

UŽITÍ ALL-TRANS-RETINOVÉ KYSELINY U AKUTNÍ PROMYELOCYTÁRNÍ LEUKEMIE – VÍCE NEŽ ÚSPĚŠNÝ MODEL CÍLENÉ LÉČBY V HEMATOONKOLOGII

Tomáš Szotkowski¹, Edgar Faber¹, Jan Starý², Jaromír Hubáček¹, Romana Szotkowská¹, Milena Holzerová¹, Marie Jarošová¹, Karel Indrák¹

¹Hemato-onkologická klinika FN Olomouc

²Klinika dětské hematologie a onkologie FN Motol, Praha

Akutní promyelocytární leukemie (APL) patří k méně častým subtypům akutní myeloidní leukemie. Přesto jde o velmi významnou jednotku, protože je to jedno z prvních maligních onemocnění, u kterého bylo použito tzv. cílené léčby a zatím jediná akutní myeloidní leukemie se skutečně příznivou prognózou. All-trans-retinová kyselina (ATRA) způsobila před 20 lety doslova revoluci v léčbě tohoto onemocnění. Zatímco dříve velká většina nemocných umírala brzy po stanovení diagnózy, většinou na následky intrakraniálního krvácení, po zavedení ATRA do terapie lze docílit dlouhodobé remise a snad i vyléčit 70–80 % nemocných.

Klíčová slova: akutní promyelocytární leukemie, all-trans-retinová kyselina, cílená léčba.

USE OF ALL-TRANS-RETINOIC ACID IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA – MORE THAN SUCCESSFUL MODEL OF TARGETED TREATMENT IN HEMATOONCOLOGY

Acute promyelocytic leukemia (APL) belongs to less frequent subtypes of acute myeloid leukemia. However, APL is a very important entity being one of the first malignant diseases treated by targeted therapy and the only one acute myeloid leukemia with a really favorable prognosis. All-trans-retinoic acid (ATRA) caused a real revolution in APL treatment 20 years ago. A vast majority of patients died from intracranial bleeding shortly after diagnosis before the inclusion of ATRA in front-line treatment. Nowadays, it is possible to achieve a long-term remission and perhaps to completely cure 70–80 % of patients.

Key words: acute promyelocytic leukemia, all-trans-retinoic acid, targeted treatment.

Onkologie, 2008; 2(3): 145–149

Úvod

Akutní promyelocytární leukemie je nádorové onemocnění, jehož podkladem je klonální expanze patologických krvetvorných buněk, jejichž maturace se zastavila na úrovni promyelocytu. Patří k méně často se vyskytujícím subtypům akutní myeloidní leukemie (AML). APL tvoří přibližně 7–15 % případů onemocnění akutní myeloidní leukemií u dospělých nemocných. Vyšší výskyt je popisován ve Středomoří, v některých oblastech Číny a u hispánské populace žijící v USA, Střední a Jižní Americe. Postihuje stejně často muže i ženy, nejčastěji ve středním věku (medián je kolem 45 let). Světová zdravotnická organizace (WHO) zařadila akutní promyelocytární leukemii ve své klasifikaci nádorových onemocnění do skupiny akutních myeloidních leukemií s rekurentní cytogenetickou translokací. Podle dříve platné francouzsko-americko-britské (FAB) klasifikace byla choroba označována jako AML M3.

Historie

Termín akutní promyelocytární leukemie poprvé použil Hillestad v roce 1957 při popisu tří nemocných s fulminantně probíhající hemoblastózou charakterizovanou přítomností patologických promyelocytů

v periferní krvi a závažnou hemoragickou diatézou s fatálním koncem (1).

Po dlouhou dobu šlo o jeden z prognosticky nejhorších subtypů akutní leukemie, často smrtelně zakončený intracerebrálním krvácením velmi krátce po stanovení diagnózy. Zařazení daunorubicinu do léčby sice přineslo poměrně vysoké procento kompletních remisí, ale většina nemocných brzy relabovala (2). V roce 1977 byla poprvé popsána nejčastější specifická genetická změna vyvolávající APL – reciproká translokace mezi chromozomy 15 a 17 (3). V 80. letech 20. století byly objeveny účinky retinoidů na buňky APL, nejprve in vitro (4) a posléze byly úspěšně aplikovány do klinické praxe čínskými lékaři (5). Šlo o skutečnou revoluci v léčbě tohoto onemocnění, která zvrátila jeho do té doby velmi nepříznivou prognózu a učinila z APL chorobu vyléčitelnou u 70–80 % nemocných. Následně byla popsána vysoká účinnost i u dalších léků – oxidu arsenitého (As_2O_3) a gentuzumab ozogamicinu.

