Richtlijn Acute promyelocytenleukemie (APL): richtlijnen voor diagnostiek en behandeling

Guidelines Acute promyelocyten leukemia (APL): guidelines for diagnosis and treatment

HOVON-leukemiewerkgroep*

SAMENVATTING

Acute myeloïde leukemie (AML) is een heterogene ziekte die wordt gekenmerkt door (oligo)klonale maligne hematopoëse met een blokkade in de differentiatie en daardoor een excessieve toename van leukemische blasten. Acute promyelocytenleukemie (APL) is een zeldzame variant van AML die zich goed laat behandelen met ATRA-bevattende therapie. Vanwege complicaties van de ziekte (trombose, bloeding) is vroege herkenning en start van behandeling extreem belangrijk. Het is daarom belangrijk dat diagnostiek en behandeling van APL-patiënten in de dagelijkse praktijk zorgvuldig en gestructureerd plaatsvindt. Hieronder bespreken we de richtlijnen voor diagnostiek en behandeling zoals de HOVON-Leukemiewerkgroep denkt dat die voor APL zou moeten plaatsvinden.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:396-401)

SUMMARY

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease characterized by (oligo) clonal malignant haematopoiesis with a block in the differentiation and, consequently, an excessive increase in leukemic blasts. Acute promyelocytic leukemia (APL) is a rare variant of AML that can be treated very well with ATRA-containing therapy. Due to complications of the disease (thrombosis, bleeding) early recognition and start of treatment is extremely important. It is therefore important that diagnostics and treatment of APL patients will be performed carefully in daily practice. Below we discuss the guidelines for diagnosis and treatment of APL as proposed by the HOVON Leukemia workgroup.

*Prof. dr. G. Huls, internist-hematoloog, UMCG, prof. dr. B. Löwenberg, hoogleraar Erasmus MC, prof. dr. A.A. van de Loosdrecht, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, dr. J.J.W.M Janssen, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, dr. M. Jongen-Lavrencic, internist-hematoloog, Erasmus MC, prof. dr. M. Raaijmakers, internist-hematoloog, Erasmus MC, dr. B. Wouters, internist-hematoloog, Erasmus MC, dr. P. von dem Borne, internist-hematoloog, LUMC, prof. dr. J. Kuball, internist-hematoloog, UMC Utrecht, dr. B. Biemond, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, dr. M. van Gelder, internist-hematoloog, Maastricht UMC+, dr. W.J.F.M van der Velden, internist-hematoloog, Radboudumc, drs. O. de Weerdt, internist-hematoloog, St Antonius Nieuwegein, dr. R. van Marwijk Kooy, internist-hematoloog, Isala, dr. S. Klein, internist-hematoloog, Meander Medisch Centrum, dr. E. Ammatuna, internist-hematoloog, UMCG, dr. M. van der Poel, internist-hematoloog, Maastricht UMC+, dr. A. van Rhenen, internist-hematoloog, UMC Utrecht, J.J.M. de Jong, Hematon, prof. dr. P. Valk, patholoog, Amsterdam UMC, locatie VUmc, dr. B. van der Reijden, internist-hematoloog, Maastricht UMC+, prof. dr. J. Cornelissen, internist-hematoloog, Erasmus MC, prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, Diakonessenhuis Utrecht, prof. dr. G. Ossenkoppele, internist-hematoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. G. Huls, internist-hematoloog UMCG, afdeling hematologie, HPC DA20, UMCG, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 23 54, emailadres: g.a.huls@umcg.nl

Belangenconflict: GH: adviesraden Celgene en Janssen, AvdL: researchondersteuning Alexion, Celgene en Novartis; honorarium onderwijsactiviteiten Celgene en Novartis; adviesraden Pfizer, Celgene, Amgen en Novartis, JJ: researchondersteuning Novartis en BMS; honorarium onderwijsactiviteiten BMS, Pfizer, Celgene, Roche en Ariad/Incyte; adviesraden Novartis en Pfizer, MJ-L: adviesraden Janssen, Pfizer en Macrogenic, WvdV: adviesraad Novartis, overige leden: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

