

Az akut promyelocytás leukémia (APL) legújabb kezelési irányelvei az Európai LeukemiaNet legutóbbi ajánlásaival kiegészítve

Alizadeh Hussain^{1,@}, Illés Árpád²

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,

I. számú Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Pécs

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,

II. számú Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, Debrecen

Az akut promyelocytás leukémia (APL) ritka, de jól gyógyítható leukémiatípus. Az APL-es betegek gondozását centralizáltan, az APL kezelésében jártas kórházakban kell végezni, ahol elérhető hematológiai intenzív ellátás. Az APL terápiája az elmúlt két évtizedben rohamosan fejlődött az igen aktív hatású gyógyszerek, a tretinoin és az arzén-trioxid bevezetésével. Immáron a hagyományos citotoxikus kemoterápia alkalmazása nélkül kezelhető a betegség. A legújabb klinikai irányelvek többféle kezelési stratégiát tartalmaznak, ezek egy része továbbra is alkalmazza a citotoxikus kemoterápiát. Ily módon számos kezelési lehetőség áll a gyakorló hematológus rendelkezésére, amikor egy új APL-es beteg ellátását tervezi. Az elmúlt három évtized multicentrikus vizsgálatai igazolták az ATRA + kemoterápia, majd később a kemoterápiával vagy anélkül adott ATRA + ATO alkalmazásának hatékonyságát. Az APL optimális kezeléséhez azonban a diagnózis korai felállítása, az agresszív szupportív beavatkozások bevezetése, a kezeléssel összefüggő szövődmények megfelelő rendezése és a mérhető reziduális betegség (az MRD) monitorozása is hozzátartozik. A szerzők az akut promyelocytás leukémia legújabb kezelési irányelveit foglalják össze.

Kulcsszavak: promyelocytás, leukémia, kezelés

An update on management of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) including the latest European LeukemiaNet guidelines

Acute promyelocytic leukemia (APL) is an uncommon but highly curable leukemia. Treatment of APL patients should be centralised in hospitals with proven experience in APL treatment and haematological intensive care. The treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) has evolved rapidly in the past two decades after the introduction of highly active drugs, including tretinoin (all-trans-retinoic acid) and arsenic trioxide. It is now possible to treat this disease without the use of traditional cytotoxic chemotherapy. Today's clinical guidelines include multiple regimens, some of which continue to use cytotoxic chemotherapy. This leaves the practicing oncologist with multiple treatment options when faced with a new case of APL. Multicenter studies over the past three decades have demonstrated the efficacy of ATRA plus chemotherapy and, subsequently, of ATRA plus ATO, with or without chemotherapy. However, the optimal management of APL also requires early diagnosis, institution of aggressive supportive measures, appropriate management of treatment-related complications and monitoring of measurable residual disease (MRD). The authors summarize the updated guidelines in the management of acute promyelocytic leukemia.

Keywords: promyelocytic, leukemia, management

(Beérkezett: 2020. november 22.; elfogadva: 2021. március 1.)

@ *Levelezési cím:* Dr. Alizadeh Hussain, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. számú Belgyógyászati Klinika, Hematológiai Tanszék, 7624 Pécs, Ifjúság út 13.; E-mail: alizadeh.hussain@pte.hu, Tel.: +36-72-536-000

Rövidítések

APL – Acute promyelocytic leukemia; ELN – European LeukemiaNet; MRD – Minimal Residual Disease; ATRA – all-trans-retinoic acid; ATO – Arsenic trioxide; GO – Gemtuzumab ozogamicin; RT-PCR – Reverse transcriptase polymerase chain reaction; RQ-PCR – Real-time quantitative polymerase chain reaction; FISH – Fluorescence in situ hybridization; RT-QLAMP – Reverse transcription-quenching loop-mediated isothermal amplification

Bevezetés

Az akut promyelocytás leukémia (APL) ritka, de jól gyógyítható leukémiatípus. Az APL-es betegek gondozását centralizáltan, az APL kezelésében jártas kórházakban kell végezni, ahol elérhető hematológiai intenzív ellátás. Az akut promyelocytás leukémia (APL) terápiája az elmúlt két évtizedben rohamosan fejlődött az igen aktív hatású gyógyszerek, a tretinoin (csupa-transz-retinsav) és az arzén-trioxid bevezetésével. Immáron a hagyományos citotoxikus kemoterápia alkalmazása nélkül kezelhető a betegség. A legújabb klinikai irányelvek többféle kezelési stratégiát tartalmaznak, ezek egy része továbbra is alkalmazza a citotoxikus kemoterápiát. Ily módon számos kezelési lehetőség áll a gyakorló onkológus rendelkezésére, amikor egy új APL-es beteg ellátását tervezi. Az antraciklinek közé tartozó daunorubicin 1973-as kezdeti terápiás sikere után [1] a csupa-transz-retinsav (ATRA, tretinoin) 1988-ban [2], majd az arzén-trioxid (ATO) 1996-ban [3] való bevezetése forradalmasította az APL kezelését, javította a kimenetelét. Az ATRA számos olyan indukciós és konszolidációs kezelési sémába beépült, amelyek hagyományos citotoxikus kemoterápiát is tartalmaznak. Hatásukra mind a korai, mind a késői kimenetel jelentősen javult. Robbanásszerűen fejlődtek a kezelési sémák az elmúlt két évtizedben az arzén-trioxid (ATO) bevezetésével. A készítmény kikövezte az utat azokhoz a modern kezelési sémákhoz, amelyekben a hagyományos citotoxikus kemoterápiát kiváltotta az ATRA és az ATO kombinációja. Az elmúlt három évtized multicentrikus vizsgálatai igazolták az ATRA + kemoterápia, majd később a kemoterápiával vagy anélkül adott ATRA + ATO alkalmazásának hatásosságát. Az APL optimális kezeléséhez azonban a diagnózis korai felállítása, az agresszív szupportív beavatkozások bevezetése, a kezeléssel összefüggő szövődmények megfelelő rendezése és a mérhető reziduális betegség (az MRD) monitorozása is hozzátartozik. Az Európai LeukemiaNet (ELN) részéről egy szakértői csoport 2009-ben részletes felsorolást publikált az APL kezelési ajánlásairól [4]. Azóta számos vizsgálat gazdagította fontos részletekkel az első vonalbeli kezelésekről szóló tudásanyagot. Főként két nagy, az ATO szerepét felderítő, randomizált vizsgálat emelhető ki, amelyek új kezelési standardot alakítottak ki az első vonalon [5, 6]. E vizsgálatok eredményei alapján mind az USA Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala, mind az Európai Gyógyszerügynökség nemrégiben engedélyezte az ATO-t az újon-

nan diagnosztizált, alacsony-közepes kockázatú APL-es betegek (definíció szerint a fehérvérsejtszám $\leq 10 \times 10^9/l$) kezelésére. Ebben az áttekintésben ezt és az APL kezelése terén tett további előrelépéseket tárgyaljuk mind az első vonalbeli, mind a relapszus utáni ellátást érintve.