Etiologie a patogeneze

Vznik a vývoj onemocnění je u 95–98 % nemocných úzce spjat s genetickou abnormitou – t(15; 17) (q22; q21) – translokací genu pro receptor kyseliny alfa-retinové (RAR α – Retinoic Acid Receptor Alpha)

z chromozomu 17 na chromozom 15, do oblasti genu označovaného PML (ProMyelocytic Leukemia). Touto translokací vzniká na chromozomu 15 leukemický fúzní gen PML/RAR α (obrázky 1, 2).

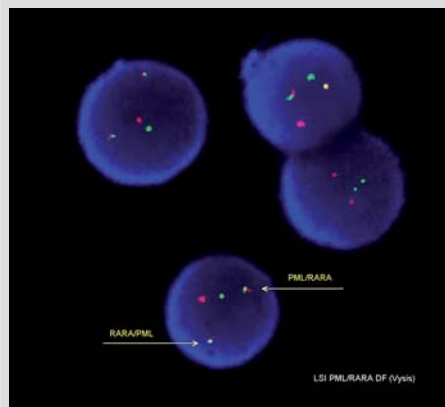
Výjimečně dochází ke vzniku tzv. variantních translokací a fúzních genů – t(11; 17) (q23; q21) – PLZF/RAR α (Promyelocytic Leukemia Zinc Finger), t(11; 17) (q13; q21) – NuMA/RAR α (Nuclear Mitotic Apparatus protein), t(5; 17) (q35; q21) – NPM/RAR α (NucleoPhosMin), t(17; 17) (q21.1; q21.2) – STAT5b/RAR α (Signal Transducer and Activator of Transcription 5b) a recentně byl popsán fúzní gen PRKAR1A/RAR α – t(17; 17) (q 22;q21) (6, 7).

Všechny zmíněné genetické změny vedou zjednodušeně řečeno ke změně struktury recepto-

Obrázek 1. Reciproká translokace mezi chromozomy 15 a 17



Obrázek 2. Fúzní gen PML/RAR α – fluorescenční in situ hybridizace (FISH)



ru pro kyselinu retinovou a v konečném důsledku k zástavě vyžrávání postižené buňky na úrovni promyelocytu.

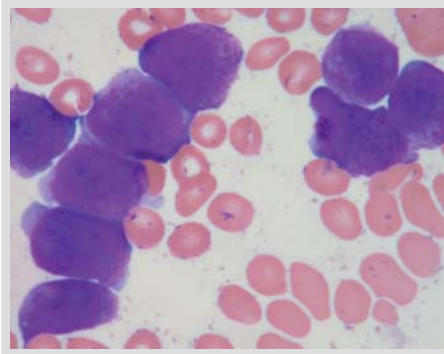
Za normálních okolností reguluje komplex genu RAR α transkripci některých úseků DNA, které se podílejí na regulaci diferenciace buněk. Gen RAR α je blokován korepresorovými molekulami a tvoří komplex s histon-deacetylázou. Malé množství kyseliny retinové, přítomné u zdravých lidí, způsobuje disociaci tohoto komplexu a umožňuje diferenciaci buněk. Nedokáže však disociovat tento komplex v přítomnosti fúzního genu PML/RAR α . Tímto je vysvětlována blokáda diferenciace nádorových buněk na úrovni promyelocytů. Až vysoká hladina kyseliny retinové při podávání ATRA v terapeutických (farmakologických) dávkách vede k disociaci tohoto blokujícího komplexu (8). Tento efekt je dokumentován kromě nejčastější formy APL s fúzním genem PML/RAR α také u variantních forem NuMA/RAR α , NPM/RAR α a PRKAR1A/RAR α . U zbylých 2 variantních fúzních genů k diferenciaci vlivem ATRA zřejmě nedochází, byť výsledky klinických pozorování nejsou zcela jednoznačné.

Gen PML má regulační funkce tumorsupresorového a proapoptotického charakteru. Narušení těchto regulačních funkcí vznikem fúzního genu PML/RAR α vede zřejmě k prodloužení životnosti a zvýšené proliferaci leukemických promyelocytů.

