

Akútna promyelocytová leukémia – patogenéza, diagnostika, prognóza (1. časť)

MUDr. Iveta Oravcová

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziologie, Interná klinika NOÚ, Bratislava

Prognóza akútnej promyelocytovej leukémie sa za posledných dvadsať rokov významne zmenila. Prispela k tomu zrýchlená diagnostika, zdokonalenie počiatočnej podpornej liečby a zaradenie nových liekov do liečby. Prvá časť článku predkladá základnú charakteristiku ochorenia, princípy diagnostiky, manažment hemoragickej diatézy a faktory ovplyvňujúce prognózu APL.

Kľúčové slová: promyelocytová, diagnostika, prognóza, patogenéza, PML/RAR α .

Acute promyelocytic leukemia - pathogenesis, diagnostics, prognosis (part I.)

The prognosis of APL has significantly changed during last twenty years. Contributing factors are accelerated diagnostics, initial better supportive therapy and incorporation of a new and strategical medicaments to the therapy. The first part of the review depicts the main characteristics of the disease, the principles of diagnostics, management of hemorrhagic diathesis and the factors affecting the prognosis of APL.

Key words: promyelocytic, diagnostics, prognosis, pathogenesis, PML/RAR α .

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (3): 172–176

Úvod

Akútna promyelocytová leukémia (APL) patrí k najlepšie liečiteľným leukémiám. Je príkladom prvej malignity s úspešným použitím molekulovo cielej terapie v liečbe. Do neskorých 80. rokov minulého storočia sa považovala za jednu z najfatálnejších leukémií, pretože počet vyliečených sa v tých časoch pohyboval v rozmedzí 20 – 40 %. Väčšina pacientov zomierala na nezládnuteľné krvácanie, refraktérne ochorenie alebo relaps. Významný klinický efekt kyseliny all-transretinovej spolu so zlepšenou podpornou liečbou sprievodnej koagulopatie prispeli k dlhodobému prežívaniu a vyliečeniu približne 75 – 80 % pacientov.

V súčasnosti u 20 – 25 % pacientov dochádza k relapsu, pričom liekom voľby s cieľom dosiahnuť druhú kompletnú remisiu je oxid arzenitý. I keď dobre poznáme patogenézu samotnej APL, metódy diagnostiky a zásady liečby, nie všetci pacienti sú diagnostikovaní včas. Takýto pacienti sa dostávajú do hematologických centier pomerne neskoro, vo vážnom klinickom stave s rozvinutým ochorením a hemoragickou diatézou. Napriek veľkej snahe a komplexnej starostlivosti títo pacienti zomierajú, pretože nie sú schopní prežiť úvodnú liečbu. Želáním je, aby lekár, ktorý príde do kontaktu prvý s pacientom s APL myslel aj na túto raritnú diagnózu, aby pacienti prichádzali do hematologických centier skôr, aby ich menej zomieralo v úvodnej liečbe a aby sme včas odhalili prípadné relapsy.

Epidemiológia

Incidenca akútnej promyelocytovej leukémie sa odhaduje približne na 0,7 prípadov na milión obyvateľov za rok, čo predstavuje asi 5 – 13 % všetkých dospelých akútnych myeloidných leukémií (AML). U detí je incidencia 3 – 17 % všetkých AML. Mikrogranulárny variant APL – M3v predstavuje 25 % detských a 17 % dospelých APL (1). Ochorenie je veľmi zriedkavé u detí do 10 rokov, následne incidencia rastie u adolescentov, dosahuje plateau počas včasnej dospelosti (viac ako 90 % chorých je vo veku 15 – 60 rokov) a zostáva na tejto úrovni, kým po veku 60 rokov nezačne opäť stúpať. To je výrazná odlišnosť oproti ostatným druhom AML, kde je plynulý vzostup do 55 rokov a následne exponenciálny nárast výskytu (2). Pravdepodobnosť výskytu u oboch pohlaví je rovnaká.