Molekuláris genetikai diagnózis

A genetikai diagnózist gyorsan kell igazolni, lehetőség szerint csontvelőminta vizsgálata alapján. Az APL-specifikus genetikai eltérés kimutatása történhet hagyományos kariotipizálással, fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH), reverz transzkripció polimeráz-láncreakcióval (RT-PCR vagy RQ-PCR) vagy hasonló, nukleinsav-alapú módszerekkel (pl. reverz transzkripció csillapítóhurokmediált izotermikus amplifikációval, RT-QLAMP) [7]. Az FLT3 belső tandem duplikáció (ITD) prognosztikai jelentőségéről továbbra is ellentmondásos adatok vannak az ATRA + kemoterápiás kezelésben részesülő betegek vonatkozásában [8]. A legújabb eredmények szerint az FLT3 ITD-mutációk nem társulnak rosszabb prognózissal az ATO + ATRA kombinációval kezelt betegeknek [9, 10]. A következő generációs szekvenálási technikákat alkalmazó, legújabb vizsgálatok a diagnosztikus és a relapszusminták összehasonlítása alapján az APL mutációs mintázatát elemezték. Ezek a vizsgálatok a PML/RARA-n kívül számos más génmutáció jelenlétét is feltárták a diagnózis felállításakor, továbbá a relapszus után vett mintákban fokozott mutációs rátát találtak, beleértve a hibrid onkoprotein RARA és/vagy PML felé érintő pontmutációkat is [11, 12]. Az ilyen további eltéréseknek nem volt prognosztikai jelentőségük, így azonosításukat nem ajánlják a betegek rutinszerű kivizsgálása során, a klinikai vizsgálatokon kívül.

Az APL akut kezelésének rövid ismertetése: Az APL jól gyógyítható, a betegek jelentős százaléka azonban a diagnózis igazolásától számított egy hónapon belül életét veszti. A Svéd Felnőtt Betegek Akut Leukémia Regiszteréből származó adatok szerint 29%-os a korai halálozás, amely főként vérzés következménye, és e betegek 35%-a még azelőtt meghal, hogy ATRA-t kapna [49]. Az APL gyanújának első felmerülésekor nagy jelentősége van az ATRA-kezelés mielőbbi megkezdésének – a klinikus nem késlekedhet az ATRA-terápiával, még ha a diagnózis citogenetikai vagy molekuláris igazolása még függőben is van. Az ATRA minimálisan toxikus, és leállítható, ha a későbbiekben elvetik az APL diagnózisát. Ezzel szemben az ATRA-kezeléssel való késlekedés olyan súlyos szövődményekhez vezethet, mint a fatális kimenetelű vérzés vagy a disszeminált intravasculáris koaguláció [13]. Az egyéb szupportív intézkedések közé a következők tartoznak: a vérlemezkeszámot több mint 30 000/ml, a protrombin INR-t kevesebb mint 1,5, valamint a fibrinogént több mint 100–150 mg/ml értéken kell tartani vérkészítmények transzfundálásával. Szintén javasolt a nem feltét-

lenül szükséges beavatkozások (pl. centrális vénás katéter behelyezése, lumbalpunkció és leukapheresis) minimalizálása.

A beteg ellátása APL gyanúja esetén: A kezelés megkezdése előtt bekövetkező korai halálozás kivédése végett APL gyanúja esetén a beteget azonnal tapasztalt centrumba kell felvenni, és sürgősségi esetként kell kezelni. A diagnózist – genetikai szinten – tapasztalt referencialaboratóriumnak kell megerősítenie. Mindazonáltal már a laboratóriumi megerősítés előtt, azonnal el kell kezdeni az ATRA-kezelést, és sürgősen rendezni kell a coagulopathiát pusztán az APL klinikai gyanúja és a perifériás vérkenet vizsgálatának eredménye alapján.

A coagulopathiára ható szupportív beavatkozások: Az APL-lel összefüggő komplex coagulopathia magában foglalja a konzumpciós coagulopathiát, valamint a primer és secunder fibrinolysist. A coagulopathiára visszavezethető halálozás leggyakoribb oka az intracerebralis és pulmonalis vérzés, melyek a kezelés indítása előtt és röviddel azután jelentkezhetnek. Ritkábban thromboticus szövődmények dominálják a klinikai képet. Ha felmerül a coagulopathia gyanúja, azonnal fibrinogént, trombocytakonzentrátumot és friss fagyasztott plazmát kell adni. Az invazív beavatkozásokat el kell kerülni a diagnózis felállításakor és az első kezelés időszakában egészen addig, amíg a coagulopathia meg nem szűnik [50].

Az ATRA-kezelés bevezetése: APL gyanúja esetén azonnal el kell kezdeni az ATRA-kezelést, és le kell állítani, ha a genetikai vagy molekuláris eredmények nem támasztják alá a diagnózist. Alacsony fehérvérsejtszám ($\leq 10 \times 10^9/l$) esetén az egyéb antileukémiás szerek (pl. ATO vagy kemoterápia) alkalmazása várhat a genetikai diagnózis megerősítéséig. Azonban leukocytosis ($fvs > 10 \times 10^9/l$) esetén a kemoterápiát késedelem nélkül el kell indítani, még akkor is, ha a diagnosztikus molekuláris vizsgálatok eredménye függőben van. A leggyakrabban használt kemoterápia-alapú eljárás az idarubicin vagy daunorubicin citarabinnal történő kombinációja, míg az ATO-alapú stratégiáknál a hidroxürea (2–4 g/nap), az 1–2 dózisnyi idarubicin ($12 \text{ mg}/\text{m}^2$) vagy a gemtuzumab ozogamicin ($6\text{--}9 \text{ mg}/\text{m}^2$, jelenleg off-label) a leginkább alkalmazott citoredukciós kemoterápia. Néhány vizsgálatban profilaktikus kortikoszteroidokat használtak a differenciálódási szindróma kivédésére, de a szteroidok haszna továbbra sem egyértelmű. Habár előnyük bizonytalan, a kortikoszteroidok profilaktikus adása megkísérélhető azoknál a betegeknél, akiknek a fehérvérsejtszáma $> 5\text{--}10 \times 10^9/l$ az első megjelenéskor, illetve akiknél a fehérvérsejtszám az ATRA indítása után emelkedik. Azokat a nem magas kockázatú betegeket, akiknek a fehérvérsejtszáma a kezelés indítása után gyakran emelkedik $10 \times 10^9/l$ fölé, nem szabad a magas kockázatú csoportba átsorolni, hiszen az fvs-emelkedés az ATRA-indukált differenciálódás eredményének tekinthető.

Az APL kezelésének megfelelő körülményei: Az APL-es betegeket tapasztalt teamnek kell gondoznia olyan centrumokban, ahol a genetikai diagnózist megalapozó vizsgálat, a vérképzőművek széles palettája, továbbá az ATRA, az ATO és a kemoterápia dokumentáltan gyorsan elérhető. Főként az ATRA-nak kell azonnal elérhetőnek lennie. Az indukciós terápia alatt a betegeket kórházban kell ellátni a kockázati besorolástól függetlenül a szigorú klinikai monitorozás és a szupportív ellátás biztosítása érdekében. Ha az indukciós kezelés már tart egy ideje, valamint ha a coagulopathia és az egyéb szövődmények megszűntek, néhány betegnél felmerülhet a hazabocsátás lehetősége, amennyiben szükség esetén megoldott a gyors hospitalizáció.