Klinický obraz

Nejčastějším příznakem onemocnění je krvácení. Může jít o krvácivé projevy v jakékoliv lokalizaci, nejčastěji kožní a slizniční. V nejzávažnějších případech dochází ke krvácení do centrálního nervového systému (CNS), které často končí smrtí nemocného. Příčinou krvácení je jak trombocytopenie, tak především koagulopatie. Koagulopatie je způsobená konsumpcí koagulačních faktorů z masivního vyplavování prokoagulačních působků z leukemických buněk a také excesivní fibrinolýzou (9, 10). Při stanovení diagnózy APL je porucha koagulace přítomna

Obrázek 3. Leukemické promyelocyty APL



téměř u všech nemocných, ať už ve formě klinicky manifestní, či pouze laboratorní, asymptomatické. Ke krvácení do CNS dochází většinou velmi krátce po stanovení diagnózy, během několika dnů, někdy je dokonce nemoc rozpoznána až při vyšetření nemocného s intracerebrální hemoragií.

Kromě krvácivých projevů se nemoc může manifestovat infekcí v důsledku neutropenie, případně anemickým syndromem.

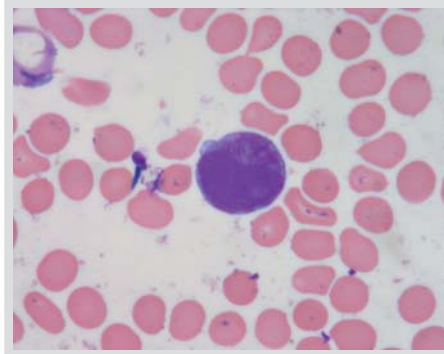
Laboratorní nález

V krevním obraze nacházíme typicky pancytopenii. Případná leukocytóza, která je na rozdíl od ostatních forem AML poměrně málo častá (při diagnóze ji nalézáme jen u cca 20 % nemocných s APL) patří spolu s těžkou trombocytopenií k rizikovým faktorům krvácení do CNS. Leukemické promyelocyty se vždy nemusí vyplavovat do periferní krve. V takových případech diagnózu stanovíme až na základě vyšetření kostní dřeně, která je však nezřídka hypocelulární a špatně aspirovatelná.

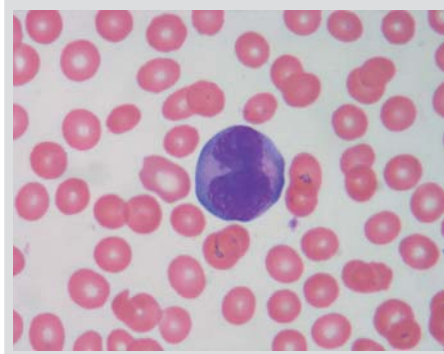
Prakticky u všech nemocných je přítomna koagulopatie – zejména snížená hladina fibrinogenu, často prodloužení protrombinového a tromboplastinového času. I když porucha koagulace není pro APL specifická, měli bychom vždy u nemocného s koagulopatií a abnormitami v krevním obraze budícími podezření na akutní leukemii tuto diagnózu zvažovat.

Podle morfologie nádorových elementů rozeznáváme dvě formy onemocnění – častější (cca 90 %) hypergranulární variantu, s typickou infiltrací kostní dřeně velkými buňkami s cytoplazmou naplněnou tmavými granulemi, překrývajících jádro (obrázek 3); často nalézáme buňky s četnými Auerovými tyčemi, které jsou někdy uspořádány do podoby snopců – tzv. faggot cells (obrázek 4). Druhou, vzácnější morfologickou formou je mikrogulární neboli variantní forma (M3v dle FAB), jejíž nádorové buňky jsou charakteristické zřetelně rozštěpeným až bilobárním jádrem a jemnou granulací v cytoplasmě (obrázek 5). Variantní forma nemoci je většinou provázena leukocytózou.

Obrázek 4. „Faggot cell“



Obrázek 5. Leukemický promyelocyt variantní formy APL (M3v)



Imunologické vyšetření povrchových antigenů prokazuje na leukemických buňkách expresi myeloidních markerů (MPO, CD13, CD33, CDw65) spolu s negativitou HLA-DR. Tento nález však není specifický a pro stanovení diagnózy má pouze pomocný význam (11).