INLEIDING

Acute promyelocytenleukemie (APL) is een aparte entiteit binnen de acute myeloïde leukemiën (AML) die wordt gekenmerkt door de chromosomale translocatie tussen chromosoom 15 en 17 (t(15;17)). Cytomorfologisch typeert APL zich door kenmerkende morfologie van de blasten met zogenoemde 'takkenbossen'. De variant APL is agranulair of heeft fijne stofachtige rode granulae met sterk gelobde kern. Ongeveer 5-8% van alle AML betreft een APL.[1] De incidentie van APL is fors hoger in Zuid-Europese en Latijns-Amerikaanse landen (15-30% van alle AML). Het is belangrijk deze specifieke vorm van AML tijdig en goed te herkennen in verband met haar specifieke behandeling (ATRA-gebaseerd) en haar uitstekende prognose als de eerste weken met stollingscomplicaties (bloedingen, trombose) worden overleefd.[2,3]

BEHANDELING VAN ACUTE PROMYELOCYTENLEUKEMIE

Bij de geringste verdenking op APL op basis van de kenmerkende morfologie of op basis van de aanwezigheid van diffuse intravasale stolling (DIS) is het van groot belang terstond, zonder enig uitstel, ATRA te geven (dosering: 45 mg/m^2 per dag (<20 jaar: 20 mg/m^2) verdeeld over twee giften per dag, af te ronden op 10 mg). Dit kan betekenen dat dit al op de SEH wordt gegeven! Vanwege de zeldzaamheid van APL, het belang van ervaring met de complicaties van APL (trombose, bloedingen) en de complicaties van behandeling van APL (o.a. differentiatiesyndroom) en de uitstekende prognose als de eerste weken worden overleefd, vindt de werkgroep dat patiënten met APL moeten worden verwezen naar een tertiair centrum.[4]