A Sanz-féle kockázati pontszám a fehérvérsejt- és trombocytaszámot használja a betegek három kockázati csoportba (alacsony, közepes és magas) sorolására [19]. Ezt a pontszámot az Olasz Felnőtt Hematológiai Betegségek Munkacsoportja (GIMEMA) és a Spanyol Hematológiai Malignitások Vizsgálati és Kezelési Programjának (PETHEMA) munkacsoportja fejlesztette ki. A pontszám korrelál a relapszusmentes túléléssel (RFS). Gyakori, hogy az alacsony és a közepes kockázatú APL-t egységesen kezelik, definíciójának pedig a $10\,000/\text{ml}$ -nél kisebb fehérvérsejtszámot adják meg. Magas kockázatú APL esetén az fvs-szám nagyobb, mint $10\,000/\text{ml}$.

Kezelési lehetőségek: alacsony és közepes kockázat (nem magas kockázatú betegek) ($fvs \leq 10 \times 10^9/l$): Az utóbbi időben számoltak be két kulcsfontosságú 3. fázisú vizsgálat eredményeiről. A két vizsgálatban az ATRA + ATO kombinációt hasonlították össze a standard ATRA + kemoterápia kombinációjával a hatásosság és biztonságosság tekintetében; az eredmények határozottan támogatják az előbbi kombinációt új standard kezelésként a nem magas kockázatú APL-es betegeknél [5, 6]. Annak a vizsgálatnak az eredményeit jelentették előbb, amelyet az olasz együttműködési munkacsoport, a GIMEMA a német AMLSG és SAL együttműködési munkacsoportokkal kollaborációban folytatott le azért, hogy összehasonlítsák az ATRA + ATO kezelést az ATRA + kemoterápia kombinációjával (AIDA-séma) az alacsony-közepes kockázatú APL-es betegeknél ($fvs < 10 \times 10^9/l$). A következő kezelésekre randomizálták a betegeket a) ATRA + ATO indukciós (naponta adva a teljes remisszióig vagy maximum 60 napig) és konszolidációs kezelés (ATO: hetente 5 napon adva, 4 hétig, majd 4 hetes szünetet tartva, összesen 4 ciklusban és ATRA: 2 hét kezelés, majd 2 hetes szünetet tartva, összesen 7 ciklusban) vagy b) standard ATRA-idarubicin indukciós kezelés, melyet 3 ciklus konszolidációs terápia követett az ATRA + kemoterápia kombinációjával, majd fenntartó kezelésként kis dózisú kemoterápia és ATRA. Az eredmények azt mutatták, hogy a kemoterápia nélkül adott ATO + ATRA-kezelés nem rosszabb (noninferior), illetve feltehetően jobb (superior) mind az eseménymentes túlélés, mind a teljes túlélés alapján [5]. Az ATRA + ATO szignifikánsan kevesebb alkalommal társult myeloszuppresszióval és fertőzéssel, de

gyakrabban fordult elő májenzim-emelkedés és QTc-megnyúlás [14]. Ezek a mellékhatások azonban reverzibilisnek bizonyultak, és a kezelés szüneteltetésével, valamint néhány esetben további dóziskorrekcióval rendezhetőek voltak. A közelmúltban számoltak be a vizsgálat újabb eredményeiről, melyek egy nagyobb betegcsoport 41 hónapig tartó (medián érték) követésén alapulnak. Az eredmények szerint az ATRA + ATO-kezelés eseménymentes és teljes túlélésre vonatkozó előnye szignifikánsan nőtt az idő múlásával, emellett a relapszusarány kumulatív gyakorisága statisztikailag szignifikánsan csökkent az ATO + ATRA kohorszban, ami szintén azt jelzi, hogy az utóbbi séma hatásosabb [15]. Egy másik véletlen besorolásos klinikai vizsgálatban, melyet az Egyesült Királyság Nemzeti Rákkutató-intézete (az NCRI) együttműködési munkacsoportja folytatott le, a fehérvérsejtszámtól függetlenül hasonlították össze az ATRA + kemoterápiát az ATRA + ATO-kezeléssel APL-es betegek körében [6]. A legfrissebb eredmények [16] szignifikánsan hosszabb eseménymentes túlélést és a relapszusarány szignifikánsan alacsonyabb kumulatív gyakoriságát igazolták az ATO + ATRA csoport betegeinél, míg a teljes túlélés nem volt statisztikailag különböző a két csoportban. A két kezelési csoportban megfigyelt hasonló teljes túlélés esetlegesen azzal magyarázható, hogy profilaktikus ATO-kezelést javasoltak azoknak a betegeknek, akiknél molekuláris relapszus következett be az ATRA + kemoterápia csoportban, amit lehetővé tett a nagymértékű compliance az MRD-monitorozás során. Az ATO csökkentett dózisban való első vonalbeli alkalmazása ellenére az ATRA + ATO kar betegeinél máj ASAT-szint emelkedést figyeltek meg (bár kevésbé gyakran fordult elő, mint az olasz–német vizsgálatban), azonban szignifikánsan kevesebb alkalommal volt szükség szupportív ellátásra, mint az ATRA + idarubicin-terápiában részesülő betegeknél. Az említett 3. fázisú vizsgálatok eredményei alapján az alacsony-közepes kockázatú (nem magas kockázatú) APL-es betegek számára javasolt kezelési stratégia a következő: ATRA- és ATO-kezelés citotoxikus kemoterápia alkalmazása nélkül, ami az új standard kezeléssé vált a nem magas kockázatú APL-es betegeknél, de az ATRA és a kemoterápia klasszikus kombinációja továbbra is elfogadható alternatíva.

Magas kockázatú betegek (fvs > 10 × 10⁹/l): Jelenleg két lehetséges kezelési lehetőség áll rendelkezésre a magas kockázatú betegek részére: ATRA + ATO, melyet kiegészít valamilyen citoredukciós kemoterápia vagy ATRA + kemoterápia – mivel még egyikről sem igazolták randomizált vizsgálatokban, hogy jobb lenne, mint a másik. Mindazonáltal az ATO alkalmazása problémás lehet a magas kockázatú betegeknél – legalábbis az Amerikai Egyesült Államokban és Európában –, mivel az FDA és az EMA jelenleg a nem magas kockázatú betegek kezelésére korlátozza a készítmény használatát.