Vyšetřením, které jednoznačně potvrzuje diagnózu, je identifikace typické reciproké translokace, resp. přítomnost fúzního genu metodami cytogenetiky, zejména fluorescenční in situ hybridizace (FISH) a molekulární genetiky – polymerázové řetězové reakce (PCR). Tyto metody umožňují nejen včasné a přesné potvrzení diagnózy, ale také monitorování léčebné odpovědi a případné reziduální choroby.

Diferenciální diagnóza

V diferenciální diagnostice je třeba odlišit tuto nemoc od ostatních typů akutních myeloidních leukemií, myelodysplastického syndromu, případně aplastické anémie. Pro APL silně svědčí kombinace pancytopenie a koagulopatie.

Je nutné zdůraznit důležitost včasného stanovení diagnózy či alespoň podezření na ni, protože již to je indikací k nasazení specifické léčby. Zde jsou dosud značné rezervy. Kritickou roli by v tomto procesu měl sehrát zkušený hematolog nebo alespoň hematologický laborant prvního kontaktu. Při vyslovení podezření na APL je nezbytné okamžité konzultovat nejbližší centrum intenzivní hematologické péče zabývající se léčbou akutních leukemií.

Prognostické faktory

Leukocytóza

K nejvýznamnějším rizikovým faktorům APL patří leukocytóza přítomná při stanovení diagnózy. Nemocní se zvýšeným počtem leukocytů mají významně vyšší riziko závažných krvácivých komplikací a tím i časného úmrtí během indukční léčby.

Význam leukocytózy z hlediska rizika relapsu onemocnění není zcela jasný, výsledky pozorování větších souborů nemocných nejsou jednotné. Převažuje názor, že nemocní s iniciální leukocytózou mají vyšší riziko relapsu onemocnění. Některé práce proto rozdělují nemocné do 3 prognostických skupin a stratifikují léčbu podle stupně rizika relapsu. První skupina – nemocní s vysokým rizikem – je charakterizována iniciálními počty leukocytů nad $10 \times 10^9/l$, skupina nemocných se středním rizikem pak počtem leukocytů do $10 \times 10^9/l$ (včetně) a trombocyty do $40 \times 10^9/l$, do skupiny s nízkým rizikem jsou řazeni nemocní s počty leukocytů do $10 \times 10^9/l$ a počtem trombocytů nad $40 \times 10^9/l$ (12).

Věk

I když je medián věku nemocných s APL minimálně o 20 let nižší než u celé skupiny nemocných s AML a nejde tedy o onemocnění typické pro starší lidi, je i zde vyšší věk spojen s horší prognózou z důvodu vyššího rizika časného úmrtí na krvácení. Recentní práce španělských autorů identifikovala v multivariální analýze věk nad 60 let jako významný rizikový faktor pro časný úmrtí na infekci (společně s mužským pohlavím a přítomností febrilií při stanovení diagnózy) (13). Starší nemocní mají také nepochybně vyšší riziko úmrtí v remisi onemocnění v důsledku komplikací chemoterapie při celkově horší toleranci léčby (14).

Cytogenetika, molekulární genetika, exprese znaků na povrchu nádorové buňky

Význam přídatných chromozomových změn u APL není jasný, nicméně se podle dosavadních pozorování jeví ve vztahu k prognóze nemocného jako zanedbatelný.

Jednotlivé isoformy PML/RAR α (bcr 1, 2, 3) zřejmě také nemají prognostický význam.

S horší prognózou nemocných je podle některých prací spojována přítomnost mutace FLT3/ITD či exprese znaků CD2, CD34 a CD56 na povrchu leukemických buněk.

Sekundární APL

Je zajímavé, že APL vzniká po chemoterapii či radioterapii pro jiné nádorové onemocnění nemá rozdíl od ostatních sekundárních akutních leukemií

horší prognózu. Výsledky léčby těchto nemocných jsou stejné jako u primárních forem (15).

Přítomnost minimální reziduální nemoci (MRD)

Pozitivita PCR vyšetření na přítomnost PML/RAR α po ukončení konsolidační terapie je nezávislým prognostickým faktorem asociovaným s relapsem onemocnění. Podobně nově zjištěná pozitivita PCR u nemocného, který byl po léčbě v molekulárně-genetické remisi (tedy molekulární relaps), je prakticky ve všech případech následována hematologickým relapsem choroby. Obě dvě situace jsou indikací k intenzivní terapii.