Patogenéza ochorenia

V patogenéze APL je prvotným dejom fúzia génu pre alfa receptor kyseliny retinovej (RAR α) s jedným z partnerských génov, vznik aberantného génu a následná produkcia abnormálneho fúzneho proteínu (obrázok 1). Viac ako 95 % prípadov APL charakterizuje translokácia medzi chromozómami 15 a 17, t(15;17). Do translokácie t(15;17) je zapojený gén RAR α na chromozóme 17q21 a PML gén na chromozóme 15q22. V nízkej frekvencii, menej ako 3 %, sa popisuje partnerský gén PLZF na chromozóme 11, alebo veľmi zriedkavo partnerské gény NuMA (< 1 %) na chromozóme 11, NPM (< 1 %) na chromozóme 5 a Stat5b

gén (< 1 %) na chromozóme 17. V priebehu roku 2008 boli popísané nové partnerské gény pri nových variantoch APL. Skôr popísaný je gén PRKAR1A, posledným popísaným je gén FIP1L1 (3, 4, 5). Translokácie uvedených génov vedú k vzniku fúzných variantov a APL (3):

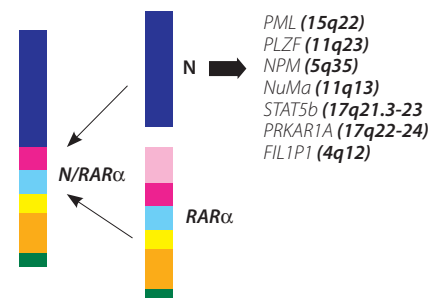
PML/RAR α , t(15; 17)(q22; q12-23), (promyelocytic leukemia, PML),

PLZF/RAR α , t(11; 17)(q23; q21), (promyelocytic leukemia zinc finger, PLZF),

NPM/RAR α , t(5; 17)(q35; q21), (nucleophosmin, NPM),

NuMA/RAR α , t(11; 17)(q13; q21), (nuclear mitotic apparatus, NuMA),

Obrázok 1. Molekulová patogenéza APL. Schématicky znázornený vznik fúzneho proteínu N/RAR α . N vyjadruje variantné gény, ktoré sa môžu zúčastniť na tvorbe fúzneho proteínu. Uvedená senzitivita variantov APL na retinoidy.



Senzitivita na retinoidy:

- rezistentná varianta: STAT5b
- relatívne rezistentná varianta: PLZF
- senzitivná varianta: NuMa, NPM, FIP1L1
- nie je známa senzitivita: PRKAR1A

STAT5b/RAR α , der(17)(17q21.3-23), (*Signal Transducer and Activator of Transcription 5b*; prenášač signálov = transduktor a aktivátor transkripcie *Stat5b* génu na derivovanom chromozóme 17) (6),

PRKARIA/RAR α , der(17)(17q22-24), (*regulatory subunit type I-alpha of cyclic AMP-dependent protein kinase*, PRKARIA) (4),

FIP1L1/RAR α , t(4; 17)(q12; q21), posledný siedmy popísaný fúzny gén (5).

RAR α a jeho fúzni partneri sa zúčastňujú mnohých vnútrobunkových procesov vrátane apoptózy, bunkového starnutia, regulácie rastu, regulácie transkripcie, procesovania RNA, kontroly genómovej stability, odpovede na vírusové patogény, prezentácii antigénu a supresii tumorov, procesov mitózy a transportu častí ribozómov a ostatných proteínov (3). Charakter fúzneho partnera má významný vplyv na biológiu ochorenia, najmä čo sa týka senzitivity na kyselinu all-trans retinóvu (ATRA). Je známe, že APL spôsobená prítomnosťou *PLZF* génu je relatívne rezistentná a *STAT5b* varianta je rezistentná na retinoidy. *NuMA/RAR α* , *NPM/RAR α* a *FIP1L1/RAR α* sú ATRA senzitivné a pri *PRKARIA/RAR α* nie je známa senzitivita na retinoidy (7).

Gén *RAR α* kóduje jadrový receptor pre kyselinu retinóvu. Defektný fúzny proteín *PML/RAR α* pracuje ako aberantný retinoidný receptor so zmenenými DNA viažucimi vlastnosťami a je represorom RA (retinoidnej) signalizácie. Nereaguje na fyziologické koncentrácie ATRA, a preto sa diferenciácia buniek bieleho krvného radu zastavuje na úrovni promyelocytu, dochádza k blokade apoptózy promyelocytov, čo vedie k akumulácii abnormálnych promyelocytov v kostnej dreni. Na molekulovej úrovni ide o neschopnosť fúzneho proteínu *PML/RAR α* uvoľniť korepresorový komplex s históndeacetylázovou aktivitou (HDAC) a zmeniť sa na transkripčný aktivátor pri fyziologických koncentráciách ATRA. Až vysoké farmakologické hladiny (10^{-6} M) ATRA konvertujú *PML/RAR α* na transkripčný aktivátor, následne sa odblokuje génová represia a spúšťa diferenciácia patologických promyelocytov na zrelé bunky (6).