ATRA + ATO kombinációt alkalmazó kezelési módok: Az egyetlen publikált randomizált vizsgálat, amely a ma-

gas kockázatú APL-es betegeknél hasonlítja össze az ATRA + kemoterápia kombinációt az ATRA + ATO-kezeléssel, nem igazolt szignifikáns különbséget a kimenetekben [6]. Ebben a vizsgálatban a magas kockázatú betegek az ATRA-ATO karon egyetlen dózis gemtuzumab ozogamicint (GO; 6 mg/m²) is kaptak. Egyéb ATRA + ATO alapú kezelési módoknál, mint az MD Anderson Onkológiai Központ [17] kezelési sémája (9 mg/m² GO alkalmazása az első napon) vagy a Shanghai munkacsoport [18], amely három kúra konszolidációs kemoterápiát is tartalmazott, szintén kiemelkedő hosszú távú eredmények születtek a nem magas kockázatú csoportban, míg a magas kockázatú betegek kimenetele nem volt szignifikánsan jobb ezekben a vizsgálatokban az ATRA és a kemoterápia kombinációjánál megfigyeltékhez képest [19–21]. Az Ausztrálázsia (Ausztrália és Óceánia) Leukémia és Lymphoma Munkacsoport (ALLG) egy másik érdekes ATRA + ATO alapú kezelési sémát használt. Az ALLG vizsgálatában, amely korábbi ATRA + kemoterápiás vizsgálatok eredményét használta összehasonlító kontrollként (történelmi kontroll) és annak ellenére, hogy az idarubicint 50%-kal kisebb adagban alkalmazták, kimagasló kimenetelt igazoltak nemcsak az alacsony, de a magas kockázatú betegeknél is, és nem találtak szignifikáns különbséget a két kockázati kategória között [9]. Ezek az eredmények vezettek ahhoz, hogy Ausztráliában az APL-betegek minden kockázati csoportjában engedélyezték az ATO-t. A protokoll ATRA, ATO és 4 dózis idarubicin (6–12 mg/m², kor szerint módosítva) indukciós kezeléssel állt, melyet két kúra ATRA-ATO konszolidációs kezelés követett, majd ezután két évig fenntartó kezelésként ATRA-t és alacsony dózisú kemoterápiát kaptak a betegek [22]. A kis létszámú, magas kockázatú beteganyagban végzett vizsgálatban kapott ígéretes eredményeket nagyobb betegpopulációban is meg kell erősíteni. Hangsúlyozni kell, hogy a különböző kemoterápiás sémákat kombináló, egykaros ATO + ATRA-vizsgálatok heterogenitása nem teszi lehetővé egy konkrét séma ajánlását a magas kockázatú APL-es betegeknél (kivéve a magas fvs-szám kontrollját). Ezenkívül megemlítendő, hogy az előbbieket miatt a megfelelő betegeket hagyományos kezelésben kell részesíteni vagy prospektív klinikai vizsgálatokba kell bevonni (pl. APOLLO, NCT02688140). ATRA + kemoterápia: Az elmúlt két évtizedben publikált, az ATRA és a kemoterápia kombinációját értékelő vizsgálatok a primer rezisztencia szinte teljes hiányát, 90–95%-os komplett remissziós (CR-) arányt és 85–90%-os hosszú távú túlélési arányt mutattak. Az ATRA + kemoterápia kombinációjával kapcsolatban a legjobb eredmények az ATRA és antraciklin tartalmú kemoterápia egyidejű adásával születtek indukciós kezelésként alkalmazva. Hasonló CR-arányokat igazoltak az ATRA + daunorubicin + citarabin és az ATRA + idarubicin terápia esetén; egyéb citotoxikus gyógyszer hozzáadásának nem volt nyilvánvaló előnye. A konszolidációs terápiának legalább két és valószínűleg három további ciklus ATRA + antraciklintartalmú kemoterápia adásából kell állnia. Néhány

újabb keletű vizsgálat a molekuláris perzisztencia < 1%-os arányát igazolta a konszolidáció után abban az esetben, ha az ATRA-t 15 napig adták három ciklus antraciklinalapú kemoterápiával együtt, melynek adagját a kockázathoz igazították [19, 20]. Az idarubicint [19] alkalmazó PETHEMA/HOVON és a daunorubicint [23] használó APL Nemzetközi Konzorcium kezelési sémáinak legújabb összehasonlítása azt igazolta, hogy a két gyógyszer-nél hasonló a primer rezisztencia, a molekuláris betegségperzisztencia, valamint a molekuláris és hematológiai relapszus aránya [24]. Jóllehet a közepes vagy nagy dózisú citarabin kiegészítő alkalmazása kérdéses a konszolidáció alatt [25], a legtöbb vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy előnyös lehet legalább egy ciklus közepes vagy nagy dózisú citarabin adása a relapszuskockázat csökkentése végett a 60 évnél fiatalabb betegeknél, ha a fehérvérsejtszám meghaladja a $10 \times 10^9/l$ értéket [19, 20, 26]. Mindamelllett a kemoterápia intenzifikálása összefüggésbe hozható néhány haláleset előfordulásával a teljes remisszióban, a teljes túlélés tekintetében pedig nem találtak különbséget. Nemrégiben indult egy nagy betegszámú randomizált vizsgálat, amely a legtöbb európai együttműködési munkacsoportot magába foglalja (APOLLO-vizsgálat, NCT02688140); a vizsgálat célja, hogy összehasonlítsák a két dózis idarubicinnel együtt adott ATRA + ATO indukciós kezelést az ATRA + kemoterápia kombinációval magas kockázatú APL-es betegek bevonásával.

Az adagolásra, a kezelési sémákra és az ATO gyógyszerformáira vonatkozó megfontolások: Az ATRA + ATO terápiás előnyeit az ATO két különböző adagolási sémájával is igazolták a nem magas kockázatú betegeknél az ATRA + kemoterápia kombinációval való összehasonlításban. Míg az olasz–német vizsgálatban [5] gyakoribb (akár 140 dózist a 0,15 mg/ttkg adagból), az NCRI-vizsgálatban [6] ritkább ATO adagolási sémát alkalmaztak (63 dózist a 0,25–0,30 mg/ttkg adagból). Az ATO dózis-intenzitása azonban majdnem azonos a két kezelési sémában az ATO mg/ttkg-ra vonatkoztatott teljes adagját illetően, a fő különbség az ütemezésben és a kezelés hosszában van. Az olasz–német vizsgálatban kisebb adagban, naponta adták az ATO-t, az NCRI-vizsgálatban viszont magasabb adagokat alkalmaztak, heti 2-3 napon. Az ATO indukciós kezelés hosszát tekintve az NCRI-vizsgálatban 0,3 mg/ttkg dózisban kapták a gyógyszert a betegek az első hét 1–5 napján, ezt követően hetente kétszer 0,25 mg/ttkg dózisban 7 hétig, míg az olasz–német vizsgálatban 0,15 mg/ttkg napi dózist alkalmaztak a teljes remisszió eléréséig. Még nem egyértelmű, hogyan kell rendezni az ATRA-ATO indukciós kezelés alatt kialakuló hyperleukocytosist. Az ATO-val kezelt, nem magas kockázatú betegek körülbelül 70%-ánál jelentkezik leukocytosis az indukció során: a fvs-szám átlagos csúcsa $20 \times 10^9/l$ a kezelés indítását követő kb. 10. napon [24]. Az ATO-kezelés alatt fellépő kifejezett hyperleukocytosis ($10 \times 10^9/l$ feletti érték) esetén hidroxürea (2 g/nap), vagy 1-2 adag idarubicin (12 mg/m²) vagy gemtuzumab ozogamicin

(6–9 mg/m²) adása megfontolandó, habár nem tisztázott az általuk nyújtott klinikai előny. A QTc-megnyúlás és a májtoxicitás, különös tekintettel a májenzimek emelkedése az ATO gyakori és jól dokumentált mellékhatása.