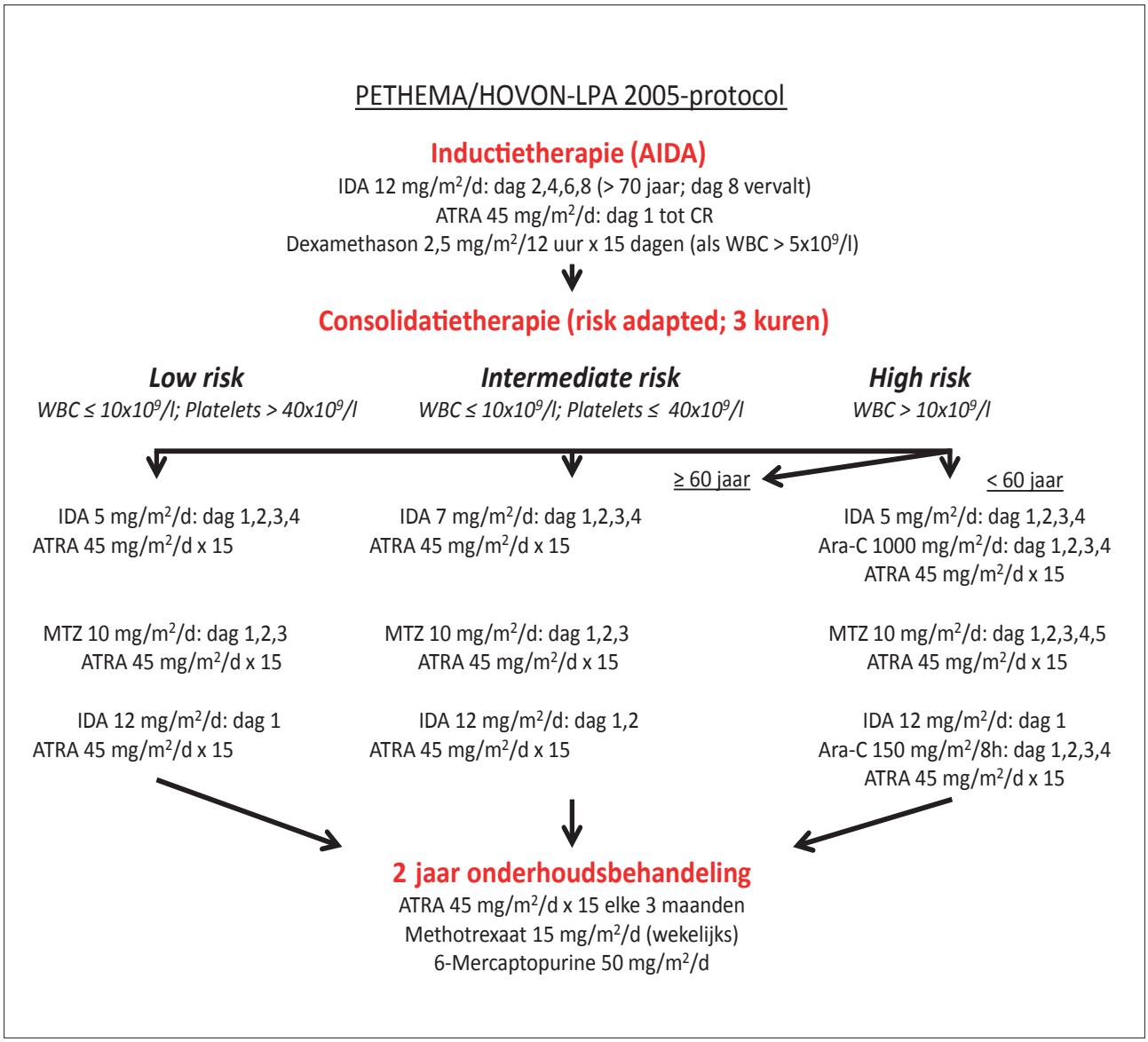
De behandeling van APL is sterk verbeterd door combinatiebehandeling van chemotherapie en ATRA.[5] In Nederland vormde het schema beschreven in het HOVON 79-protocol, bestaande uit de combinatie van chemotherapie met ATRA, de standaardbehandeling (zie *Figuur 1,* pagina 398). Sinds de combinatie arsenicumtrioxide (ATO)/ATRA in een prospectief gerandomiseerde studie superieur is gebleken bij laag- (WBC ≤10 x 10^9/l en trombocyten >40 x 10^9/l) en intermediair- (WBC ≤10 x 10^9/l en trombocyten ≤40 x 10^9/l) risico-APL, is dit de standaardbehandeling voor deze risicogroepen.[6,7] De waarde van ATO/ATRA (met zeer beperkt idarubicine) in vergelijking met chemo/ATRA bij hoogrisico-APL (WBC >10 x 10^9/l) wordt in Nederland onderzocht in de HOVON 138-studie (APOLLO-studie). Omdat het belangrijk is deze vraag te beantwoorden, is het van belang dat zo veel mogelijk patiënten worden geïncludeerd in deze studie. Buiten studieverband is behandeling conform de controlegroep van de APOLLO-studie of conform de hoogrisicogroep van de HOVON 79 (LPA2005)-studie de standaardbehandeling voor deze hoogrisicogroep.

RESPONSEVALUATIE

Als patiënten worden behandeld volgens het HOVON 79-schema, dan vindt responsevaluatie plaats zoals gewoonlijk bij intensieve chemotherapiebehandeling voor AML (na elke kuur bij herstel van bloedwaarden). Tijdens behandeling met de combinatie ATRA/ATO wordt het eerste evaluatiebeenmergaspiraat verricht op dag 28 van de inductiekuur. Indien nog geen morfologische complete remissie is bereikt, dan wordt wekelijks een beenmergaspiraat herhaald, totdat complete remissie wordt bereikt (remissie wordt altijd bereikt). Zodra complete remissie (<5% myeloblasten en geen abnormale promyelocyten) wordt bereikt, kan de ATO/ATRA in het kader van de inductiebehandeling worden gestaakt (daarna herstart in kader van consolidatiebehandeling). Het is van belang de remissiestatus na hematologisch herstel (neutrofielen >1 x 10^9/l en trombocyten >100 x 10^9/l) te bevestigen. Vervolgens kunnen de consolidatiekuren worden gegeven.