V posledných rokoch sa objavujú práce, ktoré naznačujú, že v patogenéze APL zohráva úlohu pravdepodobne ešte ďalší faktor. Štúdiami na transgénnych myšiach i na ľuďoch sa zistilo, že do patogenézy APL zasahuje aj gén *PU.1*. Walter a spol. dokázali, že *PML/RAR α* rýchlo a účinne blokuje expresiu *PU.1*. Muellerová a spol. zistili, že ATRA aktivuje expresiu *PU.1* cestou aktivácie exprese *CEBPB* a *OCT-1*. Expresia *PU.1* je esenciálna pre prechod zo štádia promyelocytu k ďalšej diferenciácii (8). Dá sa predpokladať, že pre rozvoj

Tabuľka 2. Mechanizmy patogenézy hemoragickej diatézy.

leukemická bunka	<i>Vystupňovaná fibrinolytická a proteolytická aktivita:</i> • elastáza a chymotrypsín z granúl posilujú fibrinolytický systém prostredníctvom proteolýzy dvoch plazminových inhibitorov: α-2-antiplazmínu a inhibítora C1- esterázy • elastáza priamo porušuje molekulu fibrínu s následnou tvorbou FDP • fibrinolytické proteíny u-PA a t-PA, a napríklad tcu-PA, ovplyvňujú plazminogén s následnou tvorbou plazmínu • serínová proteáza katepsín G štiepi fibrinogén a PAI-1, neutralizuje inhibitor tkanivového faktora a je mediátorom neutrofilmi indukovanej aktivácie trombocytov • nadmerná expresia annexínu II vedie k masívnej intravaskulárnej produkcii plazmínu, následnému veľmi rýchlemu spotrebovaniu α-2-antiplazmínu a potom k nekontrolovanej fibrinolýze <i>Prokoagulačná aktivita:</i> • TF účinkuje cez vytvorenie komplexu s F VII a aktivuje F X a F IX • membránový receptor F V uľahčuje nahromadenie protrombínového komplexu a zvyšuje jeho aktivitu o 100 000 krát • CP priamo aktivuje F X, nezávisle od prítomnosti F VII <i>Produkcia cytokínov TNF-α a IL-1β:</i> • zvyšujú expresiu TF a znižujú expresiu TM v endotelovej bunke, čo vedie k protrombotickým podmienkam • stimulujú endotelovú bunku k produkcii PAI-1, následne inhibícia fibrinolýzy prispieva k protrombogénnemu potenciálu endotelovej bunky
endotelová bunka	<i>Prokoagulačné a antikoagulačné aktivity:</i> • sú zvýšené cytokínmi TNF-α a IL-1β produkovanými leukemickou bunkou • trombomodulín-trombínový komplex aktivuje cirkulujúci proteín C, ktorý ako silný antikoagulant proteolyticky inaktivuje F V a F VII <i>Fibrinolytické a antifibrinolytické vlastnosti:</i> • cievny endotel môže produkovať všetky komponenty fibrinolytického systému: t-PA, u-PA, PAI-1 a receptory pre plazminogénové aktivátory a plazminogén • vazoaktívne substancie ako bradykinín, faktor aktivujúci trombocyty a trombín, môžu spúšťať uvoľnenie t-PA zo zásob v cievnej stene • produkcia PAI-1 endotelovou bunkou chráni pred nadmernou fibrinolýzou
trombocytopénia	• spôsobená samotným ochorením a neskôr chemoterapiou

FDP – fibrín-degradačné produkty, u-PA – urokinázový aktivátor plazminogénu, t-PA – tkanivový aktivátor plazminogénu, tcu-PA – dvojreťazová aktívna forma prourokinázy, PAI-1 – inhibitor aktivátora plazminogénu, TF – tkanivový faktor, F – faktor, CP – nádorový prokoagulant, TM – trombomodulín

APL má s najväčšou pravdepodobnosťou význam blok jedného jediného génu kódujúceho proteín *PU.1*. Bez vplyvu *PU.1* zostáva zablokovaná transkripcia génov esenciálnych pre diferenciáciu granulocytových progenitorov bez toho, že by došlo k zablokovaniu proliferácie, čo v konečnom dôsledku vedie k obrazu APL (9).

