impact of high-dose AraC. *Blood* 2003;102:142a.
- 20 Chen et al. Use of Arsenic Trioxide in the treatment of APL. Arsenic Trioxide exert dose-dependent dual effects on APL cells. *Blood* 1997; 89:3354.
- 21 Zhang et al. Arsenic Trioxide treated 72 cases of APL. *Clin J hematol* 1996; 17:58.
- 22 Niu et al. Studies on treatment of APL with Arsenic Trioxide: remission induction, follow up and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed APL patients. *Blood* 1999; 94:3315.
- 23 Soignet et al. US multicenter study of Arsenic Trioxide in relapsed APL. *JCO* 2001;19:3852.
- 24 Lazo et al. Use of Arsenic Trioxide in the treatment of APL. *Cancer* 2003; 97:2218.
- 25 Leoni et al. Arsenic Trioxide therapy for relapsed APL: A bridge to transplantation. *Haematologica* 2002; 87:485.
- 26 Au et al. Arsenic Trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed APL. *Ann Oncol* 2003; 14:752.
- 27 Kwong et al. Arsenic Trioxide and idarubicin-induced remissions in relaps of APL. *Am J Hematol* 2001; 66:274.
- 28 Raffoux et al. Combined treatment with Arsenic Trioxide and ATRA in patients with relapsed APL. *JCO* 2003; 21:2326.