Complete moleculaire remissie wordt bepaald met een PCR op PML-RARA, het transcript van het fusiegen. Deze PCR heeft een gevoeligheid van 10^{-4}–10^{-5} en dient negatief te zijn in het beenmerg na het afsluiten van de inductie- en consolidatiebehandeling (dus voor het starten van de onderhoudsfase in geval het HOVON 79-schema wordt gevolgd). Tijdens ATO/ATRA-behandeling moet de PCR voor PML-RARA negatief worden gedurende de behandeling. Een persisterend positieve PCR voor PML-RARA impliceert dat de leukemie niet volledig in remissie is gekomen en vereist aanvullende behandeling. Een allogene hematopoëtische celtransplantatie (HCT) moet dan sterk worden overwogen. Verder wordt geadviseerd bij patiënten met hoogrisico-APL gedurende de eerste twee jaar (na afronden van de behandeling) de PML-RARA-PCR (bijv. driemaandelijks) te herhalen. Voor responsbeoordeling is het belangrijk zich te realiseren dat het uitrijpen van de blasten soms tot wel 50 dagen na start van de behandeling kan duren, gedurende welke tijd de ziekte dus nog detecteerbaar is. Het is daarom van belang de PML-RARA

Deze concept-richtlijn is nog niet ter commentaar aan de NVvH-leden voorgelegd en nog niet geautoriseerd door het NVvH-bestuur.
In samenwerking met: Nederlandse Vereniging voor Hematologie, MODHEM en Hematon
Trefwoorden: APL, richtlijn
Keywords: APL, guidelines



FIGUUR 1. HOVON 79-schema. Voor patiënten met laag- en intermediair-risico-APL wordt thans het ATO/ATRA-schema toegepast, zoals beschreven in *Tabel 1* en *Figuur 2* , pagina 400. Hoogrisico-APL-patiënten dienen indien mogelijk te worden geïncludeerd in de HOVON 138-studie (APOLLO-studie). Buiten studieverband kunnen deze patiënten volgens de controlegroep van de HOVON 138 of volgens de hoogrisicogroep van het HOVON 79-protocol worden behandeld.

PCR niet te voorbarig te bepalen.

Een aantal ziektekenmerken, zoals secundaire chromosomale afwijkingen, *FLT3*-mutaties, CD56-expressie en de BCR3-PML-RARA-isoform lijken ongunstig, echter, deze kenmerken beïnvloeden de risicoclassificatie niet. De risicoclassificatie wordt slechts bepaald door het aantal leukocyten en trombocyten. De impact van genoemde ongunstige ziektekenmerken op de overleving van patiënten die worden behandeld met ATO/ATRA-schema's is onduidelijk. Van FLT3-ITD is aangetoond dat die geen betekenis meer heeft als ongunstig ziektekenmerk wanneer patiënten worden behandeld met ATO/ATRA.[8]

AANDACHTSPUNTEN BIJ DE BEHANDELING VAN APL

VOORZORGSMAATREGELEN EN DOSERINGS-AANPASSINGEN

1. Bij kinderen en patiënten <20 jaar wordt de ATRA-dosering verlaagd naar 20 mg/m².
2. Tijdens behandeling met de combinatie ATRA/ATO kan leukocytose optreden als gevolg van de inductie van differentiatie. In dat geval moet cytoreductie door middel van het toevoegen van hydroxycarbamide worden toegepast (leukocyten 10-50 x 10⁹/l: 4 dd 500 mg hydroxycarbamide; leukocyten >50 x 10⁹/l: 4 dd 1.000 mg hydroxycarbamide).

TABEL 1. Behandeling van APL.

