

Akútna promyelocytová leukémia – prezentujúce príznaky choroby v čase diagnózy a v relapse

MUDr. Balázs Gálffy, MUDr. Dana Horváthová, MUDr. Ladislav Sopko, PhD., MPH, MUDr. Jozef Lukáš, PhD.,
prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Úvod: Akútna promyelocytová leukémia (APL) je v súčasnosti chorobou s dobrou prognózou a s 90% úspešnosťou v dosahovaní kompletnej remisie (KR). Relaps APL sa vyskytne u 5 – 10 % pacientov počas prvých 3 rokov, neskorší výskyt relapsov je zriedkavý.

Cieľ práce: V príspevku hodnotíme prezentujúce klinické príznaky a výskyt včasných úmrtí u pacientov s novodiagnostikovanou APL (N-APL) a pacientov s relapsom (R-APL).

Materiál a metódy: Vykonali sme retrospektívnu analýzu pacientov s APL sledovaných a liečených na našom pracovisku v období 2 rokov od 1. 2. 2021 do 31. 1. 2023.

Výsledky: Vyhodnotili sme 12 pacientov s APL, z nich 10 pacientov s N-APL a 2 pacientov s R-APL. Z 10 N-APL pacientov (7 Ž a 3 M) s vekovým mediánom 54 rokov (rozptyl 33 – 77 rokov) malo 7 (70 %) prejavy krvácania, z nich 5 krvácanie z viac ako 2 anatomicky nezávislých miest. Medián počtu leukocytov bol v čase diagnózy $3 \times 10^9/l$ (0,6 – 20), hemoglobínu 82 g/l (51 – 109) a trombocytov $52 \times 10^9/l$ (2 – 201), koncentrácia fibrinogénu 2,0 g/l (0,5 – 3,1) a D-dimér 7 mg/nl (3 – 41). Len 1 pacient mal podľa Sanzovho skóre vysokorizikovú APL. Iniciálne bola koagulopatia prítomná u 5/12 (41,6 %) pacientov. Včasné úmrtie nastalo u 1/10 (10 %) pacientov s N-APL a u jedného z dvoch pacientov s R-APL, v oboch prípadoch v dôsledku masívnej CNS hemorágie. U klinicky asymptomatickej 64-ročnej pacientky s včasne odhaleným molekulovým relapsom APL viedla skorá reindukčná liečba k dosiahnutiu druhej KR.

Záver: V práci prezentované prípady potvrdzujú, že krvácanie patrí k dominantným klinickým prejavom začínajúcej aj relabujúcej formy APL. Pre vysoké riziko krvácania a včasného úmrtia na začiatku ochorenia je kľúčové včasné rozpoznanie a okamžitá liečba už pri podozrení na APL.

Kľúčové slová: akútna promyelocytová leukémia, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, krvácaivé komplikácie

Acute promyelocytic leukemia – presenting symptoms of the disease at the time of diagnosis and relapse

Introduction: Acute promyelocytic leukemia (APL) is a disease with a good prognosis, 90 % of patients achieve complete remission (CR). APL relapse occurs in 5–10 % of patients during the first 3 years, later relapses are rare.

Objectives: In the contribution, we evaluate the presenting clinical symptoms and the occurrence of early deaths in patients with newly diagnosed APL (N-APL) and patients with relapse (R-APL).

Material and methods: We performed a retrospective analysis of patients with APL monitored and treated at our workplace in a period of 2 years between February 2021 and January 2023.

Results: We evaluated 12 patients with APL, of which 10 patients with N-APL and 2 patients with R-APL. Of 10 N-APL patients (7 F and 3 M) with a median age of 54 years (range 33–77 years), 7 (70 %) had signs of bleeding, of which 5 had bleeding from more than 2 anatomically independent sites. The median number of leukocytes at the time of diagnosis was $3 \times 10^9/l$ (0.6–20), hemoglobin 82 g/l (51–109) and platelets $52 \times 10^9/l$ (2–201), fibrinogen level 2.0 g/l (0.5–3.1) and D-dimer 7 mg/nl (3–41). Only 1 patient had high-risk APL according to the Sanz score. Initially, coagulopathy was present in 5/12 (41,6 %) patients. Early death occurred in 1/10 (10 %) patients with N-APL and in one of two patients with R-APL, both due to massive CNS hemorrhage. In a clinically asymptomatic 64-year-old patient with early detection of molecular relapse of APL, re-induction treatment led to the achievement of a second CR.

Conclusion: The cases presented in the work confirm that bleeding is one of the dominant clinical manifestations of newly diagnosed and relapsed APL, too. Due to the high risk of bleeding and early death at the beginning of the disease, the early recognition of the disease and immediate treatment even if APL is suspected is crucial.