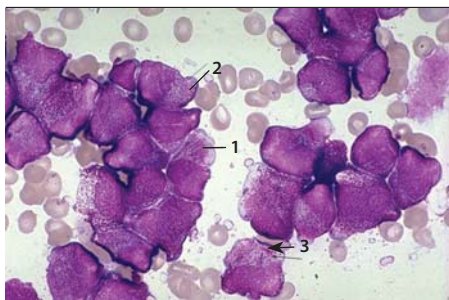
Hemoragická diatéza pri APL

Syndróm hemoragickej diatézy na začiatku APL je komplexným chorobným procesom. Frekvencia diseminovanej intravaskulárnej koagulácie (DIC) sa podľa literárnych zdrojov uvádza medzi 63 až 97 % v čase prezentácie ochorenia a v čase indukčnej liečby. Španielska leukemická skupina PETHEMA zistila, že približne 3 % všetkých pacientov s APL zomiera na hemoragické komplikácie ešte pred začatím liečby a polovica z 5 % hemoragických úmrtí v rámci indukcie je časovo situovaná do 1. týždňa indukčnej liečby (10). V období liečby APL bez all-trans retinovej kyseliny sa včasné úmrtie z dôvodu hemorágie vyskytovalo u 20 % pacientov, v súčasnosti, pri kombinovanej liečbe s ATRA sa pohybuje v rozmedzí 2,4 – 11,6 % (11). Najčastejším dôvodom úmrtia pri syndróme

hemoragickej diatézy je intrakraniálne krvácanie (57,4 – 62 %) a alveolárne krvácanie v pľúcach, prípadne ich kombinácie (10, 11).

V patogenéze hemoragickej diatézy dochádza k aktivácii mechanizmov koagulačnej a fibrinolytickej kaskády a ciest nešpecifickej proteolýzy. Úlohu zohrávajú aj zvýšené plazmatické hladiny elastázy uvoľňovanej z leukocytov, zvýšená hladina annexínu II a iné prokoagulanty APL buniek (tabuľka 2) (21). To vedie k zmenám rutinných koagulačných testov. Všetky laboratórne parametre sa obyčajne zhoršia podaním chemoterapie (pozri diagnostika). Použitie ATRA je oproti tomu spojené s postupným ustupovaním koagulopatie asociovanej s APL.

Súčasťou podpornej liečby je podávanie čerstvo zmrazenej plazmy, kryoprecipitátu a trombocytov. Tieto opatrenia môžu predísť veľkým krvácaniam u väčšiny pacientov, ale pri refraktérnych prípadoch možno zvážiť po dosiahnutí normálnej hladiny trombocytov podanie nízkomolekulového heparínu a inhibitorov fibrinolýzy. Pri prebiehajúcej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatii podávame čerstvo zmrazenú plazmu u pacientov s krvácaním a predĺženým aktivovaným parciálnym trombotickým časom (APTT) a protrombínovým

Obrázok 2. APL – M3, kostná dreň.

1- promyelocyt typu „snopcovej bunky“ (faggot cell), 2- typický promyelocyt nájdený pri APL, 3- Auerove tyčky v promyelocyte (upravené podľa Ichihashi T. a Sasada M., <http://pathy.med.nagoya-u.ac.jp/atlas/img/t8/img67.jpg>)

časom (PTT). Substituuje sa antitrombín III pri hladine menej ako 60 %, fibrinogén (Fbg) pri poklese pod 1,0 – 1,5 g/l, trombocyty pri hodnotách menej ako 30 – 50 x 10⁹/l. Počet trombocytov a Fbg je nutné monitorovať raz denne, v prípade potreby aj častejšie a takáto substitučná liečba má trvať počas indukčnej liečby dovtedy, kým nevymiznú všetky klinické a laboratórne známky koagulopatie. Napriek tejto transfúznej stratégii existujú pacienti s určitými príznakmi, ktorí majú vyššie riziko možného rozvoja fatálnej hemorágie: pacienti s aktívnym krvácaním, hypofibrinogénia menej ako 1,0 g/l, alebo zvýšená hodnota fibrín degradačných produktov (FDP) alebo D-dimérov kombinovaná s PTT a APTT, ako aj pacienti s vysokým iniciálnym počtom leukocytov alebo počtom blastov v periférii, abnormálne hodnoty kreatinínu alebo zlý klinický stav (7).