Laag risico (WBC ≤10 x 10^9/l en trombocyten >40 x 10^9/l) *en* **Intermediair risico** (WBC ≤10 x 10^9/l en trombocyten ≤40 x 10^9/l)	**Hoog risico** WBC >10 x 10^9/l
ATRA/ATO: **Inductie:** ATO 0,15 mg/kg/dag + ATRA 45 mg/m^2/dag (tot CR) (bij leukocytose (>10 x 10^9/l), geïnduceerd door behandeling (differentiatie), moet hydroxycarbamide worden toegevoegd) **Consolidatie:** 4 blokken van ATO 0,15 mg/kg/dag; 5 dagen per week; gedurende 4 weken (dus week 1-4; 8-12; 16-20; 24-28 + 7 blokken van ATRA 45 mg/m^2/dag gedurende 15 dagen elke 2 weken (dus week 1-2; 4-6; 8-10; 12-14; 16-18; 20-22; 24-26) (zie *Figuur 2,* pagina 400) **Geen onderhoudsbehandeling**	**Apollo-studie** (ATRA + chemo vs. ATRA + ATO + 2 doses idarubicine); buiten studieverband, controlegroep van de studie (zie *Figuur 3,* pagina 401) of hoogrisicogroep HOVON 79-schema

Hydroxycarbamide moet worden gestopt als de leukocyten zijn gedaald tot <10 x 10^9/l.

3. Ter voorkoming van het zogenoemde ATRA-syndroom (door ATRA geïnduceerd differentiatiesyndroom) dient dexamethason (2 dd 5 mg; dag 1-15) te worden gegeven bij patiënten die bij diagnose een leukocytenaantal >5 x 10^9/l hebben (zie onderstaande). Een alternatief is 0,5 mg/kg prednisolon gedurende drie weken.
4. In geval chemotherapie wordt gegeven volgens het HOVON 79-protocol dient bij patiënten ouder dan 70 jaar de dosering idarubicine te worden gereduceerd tot drie dagen (dag 2, 4, 6) in plaats van vier dagen (dag 2, 4, 6, 8) tijdens de inductiebehandeling. Het HOVON 79-protocol adviseert hoogrisicopatiënten ouder dan 60 jaar te behandelen als intermediair-risicopatiënten.
5. Bij patiënten bij wie initieel sprake is geweest van CNS-bloedingen kan CNS-behandeling worden overwogen. De ATO-spiegel in de liquor bedraagt ongeveer 15% van de spiegel in bloed.

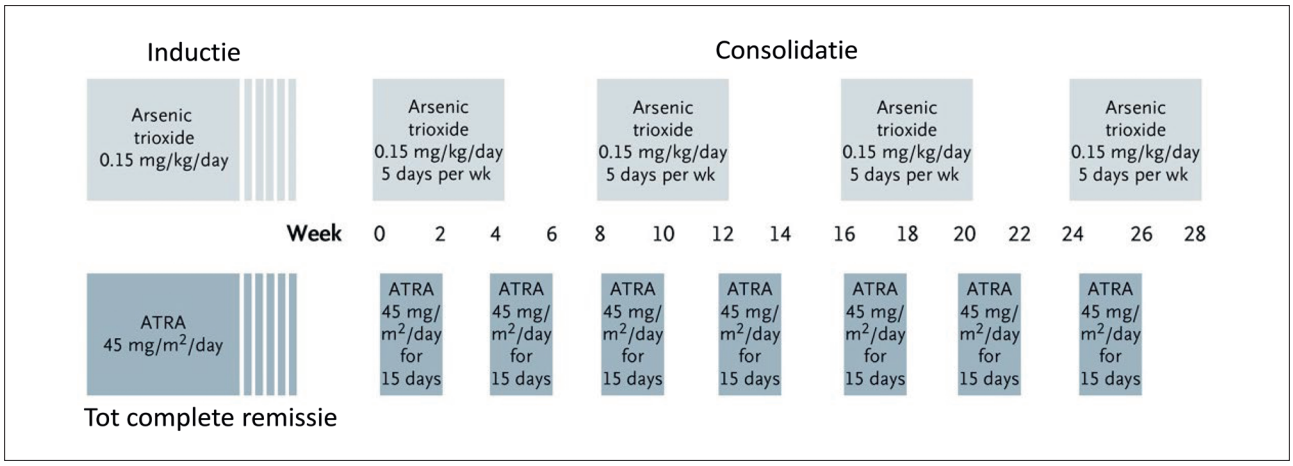
APL-DIFFERENTIATIESYNDROOM (A-DS)