Léčba

Koncem 80. let 20. století se APL stala nejlépe léčitelným onemocněním ve skupině akutních leukemií dospělých. Umožnil to objev diferenciálních účinků léčebných dávek ATRA, jak bylo uvedeno v části Etiologie a patogeneze. Leukemické promyelocyty vlivem ATRA vyzrávají a podléhají apoptóze. Výjimkou jsou buňky nesoucí fúzní geny PLZF/RAR α a STAT5b/RAR α , které jsou k účinkům tohoto léku rezistentní, byť u prvně jmenovaného subtypu nejsou literární data zcela jednotná (viz závěr kapitoly).

ATRA také rychle upravuje iniciálně přítomnou koagulopatii, čímž zejména při včasném nasazení výrazně redukuje riziko život ohrožujícího krvácení.

Tento lék dokáže sám o sobě navodit kompletní remisi promyelocytární leukemie, pokud však není kombinován s cytostatiky, choroba záhy, během několika měsíců, relabuje (16). Zlatým standardem léčby APL je proto kombinace ATRA s antracykliny, nejčastěji s idarubicinem. Indukční léčba obvykle obsahuje tyto dva léky, přičemž ATRA je podávána až do dosažení hematologické remise (délka terapie někdy dosahuje i tří měsíců). Základem konsolidační terapie jsou antracykliny, buď samotné, nebo v kombinaci s jinými cytostatiky či ATRA.

Role cytosinarabosidu, který je jinak základním lékem u ostatních forem akutní myeloidní leukemie, není v léčbě APL zcela dořešena. Srovnání výsledků léčby podle různých protokolů naznačuje, že přinejmenším u nemocných s nízkým rizikem relapsu je možné tento lék vynechat bez zhoršení léčebných výsledků (17).

U nemocných dosahujících po ukončení konsolidace kompletní molekulární remisi pak následuje dva roky trvající udržovací terapie, obsahující intermitentní (vzhledem k riziku rozvoje rezistence při kontinuálním) podávání ATRA, příp. v kombinaci s perorální chemoterapií (12, 18, 19). Dva často používané protokoly léčby jsou uvedeny v tabulkách. Jen malá část nemocných (do 10 %) má po ukončení konsolidační chemoterapie detekovatelnou minimální reziduální nemoc a je indikována k intenzivní léčbě včetně transplantace krevetvorných buněk.

Nádorové buňky nemocných s variantním fúzním genem PLZF/RAR α nejsou podle většiny literárních zdrojů citlivé na diferenciální působení ATRA ani oxidu arsenitého, prognóza onemocnění je pak výrazně horší. Nicméně některá kazuistická sdělení referují o úspěšné léčbě pomocí vyššího či delšího dávkování ATRA nebo kombinaci s granulocyty stimulujičím faktorem (G-CSF) i u těchto nemocných (20, 21).

Velmi důležitá, zejména na začátku léčby, je intenzivní podpůrná péče. Kromě včasného nasazení ATRA bráníme vzniku a rozvoji závažných hemoragických komplikací pečlivou korekcí případné koagulopatie a udržováním dostatečné hladiny trombocytů. Hladina fibrinogenu by měla být udržována nad 1,5 g/l, počty trombocytů nad $50 \times 10^9/l$, v případě přetrvávající přítomnosti krvácivých projevů nad $70\text{--}100 \times 10^9/l$ – tyto hladiny je podle zkušeností autorů nutné udržet minimálně po dobu prvních 10 dnů indukce či do plné úpravy poruch koagulace. Význam podávání heparinu v prevenci rozvoje DIC byl v minulosti spíše přeceňován, stejně tak nebyl v randomizovaných studiích prokázán přínos paušálního podávání antifibrinolytik. Na druhé straně, po zvládnutí iniciální poruchy koagulace a ústupu trombopenie lze pozorovat u nemocných zvýšenou tendenci k trombózám.

Nežádoucí účinky léčby

K poměrně častým a běžným komplikacím léčby ATRA patří horečky, bolesti hlavy, bolesti svalů a kostí, postižení sliznic (suchost) a elevace jaterních a renálních funkcí.