Malo by sa zabrániť centrálnej venózne katetrizácii, lumbálnej punkcii alebo iným invazívnym zákrokom (napr. bronchoskopia) pred a počas indukčnej liečby kvôli vysokému riziku hemoragických komplikácií. Prínos podávania heparínu, kyseliny tranexámovej alebo ostatných antikoagulancií a antifibrinolytík za účelom zmenšenia hemoragického rizika zostáva otáznym. Tieto látky sa nemajú rutinne používať mimo použitia v klinických štúdiách (7). U pacientov s trombembolickým priebehom DIC a zvýšenými FDP podávame nízkomolekulový heparín.

Klinický obraz, laboratórna diagnostika a diferenciálna diagnóza

V klinickom obraze dominujú príznaky hemoragickej diatézy s krvácaním do kože, slizníc, vnútorných orgánov (centrálny nervový systém, pľúca). Môže byť prítomná i hematúria, metrorágia. V dôsledku krvácania býva prítomný anemický syndróm. Organomegália je zriedkavým nálezom. Extramedulárna leukémia sa vyskytuje u 6 % pacientov s APL na začiatku ochorenia alebo pri relapse. Najčastejšie postihuje kožu a CNS. V krvnom

obraze je zvyčajne prítomná ťažká pancytopenia (2/3 prípadov), avšak v 10 – 20 % prípadov je leukocytóza, ktorá je charakteristická pre mikrogranulárny variant (M3v). Tento variant je spojený s vyššou mortalitou v dôsledku hemoragických komplikácií, ako je krvácanie do CNS a/alebo do pľúc. Pri leukopénii môže mať pacient v rôznej miere vyjadrené infekčné symptómy. V hemokoagulačnom vyšetrení sú často prítomné prejavy konzumpčnej koagulopatie s depléciou koagulačných faktorov, najmä hypofibrinogénia, trombocytopenia, predĺžené časy vonkajšieho aj vnútorného systému zrážania (normálne alebo mierne predĺženie APTT, často predĺženie PTT). Plazmatické ukazovatele aktivácie koagulácie, napr. trombín-antitrombínový komplex (TAT), protrombínový fragment 1 + 2 (F1 + 2) a fibrinopeptid a (FPA) sú zvýšené. Zvýšené cirkulujúce D-diméry, fibrindegradačné produkty (FDP) a urokináza (u-PA), spolu s nízkym plazminogénom a α -2 antiplazmínom poukazujú na hyperfibrinolýzu.

Pri aspiračnom vyšetrení kostnej drene materiál rýchlo koaguluje, preto je potrebné pri podrobení na APL urobiť nátery urýchlene. Nátery aspirátu kostnej drene bývajú hypocelulárne. Dominujú atypické promyelocyty s výraznou granuláciou, ktorá prekrýva jadro. Vo väčšine prípadov je myeloblastov menej ako 30 %. Jadro má jemný chromatin, obyčajne s jedným alebo viacerými výraznými jadričkami. Ak sa dá hodnotiť tvar jadra, vo väčšine prípadov je preliačené, preložené alebo dvojaločné s úzkym spojením medzi lalokmi. Cytoplazma je objemná, naplnená početnými veľkými a často splyvajúcimi azurofílnymi granulami (podľa Romanowskioho sa farbia svetlo ružovo, červeno alebo purpurovo). Auerove tyčky sú obyčajne prítomné a často sa vyskytujú v zhlukoch-snopoch, nazývaných aj „snopcové bunky“ (faggot cell) (obrázok 2). Nález snopcovej bunky nie je jednoznačne špecifický pre APL, pretože ich však nájdeme väčšie množstvo, môžeme diagnózu APL určiť so spoľahlivosťou na 99 %. Tieto bunky však nemusíme nájsť pri každej APL (1). U malej časti pacientov (15 – 27 %) sú blasty hypogranulárne alebo úplne bez granúl a niekedy sú granuly viditeľné len elektrónovým mikroskopom. Často sa vyskytujú bunky s dvojaločným, multilobulárnym alebo obličkovitým jadrom. Vyskytuje sa však nízky počet ľahko prehľadných buniek so všetkými črtami APL. Variantná forma APL – M3v sa preto môže na prvý pohľad zmýliť s monocytovými podtypmi AML. Táto atypická morfológia je typická pre periférny náter, zatiaľ čo v kostnej dreni sa morfológia viac podobá na typickú APL. Diagnóza M3v na základe morfológie je vždy neistá, preto je nutné čo najrýchlejšie získať

výsledok molekulového vyšetrenia. Dysplastické zmeny v erytrocytovom a v megakaryocyto-vom vývojovom rade sú veľmi zriedkavé (1).