Als een patiënt met APL die wordt behandeld met ATRA of ATO koorts, longinfiltraten, pleuravocht of pericardvocht ontwikkelt, dient men ervan uit te gaan (en zo te handelen) dat er sprake is van A-DS (ondanks de differentiaaldiagnose: pneumonie, decompensatie). A-DS is een potentieel fatale complicatie van inductiebehandeling van APL met ATRA-bevattende therapie. Ongeveer 25% van de APL-patiënten ontwikkelt in meer of mindere mate A-DS tijdens de inductiebehandeling. A-DS kan ook laat tijdens de inductiekuur optreden. Een stijging van leukocyten bij ATRA/ATO-combinatietherapie is, indien het op zichzelf staat, geen teken van A-DS, maar het optreden van een deel van deze symptomen kan al wijzen op A-DS. Het A-DS is ernstig indien meer dan vier van de volgende kenmerken aanwezig zijn: (onverklaarde) koorts, kortademigheid, pleura en/of pericardvocht, longinfiltraten, nierfalen, hypotensie en onverklaarde gewichtstoename van meer dan 5 kg. Patiënten met twee of drie van deze kenmerken worden geclassificeerd als hebbende een matig-ernstige A-DS (volgens Montesinos et al.).[10]

In geval van A-DS dient onverwijld te worden gestart met behandeling door middel van steroïden (dexamethason 2 dd 10 mg).[10,11] In principe dient de ATRA en/of ATO te worden gecontinueerd, tenzij de patiënt dusdanig ziek is dat hij of zij naar de IC moet of als de patiënt al twee weken is behandeld met ATRA en/of ATO. Bij een oplopend aantal leukocyten na het starten van behandeling moet hydroxycarbamide worden toegevoegd (dosering: zie boven). Bij herstel van klachten kunnen de steroïden worden gestaakt en kan ATRA/ATO weer worden herstart indien deze was gestaakt (start met 50% dosisreductie, in een week op te bouwen tot de 100%-dosering).

BLOEDINGEN OF TROMBOSE BIJ APL

Stollingsafwijkingen (trombose, embolie, bloedingen) vormen de belangrijkste doodsoorzaak van APL en zijn dus de belangrijkste risico's waarmee tijdens de behandeling in de eerste weken rekening moet worden gehouden.[11] De kans op



FIGUUR 2. ATRA/ATO-schema. *Afkomstig uit Lo-Coco et al., NEJM 2013.*

symptomatische trombose bij APL (bij/rond diagnose) is ongeveer 5% en de kans op (fatale) bloedingen is ongeveer 5-10%. Daarom is het advies bij verdenking op APL zo snel mogelijk te starten met ATRA (dus zonder te wachten op bevestiging van de diagnose!). Verder is het advies de eerste 10 dagen het aantal trombocyten boven 30 x 10^9/l en het Hb boven 5,5 mmol/l te houden. Bij patiënten met een hoog risico op bloeding (>70 jaar, leukocyten >10 x 10^9/l, creatinine >140 umol/l) dienen de trombocyten zelfs boven 50 x 10^9/l te worden gehouden. Heparine en tranexaminezuur worden niet aanbevolen als profylaxe, maar het advies van experts is om 'liberaal' FFP, plasma of cryoprecipitaat toe te dienen om het fibrinogeen boven 1-1,5 g/l te houden. Gezien het bloedingsrisico bij APL mag er geen CVC worden geplaatst en mag er geen leukafereseprocedure plaatsvinden.

PSEUDOTUMOR CEREBRI

Een (zeldzame) bijwerking van de behandeling met ATRA is het ontstaan van ernstige hoofdpijn als gevolg van een verhoogde intracerebrale liquordruk (pseudotumor cerebri). Met name jonge patiënten zijn hiervoor gevoelig. Als de diagnose is gesteld (door middel van een lumbaalpunctie, waarbij de hoge liquordruk wordt vastgesteld) dient de ATRA te worden gestaakt en dexamethason (2 dd 5 mg) te worden gegeven. Na verbetering van de kliniek kan de ATRA in een lagere dosering worden hervat, eventueel gecombineerd met (profylactisch) dexamethason (2 dd 5 mg). Het risico op pseudotumor cerebri is de reden dat jongere patienten een lagere dosering ATRA krijgen.