Závažnou až život ohrožující komplikací léčby je tzv. diferenciální syndrom (dříve ATRA syndrom, event. RAS = retinoic acid syndrome), projevující se horečkou, dušností, intersticiálními plicními infiltrá-

Tabulka 1. Protokol léčby APL dle GIMEMA/EORTC 06952

Indukce:	ATRA 45 mg/m ² denně rozděleno do 2 dávek, do dosažení hematologické remise + idarubicin 12 mg/m ² dny 2., 4., 6., 8.
1. konsolidace	cytosinarabosid 1 g/m ² 1xD + idarubicin 5 mg/m ² 1xD (4 dny)
2. konsolidace	mitoxantron 10 mg/m ² 1xD + etoposid 100 mg/m ² 1xD (5 dnů)
3. konsolidace	cytosinarabosid 150 mg/m ² á 8 hod s. c. 5 dnů + idarubicin 12 mg/m ² 1xD 1. den + thioguanin 70 mg/m ² 3xD (5 dnů)
Udržovací terapie	2 roky ATRA (15 dnů á 3 měsíce) +/- MTX +/- 6MP

ty, nárůstem hmotnosti a edémy; v těžkých případech také renálním, hepatálním či multiorgánovým selháním vedoucím někdy až ke smrti nemocného (22). Diferenciační syndrom se vyskytuje častěji u nemocných s vyššími vstupními počty leukocytů. Jeho patogenese není zcela objasněna. Je zřejmě způsoben vyplavováním vyhrávajících granulocytů do periferní krve spolu se zvýšenou expresí adhezivních molekul na těchto buňkách a cévních endoteliích. V důsledku toho dochází k interakcím leukocytů s endoteliem, porušení cévní permeability, průniku leukocytů do tkání a jejich následnému poškození. Současně se z nádorových buněk uvolňují vazomotorické cytokiny, které přispívají k rozvoji „capillary leak“ syndromu. Léčba spočívá v podání dexametazonu (10 mg až 12 hodin) co nejdříve po objevení se známek RAS, v těžkých případech i s přechodným vysazením ATRA. Při projevech orgánového selhávání je samozřejmě indikována náležitá intenzivní podpůrná léčba. Pozitivní role profylaktické aplikace kortikosteroidů nebyla zatím studiemi jednoznačně prokázána (14, 23).

Diferenciační syndrom (nebo obdobná forma DS) byl pozorován i u nemocných léčených oxidem arsenitým, nejde tedy o specifický nežádoucí účinek all-trans-retinové kyseliny.

Léčba relabující a rezistentní APL

I přes výborné výsledky kombinované terapie s podáním ATRA dochází asi u 20 % nemocných k relapsu onemocnění. Hematologickému relapsu onemocnění vždy předchází relaps molekulární, proto monitorování reziduální nemoci pomocí PCR má u tohoto onemocnění velký význam. Přístup k relapsu není zatím zcela jednotný. U většiny nemocných lze dosáhnout další remise kombinací ATRA a intenzivní chemoterapie, případně remisi konsolidovat autologní transplantací krvetvorných buněk.

K léčbě molekulárního relapsu je také možné podat gentuzumab ozogamycin (monoklonální protilátka antiCD33 kombinovanou s cytotoxickým calicheamycinem – Mylotarg®) (24).

V případech rezistentního a relabujícího onemocnění je indikována léčba oxidem arsenitým (As_2O_3 – lék Trisenox®). Tato po mnoha desetiletích znovu „objevená“ látka umožňuje jednak diferenciaci

leukemických promyelocytů degradací fúzního proteinu PML/RAR α , jednak indukuje jejich apoptózu. Oxid arsenitý je v kombinaci s ATRA v poslední době experimentálně zařazován některými centry do studijních protokolů u nepředléčených nově diagnostikovaných nemocných. Smyslem této kombinace je redukovat toxicitu léčby (zejména pozdní nežádoucí účinky chemoterapie – sekundární akutní leukemie, myelodysplastický syndrom) při zachování její efektivity (25). Účinnost této terapie je i bez použití cytostatik podle dostupných informací plně srovnatelná se standardní kombinovanou léčbou ATRA + chemoterapie.

Stratifikace léčby podle rizikových faktorů

Pokud bereme v úvahu standardní léčebné protokoly, zcela zásadní okolností pro další volbu léčebného přístupu je výsledek hodnocení molekulárně-genetického vyšetření na přítomnost reziduálních buněk APL po ukončení konsolidační terapie. Nedosažení PCR negativity je, jak je již zmiňováno v odstavci o prognostických faktorech, indikací k intenzifikaci léčby a podle možností (a dostupnosti dárce) také k provedení transplantace krvetvorných buněk. Tato situace je však poměrně vzácná, velká většina nemocných (přes 90 %) dosáhne po skončení konsolidační chemoterapie molekulárně-genetickou remisi a pokračuje pak udržovací terapií.