Pri cytochemickom farbení sudanovou čiernou alebo peroxidázou je prítomná silná pozitivita, veľmi ľahko sa dajú nájsť snopcové bunky na preparátoch farbených myeloperoxidázou. Imunofenotypizáciou zisťujeme charakteristickú pozitivitu CD33, CD13, asi v jednej štvrtine prípadov so súčasnou negativitou antigénu HLA-DR aj negativitu CD34-, CD 117 -/+, CD 11b-. M3v APL má často koexpresiu markera T-bunkovej línie CD2 spolu s myeloidnými markermi CD13 a CD33. Expresia CD56 znamená horšiu prognózu. Spoľahlivosť dianózy APL z imunofenotypu sa odhaduje na 95 % (7).

Cytogeneticky je APL jedna z najlepšie charakterizovaných chorôb. Spolu s konvenčnou cytogenetikou je polymerázová reťazová reakcia reverznou transkriptázou (RT-PCR) najviac používanou metódou v genetickej diagnostike APL. Ďalšie špecifické metódy sú fluorescenčná in situ hybridizácia – FISH a dôkaz špecifickými protilátkami (anti-PML protilátka) (7). K vizualizácii reakcie s monoklonovou protilátkou možno použiť imunofluorescenčné aj imunohistochemické metódy. Hlavnou výhodou tejto metodiky je rýchlosť (výsledok je dostupný do 2 hodín) a možnosť vyhnúť sa potrebe drahých zariadení pre molekulovú biológiu. Hlavnou nevýhodou je to, že metóda nedokáže odlišiť rôzne zlomy v gène *PML*, ktoré je potrebné poznať pre následné sledovanie minimálnej reziduálnej choroby (MRD) (107). Na Slovensku sa dôkaz špecifickými protilátkami nepoužíva. Okrem patognomickej translokácie t(15; 17)(q12; 21) s fúznym génom *PML/RAR α* a vzácných variantných translokácií (pozri patogenézu), má asi 10 % pacientov s APL prídavné chromozómové aberácie, najčastejšie trizómiu chromozómu 8.

Cytogenetické metódy umožňujú sledovanie MRD. Čoraz väčší význam nadobúda RQ-PCR, kvantitatívne hodnotenie počtu kópií *PML/RAR α* génu, oproti konvenčnej RT-PCR (12). Santamaria a spol. analyzovali význam RQ-PCR na predpovedanie relapsu u APL a porovnávali kvantitatívne výsledky s konvenčnou RT-PCR podľa liečebnej fázy. Usudzujú, že nedávne odporúčanie sledovať MRD každé 3 mesiace počas udržiavacej liečby by sa malo predĺžiť na ďalšie 2 roky po liečbe, aj keď v tomto období by odber vzoriek mohol byť zriedkavejší (každých 4 – 5 mesiacov). Navyše pacienti s nepriaznivými faktormi, ako sú $Le > 10\,000/\mu l$ pri určení diagnózy, by mali byť sledovaní častejšie, napr. každé 2 – 3 mesiace. Odporúčajú stratifikáciu rizika relapsu založenú na kvantifikácii *PML/RAR α* NCN (normalized copy number = normalizovaný

Tabuľka 1. Hodnotenie rizika relapsu (15).

Riziko relapsu	Le (x 10 ⁹ /l)	Tr (x 10 ⁹ /l)	4-ročné RFS
Nízke	< 10	> 40	98 %
Intermediárne	< 10	< 40	90 %
Vysoké	> 10	< 40, > 40	68 %

počet kópií) u pacientov s APL počas udržiavacej liečby a po ukončení liečby. Ich výsledky ukázali, že pozitívny molekulový nález s > 10 NCN alebo znovupotvrdenie positivity metódou RT-PCR je predpoveďou rýchleho klinického relapsu v priebehu nasledujúcich 4 mesiacov (13).

Liu a spol. vytvorili kritériá malej (minor $\geq 3,0$ log redukcia normalizovaných hodnôt *PML/RAR α* fúzneho transkriptu) a veľkej (major ≥ 5 log redukcia normalizovaných hodnôt *PML/RAR α* fúzneho transkriptu) molekulovej odpovede. Dosiahnutie a udržanie veľkej molekulovej odpovede je spojené s trvalou klinickou remisiou a strata veľkej molekulovej odpovede poukazuje na zvýšené riziko novej progresie ochorenia (14).