Központi idegrendszeri profilaxis: Tekintettel arra, hogy az ATO átjut a vér-agy gáton, az intrathecalis kezelés nem feltétlenül szükséges, de ha mégis KIR-i profilaxisra kerül sor, csak azoknál a betegeknél alkalmazandó, akiknél a fvs > $10 \times 10^9/l$ az első megjelenéskor, vagy akiknél már fordult elő KIR-i vérzés, mivel náluk a KIR-i relapszus kockázata jelentősen nagyobb [31]. Határozottan javasoljuk a KIR-i profilaxis elhalasztását a teljes remisszió elérése utánig, mivel extrém veszéllyel jár az első megjelenéskor és az indukciós kezelés alatt végzett lumbalpunkció.

Válaszkritériumok, a kimenetel mutatói az indukció után: Mivel gyakorlatilag megszűnt a betegségrezisztencia, jelenleg jóformán minden beteg eléri a teljes remissziót, akinél genetikai vizsgálattal igazolták a PML/RARA APL-t, és standard ATRA + kemoterápia vagy ATRA + ATO-kezelésben részesül, és nem hal bele a szövődményekbe. Ezt a tényt tekintetbe kell venni, ugyanis az ATO-ATRA alkalmazásakor a csontvelő morfológiai mintázata jelentősen eltérhet a hagyományos AML-típusú citotoxikus terápiánál megfigyelhető mintázattól. APL-ben gyakran láthatók potenciálisan félrevezető citomorfológiai jellemzők az inkomplett blastdifferenciálódás következtében az indukciós terápia első 3-4 hetében, esetenként akár a 40–50. napig. A blastok késleltetett differenciálódása azt eredményezheti, hogy hagyományos citogenetikai módszerrel vagy FISH technikával t(15; 17) eltérést mutató sejteket lehet kimutatni, főként, ha ezeket a vizsgálatokat az indukciós kezelés után azonnal végzik. Ugyanez vonatkozik az indukció után túl korán végzett molekuláris vizsgálatra. Egy véletlen besorolásos vizsgálatban [10] az indukciós terápia után végzett, PML-RARA-ra specifikus RQ-PCR-vizsgálat azt mutatta, hogy azoknak a betegeknél az aránya, akiknél detektálni lehetett a transzkripteket az indukciós kezelés utáni időpontban, magasabb volt az ATRA-ATO karon, mint az ATRA-kemoterápia karon (76% versus 63%), ami nyilvánvalóan a késleltetett érést és a leukémiaszövet lassú eltűnését tükrözi, nem pedig a betegség rezisztenciáját. Ezek a morfológiai, citogenetikai és molekuláris eltérések nem a terápia kudarcát jelzik, és nem indokolják a kezelés módosítását. Fontos, hogy a differenciálódásra ható gyógyszeres kezelést (ATRA vagy ATO) a teljes differenciálódásig kell folytatni, amikor kevesebb mint 5% a blastok aránya a csontvelőben. Az ATRA + ATO vagy kemoterápia alkalmazása esetén a teljes remisszió eléréséhez szükséges időtartam mediánja 4-5 hét, a betegek egy részénél azonban az ATO- és/vagy ATRA-kezelést akár 8-10 hétig is folytatni kell. Szem előtt tartva, hogy szinte egyáltalán nem figyelhető meg betegségrezisztencia, hogy félrevezető módon gyakran még jelen vannak késői érésű blastok az indukciós kezelés utáni morfológiai vizsgálat-

nál, és hogy ebben az időpontban nincsenek fontos prognosztikai faktorok, az indukciós kezelés utáni csontvelővizsgálat indikációja kérdéses, kivéve, ha kutatási célból végzik.

Válaszkritériumok, a kimenetel mutatói a konszolidációs kezelés végén és a későbbiekben: Éles kontrasztban azzal, hogy a molekuláris vizsgálatnak nincsen klinikai jelentősége az indukciós kezelés végén, a konszolidációs kezelés befejezése után vett csontvelőminták molekuláris elemzése alapvető jelentőségű a relapszus kockázatának meghatározásában [32, 33]. A konszolidáció végén elért molekuláris remisszió megfelel az ELN új AML-válaszkategóriájának: „teljes remisszió minimális reziduális betegség nélkül (CRMRD-)” [34], amely ily módon a kezelés legfőbb célja APL-ben és AML-ben egyaránt. Mint hogy a konszolidáció végén kimutatott MRD-pozitivitás hatással van a további terápiás döntésekre, az ELN szakértői csoport továbbra is megerősítő vizsgálatot javasol 2 héten belül vett új csontvelőmintán, melyet független referencialaboratóriumban értékelnek ki. Ha a követési időszakban az MRD-negatív eredmény után MRD-pozitív eredményt igazolnak, akkor is javasolt megismételni a vizsgálatot a salvage terápia bevezetése előtt. Mivel a korai terápiás beavatkozás jobb kimenetellel jár MRD-re utaló bizonyíték esetén, mint a teljes relapszusban indított kezelés, a klinikai gyakorlatban minden betegnél rutinszerűen alkalmazták az MRD monitorozását csontvelőminták vizsgálatával. Azonban a modern kezeléseknél köszönhetően a kimenetel jelentős javulása kérdésessé tette az MRD szigorú és hosszú ideig tartó monitorozását, legalábbis a nem magas kockázatú betegeknél (fvs $\leq 10 \times 10^9/l$), akiknél a relapszus kockázata extrém alacsony. Tekintve a bizonytalan költséghatékonyságot, a konszolidáció utáni MRD-monitorozás elhagyható ebben a betegcsoportban; a klinikai gyakorlatban rutinszerű alkalmazására kizárólag a magas kockázatú betegeknél (fvs $> 10 \times 10^9/l$) kerül sor. Ez ellentétben áll az Európai LeukemiaNet MRD-munkacsoportja által nemrégiben publikált ajánlásokkal [35]. Jelenleg a valós idejű kvantitatív PCR (RQ-PCR) a molekuláris monitorozáshoz használt standard eljárás APL-ben. A konszolidációs fázis befejezését követően nincs szükség rendszeres MRD monitorozására az ATRA + ATO kombinációval kezelt standard rizikójú betegnél. A kvalitatív RT-PCR-vizsgálatokkal összehasonlítva az RQ-PCR-nél kevésbé jellemző a kontaminálódás, a betegség válaszkinetikájának jobb elemzését teszi lehetővé, és jobb azoknak a gyenge minőségű mintáknak az elemzésére, melyek álnegatív eredményt adhatnak. [33]. Egy longitudinális összehasonlító vizsgálatban, melyet az RQ-PCR értékelésére végeztek, párban csontvelő- és perifériásvér-mintákat használtak a PML/RARA monitorozására. Az eredmények azt igazolták, hogy a csontvelőben korábban detektálható a molekuláris relapszus [36]. Minthogy gyakrabban végezhető vizsgálat vérminta, mint csontvelő vételével, a két opciót hasonló szenzitivitás jellemzi a relapszus detektálásában [35]. Az