Některé léčebné protokoly modifikují léčbu nemocných podle iniciálního počtu leukocytů. Například protokol LPA 99 španělské skupiny PETHEMA nemocným s počtem leukocytů při diagnóze nad $10 \times 10^9/l$ přidává do konsolidační chemoterapie ATRA (tabulka 2), konsolidace podle protokolu APL 2000 Trial francouzsko-belgicko-švýcarské skupiny u těchto nemocných obsahuje vyšší dávky cytosinarabinosidu a také intratékální profylaktické aplikace cytostatik.

Akutní promyelocytární leukemie v dětském věku

APL má u dětí stejné zastoupení mezi AML jako je tomu u dospělých. Děti mají vyšší výskyt leukocytózy nad $10 \times 10^9/l$ i variantní M3v formy APL (30 %), než je tomu u dospělých. Předškolní děti mají vyšší

výskyt relapsů než děti starší (26). Tyto skutečnosti jsou příčinou, že výsledky léčby APL u dětí nejsou lepší než u dospělých. I u dětí zařazení all-trans-retinové kyseliny do léčebných schémat znamenalo významné zlepšení výsledků. Kompletní remise je dosahována u více než 90 % pacientů, event-free survival je 75 % a celkové přežití 80–90 %. Relaps postihuje 10–15 % dětí. ATRA u dětí častěji vyvolává bolest hlavy a pseudotumor cerebri, což se odráží v nižší doporučené denní dávce léku 25 mg/m² ve srovnání s dospělými pacienty. Italské a španělské protokoly kombinují ATRA s antracykliny ve vysokých kumulativních dávkách a udržovací léčbou merkaptopurinem a metotrexátem (27, 28). Německá škola používá vyšší dávky AraC a méně antracyklinů, v udržovací léčbě pak thioguanin (29). Nevýhodou vyšší kumulativní dávky antracyklinů je u dětí větší riziko kardiotoxicity než je tomu u dospělých. Německé protokoly léčí děti s APL relativně velmi intenzivní léčbou s rizikem akutních toxických komplikací. Vzhledem k tomu jsou studie kombinující all-trans-retinovou kyselinu s oxidem arsenitým a gentuzumab ozogamycinem očekávány pediatrií s velkým zájmem.

Závěr

APL se stala díky objevu diferenciálních účinků all-trans-retinové kyseliny před 20 lety nemocí s poměrně dobrou prognózou. Lze navodit dlouhodobou remisi a snad i vyléčit kolem 70–80 % nemocných, tedy výrazně více než ostatních akutních leukemií u dospělých pacientů. Nicméně nadále zůstává jedním z urgentních stavů v oboru, výsledek léčby je do značné míry ovlivněn včasností stanovení diagnózy a zahájení terapie. Při podezření na tuto nemoc je nutné co nejdříve verifikovat diagnózu genetickým vyšetřením, bez vyčkávání na výsledky genetiky současně zahájit podávání ATRA a intenzivní podpůrnou léčbu, aby bylo riziko krvácení do CNS redukováno na minimum.

Velkým příslibem a zároveň výzvou k dalšímu zlepšení léčebných výsledků u našich nemocných jsou výsledky recentních studií přidávajících k terapii i nepředléčených nemocných oxidem arsenitým s cílem zvýšit efektivitu léčby u vysoce rizikových nemocných a naopak snížit dávky cytostatik, a tím i riziko vzniku sekundárních malignit a dalších nežádoucích účinků u nemocných s nízkým stupněm rizika.

Práce byla připravena s přispěním grantové podpory IGA MZ ČR NR/9481–3 a výzkumného záměru MŠMT ČR 6198959205.