Diferenciálne diagnosticky je nevyhnutné odlišiť iné formy akútnej leukémie (M2,M4,M5), hypoplastickú formu myelodysplastického syndrómu a aplastickú anémiu (pri pancytopenii a hypocelulárnych aspirátoch kostnej drene bez nálezu patologických promyelocytov).

Prognóza

Ak sa podarí zvládnuť iniciálnu hemoragickú diatézu, dá sa modernou diferenciačnou a cytostatickou liečbou dosiahnuť kompletná remisia u viac ako 90 % chorých, s dlhodobým preživaním 75 – 80 %. Po ukončení intenzívnej konsolidačnej terapie je približne 95 % pacientov molekulovo negatívnych. Na včasné odhalenie relapsu je nutné pravidelne monitorovať *PML/RAR α* status metódou PCR. Počas prvých dvoch rokov sa odporúčajú kontroly kostnej drene všetkých pacientov s APL každé 3 mesiace metódou RT-PCR. Dve pozitívne vzorky PCR vyšetrenia v priebehu 1 mesiaca potvrdzujú molekulový relaps.

PETHEMA a GIMEMA (Sanz a spol., 2000) skupiny definujú riziko relapsu na základe vstupného počtu leukocytov a trombocytov (tabuľka 1) (15). Rozdiely 4-ročného prežívania bez relapsu (RFS) boli v troch rizikových skupinách štatisticky významné. Určenie rizika relapsu má význam z hľadiska stratifikácie pacientov na typ konsolidačnej terapie (16). Prognózu výrazne ovplyvňujú komplikácie vo včasných fázach diagnostiky a liečby ochorenia. Najčastejšou príčinou zlyhania pred liečbou a počas liečby vo včasných fázach indukcie je hemorágia, v neskoršom období je

to infekcia a diferenciačný ATRA syndróm (10, 11). V klinických štúdiách sa uvádzajú ďalšie charakteristiky a laboratórne parametre, ktoré súvisia s prognózou a môžu ju ovplyvniť.

Expresia CD56 u pacientov s APL koreluje so signifikantne nižším počtom kompletných remisií, kratším trvaním KR a celkového prežívania. Podľa Kaita a spol. expresia CD2 signifikantne ovplyvňuje prežívanie vzhľadom na asociáciu leukocytózou a variantnou formou APL (17). Štúdia Bolognesiho a spol. (Leukemia 2000) pozorovala na súbore 64 pacientov zvýšené riziko relapsu pri prítomnosti HLA-B13 (18). Horšiu prognózu majú pacienti s t(11; 17) a fúznym proteínom *PLZF/RAR α* , lebo sú primárne rezistentní na ATRA.

Prognostický význam jednej alebo viacerých prídavných genetických abnormalít je stále predmetom diskusií. Ich výskyt sa pohybuje od 25 % do 46 % pacientov, s predominciou trizómie 8, za ktorou nasledujú abnormality chromozómov 17, 9 a 7. V súčasnosti prevláda názor, že prídavné cytogenetické zmeny nemajú žiadny vplyv na prežívanie. Je založený na výsledkoch štyroch veľkých štúdií a jednej menšej štúdie, napriek predošlým tvrdeniam o nepriaznivej či dokonca priaznivejšej prognóze (19). Prognostické závery o génových mutáciách *FLT3* a *Ras* génov sú u pacientov s APL nejednoznačné. Incidencia *FLT3-ITD* a *FLT3-D835* mutácií sa pohybuje medzi 20 – 38 % a medzi 8 % - 19%. Nie je dostupná žiadna veľká štúdia hodnotiaca mutácie *Ras* génu u pacientov s APL (20).

Čo sa týka prognostického vplyvu typu izoformy *PML/RAR α* transkriptu (*bcr1*, *bcr2*, *bcr3*), v klinických štúdiách s ATRA neboli zistené žiadne rozdiely medzi izoformami v počte kompletných remisií. V niekoľkých štúdiách bol pozorovaný vyšší počet skorých úmrtí a relapsov do dvoch rokov od dosiahnutia kompletnej remisie u pacientov s krátkou izoformou, v porovnaní s tými, ktorí mali dlhú izoformu. Krátka izoforma je asociovaná s vyššou incidenciou sekundárnych chromozomálnych abnormalít, vyšším mediánom počtu leukocytov a vyšším percentom blastov a promyelocytov pri diagnóze ochorenia (19).