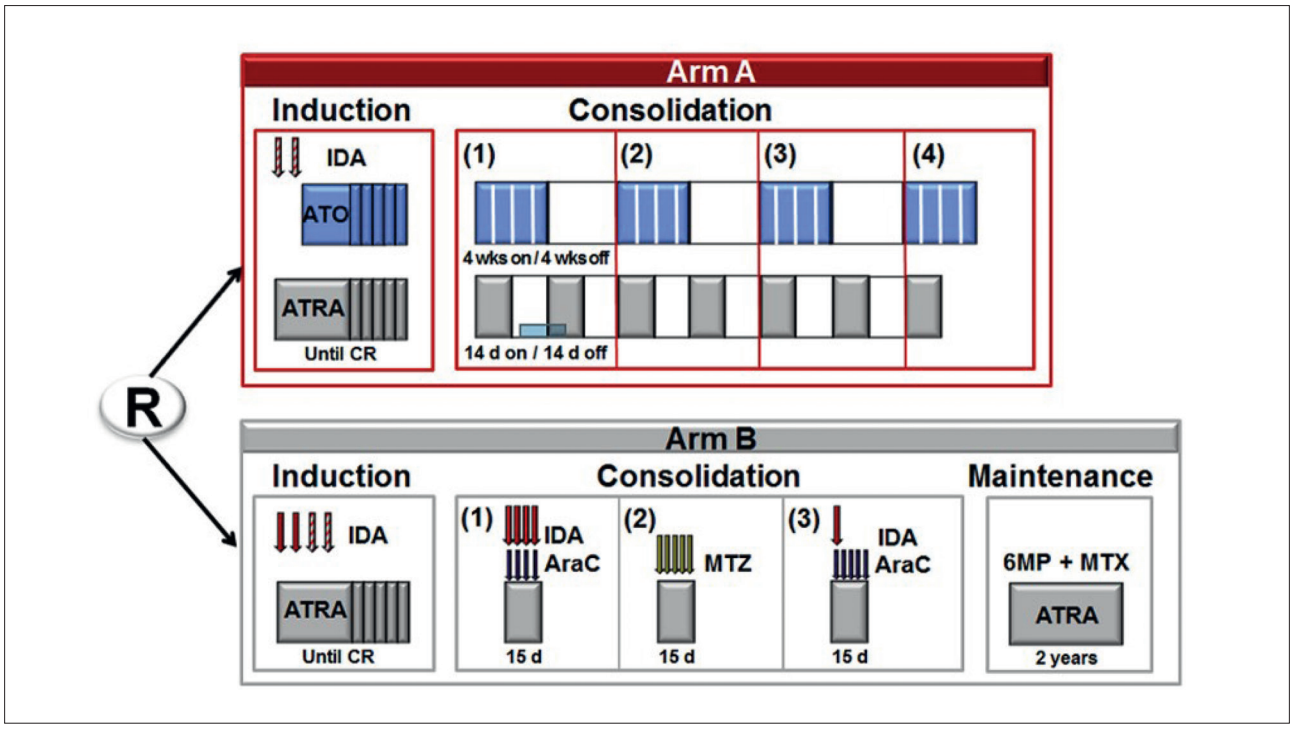
BIJWERKINGEN ATO

De belangrijkste bijwerkingen van ATO zijn QTc-tijdverlenging en hepatotoxiciteit. Er is veel discussie over de optimale manier om QTc-tijd te bepalen. Er zijn gegevens die suggereren om bij ATO-behandeling te varen op de QT-tijd en deze onder 500 ms te houden. In de ATRA/ATO-studie gepubliceerd in de New England Journal of Medicine werd het QTc-interval berekend volgens de Framingham-formule (QTc=QT+0,154*(1.000-RR)).[6] Een interval van >450 ms voor mannen en >460 ms voor vrouwen werd beschouwd als verlengd. Bij een QTc-tijd boven deze waarden werd de toediening van ATO en ook andere medicatie met invloed op de QTc-tijd onderbroken en elektrolytenstoornissen werden gecorrigeerd. Bij normalisatie van de QTc-tijd werd de ATO hervat in aangepaste dosering van 0,075 mg/kg (50%). Als in de eerste week dan geen verdere QTc-verlenging optrad, werd de ATO stapsgewijs opgehoogd naar 0,11 mg/kg. Als dit dosisniveau ook gedurende een week geen QTc-tijdverlenging gaf, werd de dosering ATO verder opgehoogd tot de volledige dosis. Derhalve is het uitdrukkelijke advies om minimaal eenmaal per week een ECG te verrichten en in geval van tekenen van QTc-tijdverlenging twee tot drie keer per week. Daarnaast is het de aanbeveling regelmatig elektrolytencontroles te doen.