MUDr. Tomáš Szotkowski

Hemato-onkologická klinika FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: tszotkowski@seznam.cz

Tabulka 2. Protokol léčby APL dle PETHEMA LPA 99

Indukce	ATRA 45 mg/m ² denně rozděleno do 2 dávek, do dosažení hematologické remise + idarubicin 12 mg/m ² dny 2., 4., 6., 8.
1. konsolidace	low risk: idarubicin 5 mg/m ² 1xD (4 dny) intermediate + high risk: idarubicin 7 mg/m ² 1xD (4 dny) + ATRA 45 mg/m ² 15 dnů
2. konsolidace	low risk: mitoxantron 10 mg/m ² 1xD (5 dnů) intermediate + high risk: mitoxantron 10 mg/m ² 1xD (5 dnů) + ATRA 45 mg/m ² 15 dnů
3. konsolidace	low risk: idarubicin 12 mg/m ² (1 den) intermediate + high risk: idarubicin 12 mg/m ² (2 dny) + ATRA 45 mg/m ² 15 dnů
Udržovací terapie	2 roky ATRA (15 dnů až 3 měsíce) + MTX + 6MP

Literatura

1. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159: 189–194.
2. Bernard J, Weil M, Boiron M et al. Acute Promyelocytic Leukemia: Results of Treatment by Daunorubicin. *Blood* 1973; 41: 489–496.
3. Rowley JD, Golomb H, Dougherty C. 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet* 1977; 1: 549–550.
4. Breitman TR, Selonick SE, Collins SJ. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 2936–2940.
5. Huang ME, Ye YC, Chen SR et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567–572.
6. Mistry AR, Pedersen EW, Solomon E. The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukemia: implications for the clinical management of the disease. *Blood Reviews* 2003; 17: 71–97.
7. Catalano A, Dawson MA, Somana K. The PRKAR1A gene is fused to RARA in a new variant acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2007; 110: 4073–4076.
8. Žák P. Akutní promyelocytární leukemie. *Postgrad Med* 2007; 9: 299–303.
9. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The Impact of All-trans-Retinoic Acid on the Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 1998; 91: 3093–3102.
10. Falanga A, Rickles FR. Management of Thrombohemorrhagic Syndromes (THS) in Hematologic Malignancies. *Hematology* 2007: 165–171.
11. Faber E. Akutní promyelocytární leukemie. v Mayer J, Starý J et al. *Leukemie*. Praha, Grada Publishing 2002: 266–268.
12. Sanz M, Martín G, Gonzales M et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004; 103: 1237–1243.
13. de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008; 111: 3395–3402.
14. Lengfelder E, Saussele S, Weisser A et al. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 261–274.
15. Beaumont M, Sanz M, Carli PM. Therapy-Related Acute Promyelocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2123–2137.
16. Frankel SR, Eardley A, Heller G. All-trans Retinoic Acid for Acute Promyelocytic Leukemia: Results of the New York Study. *Ann Int Med* 1994; 120: 278–286.
17. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G 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: 1247–1253.
18. Avvisati G, Lo Coco F, Diverio D et al. AIDA (All-trans Retinoic Acid + Idarubicin) in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996; 88: 1390–1398.
19. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Practise Points, Consensus, and Controversial Issues in the Management of Patients with Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *The Oncologist* 2005; 10: 806–814.
20. Cassinat B, Guillemot I, Molucon-Chabrot C et al. Favourable outcome in an APL patient with PLZF/RARalpha fusion gene: quantitative real-time RT-PCR confirms molecular response. *Haematologica* 2006; 91: e158–e159.
21. Culligan DJ, Stevenson D, Chee YL et al. Acute promyelocytic leukemia with t(11; 17) (q23; q12–21) and a good response to prolonged ATRA and combination chemotherapy. *Br J Haematol* 1998; 100: 328–330.
22. Cetkovský P. Komplikace spojené s výskytem a terapií akutní promyelocytární leukemie. In Cetkovský P et al. *Intenzivní péče v hematologii*. Praha, Galén 2004: 463–467.
23. Patatanian E, Thompson DF. Retinoic acid syndrome: a review. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 331–338.
24. Lo Coco F, Cimino G, Breccia M et al. Gentuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 1995–1999.
25. Sanz M, Fenaux P, Lo Coco F. Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. *Haematologica* 2005; 90: 1231–1235.
26. De Botton S, Coiteux V, Chevret S et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1404–1412.
27. Ortega J, Madero L, Martín G et al. Treatment with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7632–7640.
28. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood* 2005; 106: 447–453.
29. Mann G, Reinhardt D, Ritter J et al. Treatment with all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia reduces early deaths in children. *Ann Hematol* 2001; 80: 417–422.