Literatúra

- Schwarz J, Kačírková P, Marková J, Mikulenková D, Marinov I, Balíngová I, Michalová K. Urgentní stav v hematologii: akutní promyelocytární leukémie – principy diagnostiky. Vnitřní lékařství 2008; 54: 728–744.
- Vickers MM, Jackson G, Taylor P a spol. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. Leukemia 2000; 14: 722–726.
- Melnick A, Licht JD. Deconstruction a disease: *RAR α* , its fusion partners, and their roles in pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. Blood 1999; 93(10): 3167–3215.
- Catalano A, Dawson MA, Somana K et al. The *PRKRA* gene is fused to *RARA* in a new variant acute promyelocytic leukemia. Blood First Edition Paper, prepublished online August 21, 2007.

- Kondo T, Mori A, Darmanin S, Hashino S, Tanaka J, Asaka M. The seventh pathogenic fusion gene *FIP1L1-RARA* was isolated from a t(4;17)-positive acute promyelocytic leukemia. Haematologica 2008; 93: 1414–1416.
- Francesco Lo-Coco and Emanuele Ammatuna. The Biology of Acute Promyelocytic Leukemia and Its Impact on Diagnosis and Treatment, ASH Education Book 2006: 156–161.
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenau P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Buchner T, Dohne H, Burnett AK, Lo-Coco F. Guidelines on the management of acute promyelocytic leukemia: Recommendation from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood First Edition Paper, prepublished online September 23, 2008.
- Mueller BU, Pabst T, Fos J a spol. ATRA resolves the differentiation block in t(15;17) acute myeloid leukemia by restoring PU.1 expression. Blood 2006; 107: 3330–3338.
- Kořístek Z, Mayer J. Leukemogeneza a léčba akutní promyelocytární leukémie: cesta od nejhoršího k nejpříznivějšímu typu akutní myeloidní leukémie. Vnitřní lékařství 2008; 54: 701–727.
- 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.
- Yanada M, Matsushita T, Asou N et al. Severe hemorrhagic complication during remission induction therapy for APL: incidence, risk factors, and influence on outcome. Eur J Haematol 2007; 78: 213–219.
- Gallagher R, Schachter-Tokarz E, Liao K, Jones D, Estey E. MRD monitoring in acute promyelocytic leukemia: unresolved issues in 2005. Haematologica reports 2005; 1, 76–79.
- Santamaria C, Chillan MC, Fernandez C et al. Using quantification of the *PML/RAR α* transcript to stratify the risk of relapse in patients with acute promyelocytic leukemia. Haematologica 2007; 92: 315–322.
- Li YF, Zhu YM, Shen SH, Li JM, Chen SJ, Chen Z, Jiong HU. Molecular response in acute promyelocytic leukemia: a direct comparison of regular and real-time RT-PCR. Leukemia 2006; 20: 1393–1399.
- Sanz MA, Lo-Coco F, Martin 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 GINEMA Cooperative Groups. Blood 2000; 96(4): 1247–1253.
- Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Razon C et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA group. Blood First Edition Paper, prepublished online July 29, 2008.
- Kaito K, Katayama T, Masuoka T, Nishiwaki K, Sano K, Sekiguchi N, Hagino T, Kobayashi M. CD2+ acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, variant morphology and poorer prognosis. Clin Lab Haem 2005; 27: 307–311.
- Bolognesi E, Cimino G, Diverio D, Rapanotti MC, D'Alfonso S, Fleischhauer K, Migliaretti G, Momigliano-Richiardi P. HLA class I in acute promyelocytic leukemia (APL): possible correlation with clinical outcome. Leukemia 2000; 14: 393–398.
- Wan TSK, Ma SK, Au WY, Liu HSY, Chan JCW, Chan LC. Trisomy 21 and other chromosomal abnormalities in acute promyelocytic leukemia. Cancer Genetics and Cytogenetics 2003; 140: 170–173.
- Callens C, Chevret S, Cayuela JM et al. Prognostic implication of *FLT3* and *Ras* gene mutations in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): a retrospective study from the European APL Group. Leukemia 2005; 19: 1153–1160.
- Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. Blood 1998; 91(9): 3093–3102.

Pokračovanie v nasledujúcom čísle.

MUDr. Iveta Oravcová
OKHaT Interná klinika NOÚ
Klenová 1, 833 01 Bratislava
iveta.nemova@nou.sk