Hepatotoxiciteit is een andere veelvoorkomende complicatie van behandeling met ATO. Bij graad 3-4 CTCAE-hepatotoxiciteit (bilirubine en/of ASAT en/of AF >5 x ULN) is het advies om tijdelijk de ATRA en/of ATO te staken. ATRA en/of ATO kunnen worden herstart in 50%-dosering als de leverwaarden zijn gedaald naar <4 x ULN. Als dit gedurende een week goed gaat, kan de dosering van ATRA en/of ATO worden opgehoogd naar de normale dosering (100%). Indien vervolgens opnieuw hepatotoxiciteit optreedt, dienen de middelen blijvend te worden gestaakt.

RECIDIEF APL

De kans op een recidief APL bedraagt 5-10% bij laagrisicopatiënten en 10-20% bij hoogrisicopatiënten. Meestal treedt



FIGUUR 3. HOVON 138-schema (APOLLO-studie). In deze studie kunnen alleen hoogrisico-APL-patiënten (WBC >10 x 10^9/l) worden geïncludeerd.

een recidief binnen drie jaar na behandeling op. Het recidiefpercentage ligt lager na ATRA-ATO-behandeling. Re-inductietherapie door middel van arsenicumtrioxide (ATO)/ATRA leidt tot remissie bij 85-90% van de patiënten. Er wordt in het algemeen verondersteld dat aansluitend aan een tweede complete remissie (CR2) nog een aanvullende behandeling noodzakelijk is. Het type van behandeling wordt mede bepaald door de remissiestatus na re-inductie. Bij een negatieve kwantitatieve PCR voor t(15;17) is een autologe stamceltransplantatie (conditionering busulfan/cyclofosfamide) de eerste keuze.[9] Bij een aanhoudend positieve PCR voor PML-RARA na re-inductiebehandeling dient een allogene stamceltransplantatie te worden overwogen. Patiënten met een recidief APL hebben een hogere kans op CNS-betrokkenheid. Daarom is het aan te bevelen nadat de stollingsstatus is hersteld analyse van de liquor te verrichten met achterlaten van cytarabine, en vervolgens profylactisch of therapeutisch het CNS te behandelen.

REFERENTIES

1. Arber DA, et al. Initial diagnostic workup of acute leukemia: guideline from the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. Arch Pathol Lab Med 2017:141:1342-93.

2. Lo-Coco F, et al. Current treatment of adult acute promyelocytic leukemia. Br J Haematol 2016:172:841-54.

3. Sanz MA, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2009;113:1875-91.

4. Paulson K, et al. Acute promyelocytic leukemia is characterized by stable incidence and improved survival that is restricted to patients managed in leukemia referral centres: pan-Canadian epidemiological study. Br J Haematol 2014:166:660-6.

5. Sanz MA, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. Blood 2004;104:3490-3.

6. Lo-Coco F, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 2013:369:111-21.

7. Platzbecker U, 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 2017:35:605-12.

8. Cicconi L, et al. PML-RARA kinetics and impact of FLT3-ITD mutations in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and ATO or ATRA and chemotherapy. Leukemia 2016:30:1987-92.

9. Ganzel C, et al. Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. Bone Marrow Transplant 2016:51:1180-3.

10. Montesinos P, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. Blood 2009:113:775-83.

11. Zuckerman, et al. How I treat haematologic emergencies in adults with acute leukemia. Blood 2012:120:1993-2002.

ONTVANGEN 16 SEPTEMBER 2018, GEACCEPTEERD 26 OKTOBER 2018.