MRD-pozitivitás biztosan teljesül, ha az RT-PCR pozitív eredményt ad két egymást legalább 4 héttel követő időpontban alacsony szenzitivitású módszereket alkalmazva (a detektálási küszöb nagyjából 10^4 sejtől 1 db). Az RQ-PCR módszerek esetében, amelyek némiképp érzékenyebbek az RT-PCR-nél, általában (medián $10^{4,2}$, tartomány $10^{2,9}-10^{5,2}$) [36, 37], nehezen értelmezhető az eredmények akkor, ha a transzkriptszám alacsony egy ultraszenzitív ($\geq 10^5$) vizsgálat használatkor. Ezekben az esetekben a valódi MRD-pozitivitás legmegbízhatóbb indikátora a PML/RARA transzkriptek növekvő kópiaszáma legalább két egymást követő csontvelőmintában. Nem ismert olyan adat, amely alapján pontos ajánlásokat adhatnánk a kontrollvizsgálatok gyakoriságára hosszú távon az MRD-negatív státuszú betegeknél. A vérkép havonta egyszeri ellenőrzése észszerűnek tűnik a diagnózistól számított első 12 hónapban, majd 3-4 havonta az első 2-3 évben. Általánosságban elmondható, hogy a kezdeti negatív MRD-eredmény után javasolt a perifériás vér PML-RARA transzkriptumszintjének 3 havonta történő monitorozása RT-PCR-rel 24 hónapon keresztül a konszolidáció befejezése után. Ha a PML-RARA transzkriptumszintje bármikor pozitívvá válik a perifériás vérben, akkor a molekuláris vagy morfológiai relapszus megerősítéséhez csontvelő biopsziát kell végezni. Ezt követően az MRD-monitorozás a beteg relapszus kockázatán alapul, és egyénileg kell eldönteni.

Az ATO optimális dózisa és adagolási sémája a konszolidáció alatt: Két séma használatos az ATO alkalmazására. Az első sémát az APL0406 és az APML4 vizsgálatban, valamint az MD Anderson munkacsoport vizsgálatában használták, ahol 0,15 mg/ttkg/nap dózisban, 2 órás intravénás infúzióban kapták az ATO-t a betegek indukciós kezeléséig, általában 5-6 hétig. Ekkor le lehetett állítani a kezelést, ha az ebben az időpontban vett csontvelőminták nem tartalmazott leukémia-sejtet. Konszolidációs kezeléséig leggyakrabban 4 ciklusban adják az ATO-t (egy ciklus 8 hétig tart). Jellemzően 0,15 mg/ttkg/nap dózisban adják a gyógyszert az 1-4 héten a hét 5 napján [5, 9]. Nem tisztázott, hogy a neuropathia tekintetében van-e különbség az alacsonyabb dózis és az intermittáló adagolás között.

A konszolidáció utáni kezelés: Ritka esetekben molekulárisan perzisztálhat a betegség a konszolidáció végén, illetve gyakrabban fordul elő, hogy molekuláris relapszus következik be – ezek nagy biztonsággal előrevetítik a korai hematológiai (morfológiai) relapszust [38, 39]. Ezért molekuláris perzisztencia vagy molekuláris relapszus esetén azonnal kiegészítő terápiát kell indítani, beleértve a transzplantációt (a HSCT-t), ha kivitelezhető. ATRA + ATO alkalmazható az ATRA + kemoterápiás kezelés után jelentkező molekuláris perzisztencia vagy molekuláris relapszus esetén a másodlagos molekuláris remisszió elérése céljából [36]. Az ATRA + kemoterápia választható opció marad, amikor molekuláris perzisztencia figyelhető

meg az ATRA + ATO kombinációval végzett első vonalbeli kezelés után. A gemtuzumab ozogamicin használata szintén megfontolandó mindkét szituációban, de mindig áthidaló terápiának kell tekinteni a HSCT-ig, habár veno-okkluzív betegség/sinusoid obstrukciós szindróma kockázatát hordozhatja. A HSCT-re alkalmatlan betegek optimális terápiája nem teljesen kiforrott. Ellentmondásos a fenntartó kezelés szerepe az ATRA + kemoterápia alapú kezelési stratégiáknál, főként a nem magas kockázatú betegek esetén. Mindazonáltal a fenntartó kezelés nélkül alkalmazott ATRA + ATO kezelési stratégiák kimagasló eredményei azt sugallják, hogy ebben a betegcsoportban nincs szerepe a kezelés fenntartó fázisának [5, 6]. Ami a magas kockázatú betegeket illeti, náluk továbbra is jelentősége lehet a fenntartó kezelésnek az ATRA + kemoterápia kombinációja esetén, míg elhagyása – az ATRA + ATO vonatkozásában – jelenleg vizsgálódás tárgyát képezi. Tekintve, hogy extrém ritka a relapszus előfordulása azoknál az alacsony kockázatú betegeknél, akiknél a konszolidációs kezelés befejezése után a PCR-vizsgálat negatív eredményt ad, az ELN szakértői csoportja nem javasolja ebben a betegcsoportban a vér- vagy csontvelőminta PCR-rel történő monitorozását a konszolidációs kezelés után.

Speciális helyzetekben, illetve az APL molekuláris variánsai esetén alkalmazott kezelések: Két randomizált vizsgálat igazolta idősebb betegeknél az ATO + ATRA-terápia hatásosságát és biztonságosságát [5, 6]. A legújabb vizsgálatok eredményei alapján észszerűnek tűnik ezt a terápiás stratégiát kiterjeszteni a társbetegségekkel küzdő, illetve nagyon idős betegekre, akiket alkalmatlannak ítélnék a kemoterápiára, de az ATO-ra alkalmasak lehetnek. Hasonló módon a Gyermekonkológiai Munkacsoport [40] (NCT02339740) és világszerte más együttműködési munkacsoportok újonnan diagnosztizált APL-es gyermekeken vizsgálják a kemoterápiát nem tartalmazó kezelési sémákat. Az ATO APL-es gyermekek kezelésére történő alkalmazása nemcsak az antraciklin magas kumulatív dózisából eredő expozíciót csökkentheti, és ily módon a hosszú távú mellékhatások egy részét is, de a hatásosságot is fokozhatja ebben a betegpopulációban, ahol a nagy kockázatú betegség prevalenciája magasabb. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésünkre a nemrégiben felismert 12 RARA genetikai variáns ATRA- és ATO-kezelés iránti érzékenységről a PML-RARA kivételével. Az ezeket a RARA fúziós termékeket hordozó betegek megfelelő kezelése még nem tisztázott, általános szabályként elmondható, hogy az ATRA-terápiára érzékeny variánsokat hordozó betegek kezelésénél ezt a gyógyszert kell alkalmazni antraciklin-alapú kemoterápiával kombinálva, míg az ATRA-rezisztens variánsok esetében az ATRA használata kevésbé vonzó lehetőség, és a kezelésnél AML típusú terápiás stratégiákat kell használni.

A molekuláris és hematológiai relapszus kezelése: Teljes mértékben azokra a betegekre koncentráltak a relap-

szus kezelésére vonatkozó korábbi ajánlások, akik az első vonalbeli ATRA + kemoterápia kombinációjának alkalmazását követően relabáltak [4]. Két független retrospektív vizsgálat ismert, amelyek alapján jobb kimenetelt biztosít a molekuláris relapszusban alkalmazott korai beavatkozás, mint a csak hematológiai relapszusban adott kezelés [41, 42]. Innen ered az az ajánlás, miszerint rögtön el kell kezdeni a profilaktikus terápiát a hematológiai relapszus kivédése végett. A korábban használt első vonalbeli kezelés alapján kell megválasztani a molekuláris vagy hematológiai relapszus esetén alkalmazandó mentő (salvage) terápiát. Tehát ATRA + ATO alapú salvage terápiával kell kezelni az ATRA + kemoterápiás kezelés után relabáló betegeket az MRD-negativitás eléréséig, az ATRA + ATO kombináció utáni relapszus esetén pedig az ATRA + kemoterápiás kezelés lehet a legmegfelelőbb választás. Lehetséges kivétel lehet a másfajta terápiára való áttérés alól a késői relapszus (pl. >2 év teljes remisszió). A mentő terápia elsődleges célja a molekuláris remisszió elérése – függetlenül a kezelési stratégiáktól –, amely áthidaló terápiaként szolgál az őssejt-transzplantációig. Az autológ haemopoeticus őssejt-transzplantáció (HSCT) első választásnak tekintendő a második molekuláris remissziót elérő, transzplantációra alkalmas betegek számára a legújabb vizsgálatok alapján [43–47]. A legutóbbi NCRI beszámoló viszont megkérdőjelezi a transzplantáció szerepét – legalábbis az ATO-ATRA-kezeléssel elért molekuláris remisszió esetén – azoknál, akiknél nem alakul ki KIR-i betegség a relapszusban, és akik a teljes ATO konszolidációs kezelést megkapták [16]. Azok a betegek, akik nem értek el molekuláris remissziót, alkalmasak lehetnek allogén HSCT-re. A HSCT-re alkalmatlan betegek és azok, akiknél nagyon sokáig tartott az első teljes remisszió, valamilyen folytatólagos terápiát kaphatnak a korábbi kezeléseik és a klinikai állapot függvényében.

Összefoglalás: A jelen ajánlások elsősorban az ELN APL kezelési irányelveket követik, melyet 2019-ben frissítettek. Az APL-lel kezelt betegek ellátása centralizáltan kell történjen olyan kórházakban, amelyek bizonyítottan rendelkeznek tapasztalattal az APL hematológiai és intenzív osztályos ellátásában. A nem magas rizikójú APL-ben szenvedő betegek (abszolút fehérvérsejtszám $\leq 10 \times 10^9/l$) esetében a választandó kezelés arzén-trioxid (ATO) és all trans retinsav (ATRA). Magas rizikójú APL (fehérvérsejtszám $>10 \times 10^9/l$) vagy ATRA, ATO és antraciklin kombinációjával (az ATO magas rizikójú APL-ben még nincs engedélyezve) vagy egy hagyományos ATRA és antraciklin-alapú kemoterápiával (pl.: ATRA és idarubicin [AIDA]). Az AIDA kombináció esetében az indukciós és konszolidációs kezeléseket egy kétéves fenntartó fázis követ. A relabált APL kezelése a kezdeti kezeléstől, valamint az elsővonalbeli kezelés vége és a relapszus között eltelt időtől függ. A differenciálódási szindróma elkerülése érdekében a betegeket szteroiddal kell kezelni profilaktikusan az ATRA-kezelés megkezdésével egy idő-

ben és hidroxikarbamiddal, amint az abszolút fehérvérsejtszám $5 \times 10^9/l$ felé emelkedik. A vérzés a leggyakoribb korai halálok APL-ben. Az ajánlott szupportív kezelés fibrinogén vagy friss fagyasztott plazma és trombocitakészítmény adása, amellyel az 1,0–1,5 g/l és $30\text{--}50 \times 10^9/l$ határérték felett tarthatók a betegek. Azt ajánljuk, hogy minden centrumban legalább két adag ATO álljon rendelkezésre az EMK engedély megérkezéséig, amely után a saját készletből felhasznált adagot pótolni lehet.

Érdekeltségek: Nyilatkozunk, hogy a szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Anyagi támogatás: Ezúton nyilatkozunk, hogy a benyújtott kézirat nem kapott anyagi támogatást.

Szerzői munkamegosztás: Mindkét szerző – I.Á. és A.H. – egyformán járult hozzá a benyújtott kézirat elkészítéséhez.

ATO/ATRA kombinációs kezelés alacsony és közepes rizikójú APL-ben

Indukció	<p>ATRA 45 mg/m² p.o. két egyenlő adagra osztva 12 óránként 1–28 napig,</p> <p>ha nincs CR/CRi, 60 napig folytatni;</p> <p>ATO 0,15 mg/ttskg napi 1× (1 órás iv. infúzió) 1–28 napig,</p> <p>ha nincs CR/CRi, 60 napig folytatni.</p>
Konzolidáció	<p>ATRA 45 mg/m² p.o. két egyenlő adagra osztva 12 óránként</p> <p>1–14 napig 28 naponta 7 ciklus (a kezelés teljes időtartama 7 hónap);</p> <p>ATO 0.15 mg/ttskg napi 1× (1 órás iv. infúzió) 1–5, 8–12, 15–19 és 22–26 napokon, meg kell ismételni 57 napon (összesen 4 ciklus, a kezelés teljes időtartama 7 hónap).</p>

Ann Oncol 2020; 31(6); P697–712.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>

ATO/ATRA kombinációs kezelés magas rizikójú APL-ben

Indukció	<p>ATRA 45 mg/m² p.o. két egyenlő adagra osztva 12 óránként 28 napig,</p> <p>ha nincs CR/CRi, 60 napig folytatni;</p> <p>Idarubicin 5 mg/m² napi 1× (1 órás iv. infúzió) 1–4 napig.</p>
Konzolidáció 1	<p>ATRA 45 mg/m² p.o. két egyenlő adagra osztva 12 óránként 1–14 napig,</p>

ATO/ATRA kombinációs kezelés magas rizikójú APL-ben

	<p>Idarubicin 5 mg/m² napi 1× (1 órás iv. infúzió) 1–4 napig,</p> <p>Cytarabin 1000 mg/m² napi 1× (3 órás iv. infúzió) 1–4 napig.</p>
Konzolidáció 2	<p>ATRA 45 mg/m² p.o. két egyenlő adagra osztva 12 óránként 1–14 napig,</p> <p>Mitoxantrone 10 mg/m² napi 1× (1 órás iv. infúzió) 1–5 napig.</p>
Konzolidáció 3	<p>ATRA 45 mg/m² p.o. két egyenlő adagra osztva 12 óránként 1–14 napig,</p> <p>Idarubicin 12 mg/m² napi 1× (1 órás iv. infúzió) 1 nap,</p> <p>Cytarabin 150 mg/m² 8 óránként (1 órás iv. infúzió) 1–5 napig.</p>
Fenntartó 7 ciklus	<p>6-mercaptopurin 50 mg/m² napi 1× p.o. 1–91 napig,</p>
106 nap/ciklus (2 évig)	<p>Methotrexate 15 mg/m² p.o. vagy im. heti 1× (13 hétig)</p> <p>(1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50., 57., 64., 71., 78., 85. napokon)</p> <p>ATRA 45 mg/m² p.o. két egyenlő adagra osztva 12 óránként</p> <p>92–106. napokon/ciklus</p>

Ann Oncol 2020; 31(6); P697–712.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.018>

Irodalom

- [1] Bernard J, Weil M, Boiron M, et al. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. Blood 1973; 41(4): 489–496.
- [2] Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 1988; 72(2): 567–572.
- [3] Chen GQ, Zhu J, Shi XG, et al. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. Blood 1996; 88(3): 1052–1061.
- [4] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009; 113(9): 1875–1891.
- [5] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013; 369(2): 111–121.
- [6] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16(13): 1295–1305.

- [7] Spinelli O, Rambaldi A, Rigo F, et al. Simple, rapid and accurate molecular diagnosis of acute promyelocytic leukemia by loop mediated amplification technology. *Oncoscience* 2015; 2(1): 50–58.
- [8] Barragán E, Montesinos P, Camos M, et al. Prognostic value of FLT3 mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy. *Haematologica* 2011; 96(10): 1470–1477.
- [9] Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APLM4 study: a nonrandomised phase 2 trial. *The Lancet Haematology* 2015; 2(9): e357–366.
- [10] Cicconi L, Divona M, Ciardi C, et al. PML-RAR α kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. *Leukemia* 2016; 30(10): 1987–1992.
- [11] Madan V, Shyamsunder P, Han L, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2016; 30(8): 1672–1681.
- [12] Fasan A, Haferlach C, Perglerová K, Kern W, Haferlach T. Molecular landscape of acute promyelocytic leukemia at diagnosis and relapse. *Haematologica* 2017; 102(6): e222–e224.
- [13] Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* 2014; 100(1): 27–37.
- [14] Roboz GJ, Ritchie EK, Carlin RF, et al. Prevalence, management, and clinical consequences of QT interval prolongation during treatment with arsenic trioxide. *J Clin Oncol* 2014; 32(33): 3723–3728.
- [15] Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: Final results of the randomized Italian–German APL0406 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6): 605–612.
- [16] Russell N, Burnett A, Hills R, et al. Attenuated arsenic trioxide plus ATRA therapy for newly diagnosed and relapsed APL: long-term follow-up of the AML17 trial. *Blood* 2018; 132(13): 1452–1454.
- [17] Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 2017; 129(10): 1275–1283.
- [18] Zhu H, Hu J, Li X, et al. All-trans retinoic acid and arsenic combination therapy benefits low-to-intermediate-risk patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia: a long-term follow-up based on multivariate analysis. *Br J Haematol* 2015; 171(2): 277–280.
- [19] Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; 115(25): 5137–5146.
- [20] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. 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 GIMEMA Group. *Blood* 2010; 116(17): 3171–3179.
- [21] Ades L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010; 115(9): 1690–1696.
- [22] Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012; 120(8): 1570–1580.
- [23] Rego EM, Kim HT, Ruiz-Argüelles GJ, et al. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood* 2013; 121(11): 1935–1943.
- [24] Sanz MA, Montesinos P, Kim HT, et al. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol* 2015; 94(8): 1347–1356.
- [25] Burnett AK, Hills RK, Jovanovic JV, et al. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia* 2013; 27(4): 843–851.
- [26] Adès L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French–Belgian–Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008; 111(3): 1078–1084.
- [27] Au W-Y, Kumana CR, Kou M, et al. Oral arsenic trioxide in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2003; 102(1): 407–408.
- [28] Zhu H-H, Wu D-P, Jin J, et al. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(33): 4215–4221.
- [29] Gill H, Yim R, Lee HKK, et al. Long-term outcome of relapsed acute promyelocytic leukemia treated with oral arsenic trioxide-based reinduction and maintenance regimens: A 15-year prospective study. *Cancer* 2018; 114: 5126.
- [30] Zhu H-H, Wu D-P, Du X, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukaemia: a non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 871–879.
- [31] Montesinos P, Díaz-Mediavilla J, Debén G, et al. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy without intrathecal prophylaxis. *Haematologica* 2009; 94(9): 1242–1249.
- [32] Lo-Coco F, Diverio D, Falini B, et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(1): 12–22.
- [33] Grimwade D, Lo-Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2002; 16(10): 1959–1973.
- [34] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129(4): 424–447.
- [35] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018; 131(12): 1275–1291.
- [36] Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct preemptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22): 3650–3658.
- [37] Freeman SD, Jovanovic JV, Grimwade D. Development of minimal residual disease-directed therapy in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008; 35(4): 388–400.
- [38] Diverio D, Rossi V, Avvisati G, et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RAR α fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter “AIDA” trial. *Blood* 1998; 92(3): 784–789.
- [39] Breccia M, Diverio D, Noguera NI, et al. Clinico-biological features and outcome of acute promyelocytic leukemia patients with persistent polymerase chain reaction-detectable disease after the AIDA front-line induction and consolidation therapy. *Haematologica* 2004; 89(1): 29–33.
- [40] Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric

- Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Childre's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol* 2017; 35(26): 3021–3029.
- [41] Lo-Coco F, Diverio D, Avvisati G, et al. Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94(7): 2225–2229.
- [42] Esteve J, Escoda L, Martín G, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia* 2007; 21(3): 446–452.
- [43] Yanada M, Tsuzuki M, Fujita H, et al. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2013; 121(16): 3095–3102.
- [44] Yanada M, Yano S, Kanamori H, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission: outcomes before and after the introduction of arsenic trioxide. *Leuk. Lymphoma* 2017; 58(5): 1061–1067.
- [45] Chakrabarty JL, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(7): 1021–1025.
- [46] Lengfelder E, Lo-Coco F, Adès L, et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 2015; 29(5): 1084–1091.
- [47] Ganzel C, Mathews V, Alimoghaddam K, et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(9): 1180–1183.
- [48] Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15(11): 1479–1484.
- [49] Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al: Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: A population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2011; 25: 1128–1134.
- [50] Sanz MA et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 133 (15): 1630–1643. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)