Key words: acute promyelocytic leukemia, disseminated intravascular coagulation, bleeding complications

Via pract., 2023;20(4):171-175

Úvod

Akútna promyelocytová leukémia (APL) je podtyp akútnej leukémie (podľa FAB klasifikácie M3) s charakteristickým klinickým priebehom, liečbou aj prognózou. Tvoria 10 – 12 % všetkých prípadov akútnych myeloblastových leukémií (AML) (1) s incidenciou 1,2/1 mil. obyvateľov (2)

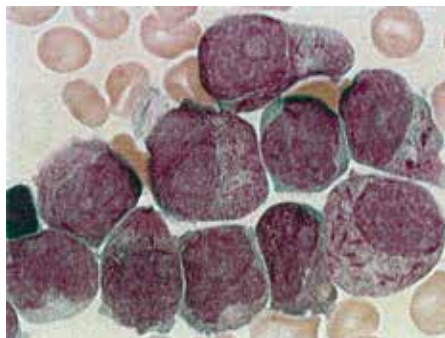
a vekovým mediánom 40 rokov (3, 4). APL je charakterizovaná blokadou diferenciácie so zastavením vývoja leukemických buniek v štádiu promyelocytov. V 95 % prípadov je prítomná translokácia medzi chromozómami 15 a 17 t(15;17) (q24; q21), ktorej výsledkom je vytvorenie fúzneho proteínu PML-RARA (5).

Klinická manifestácia AML začína zvyčajne nešpecifickými príznakmi vyplývajúcimi z anémie (slabosť, únava) a dysfunkcie leukocytov (infekty), prejavy krvácania ako prvý príznak sú zriedkavejšie. APL je však známa ako hemoblastóza s výrazne krvácaivým fenotypom, pričom krvácanie je cca v 90 % prípadov

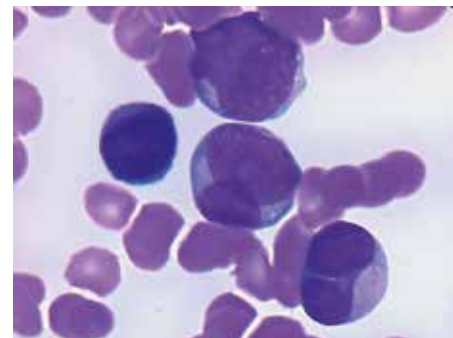
prvým príznakom ochorenia (6, 7, 8, 9). Z promyelocytových granúl sa uvoľňujú aktivátory koagulácie (priamy aktivátor FX), fibrinolýzy (u-PA a t-PA) a ďalšie proteázy. Uvoľnené cytokíny (IL-1 β a TNF α) spôsobujú apoptózu endotelových buniek so zvýšenou expresiou tkanivového faktora (10, 11). Dochádza k významným poruchám hemostázy až po plne rozvinutú diseminovanú intravaskulárnu koaguláciu (DIC). Krvácanie je výsledkom konzumpčnej koagulopatie a hyperfibrinolýzy, súčasne je prítomná ischemická dysfunkcia orgánov v dôsledku trombotickej mikroangiopatie. Pre APL je typické vysoké riziko včasného úmrtia (počas prvých 30 dní) v dôsledku krvácania do CNS, pľúcneho krvácania, sepsy a multiorgánového zlyhania (12, 13). Österroos et al. (14) zistili, že zo 46 úmrtí pacientov s APL bolo 59,4 % spôsobených krvácaním alebo trombózou s mediánom času do úmrtia len 2 dni (rozsah 0 – 27 dní). Na predpovedanie včasného úmrtia pri APL sa často používa Sanzov model rizika, pričom počet leukocytov ($Le > 10 \times 10^9/l$) predstavuje vysoké riziko (15). Najnovšie štúdie však poukazujú aj na význam vekového faktora (vek > 70 rokov) a upozorňujú, že už hodnoty leukocytov pod alebo v normálnom rozsahu sú u pacientov s APL spojené so zvýšeným rizikom úmrtia (14). Laboratórna diagnostika APL sa opiera o morfológický nález patologických promyelocytov v nátere aspirátu kostnej drene, cytogenetické potvrdenie translokácie t(15;17) a PCR dôkaz fúzneho génu PML-RARA v leukemických bunkách. Morfológicky sa rozoznávajú dva základné typy APL – hypergranulárny (obrázok 1) a variantný mikrogranulárny (obrázok 2). Imunofenotypizácia nádorových buniek prietokovou cytometriou má v diagnostike APL len pomocný význam (16, 17, 18).

Základným cieľom liečby je prekonanie maturačného bloku na úrovni promyelocytov tzv. diferenciálnou liečbou. Diferenciáciu myelopoézy a postupný vývoj do zrelejších foriem leukocytov účinne zabezpečuje all-transretinová kyselina (ATRA). Vzhľadom na hroziaci vývoj DIC a riziko včasného úmrtia je potrebné začať liečbu čo najskôr pri podozrení na APL na základe morfológického vyšetrenia kostnej dre-

Obrázok 1. Hypergranulárny typ APL



Obrázok 2. Variantný – hypogranulárny typ APL



ne. Cytogenetické vyšetrenie a molekulová diagnostika prebiehajú súbežne, ale akútny charakter ochorenia nedovoľuje čakať na ich výsledok a oddaliť liečbu ATRA. Po potvrdení diagnózy sa u pacientov s nízkym rizikom ($Le \leq 10 \times 10^9/l$) pridáva k ATRA ďalšia diferenciálna molekula oxid arzenitý (ATO). U vysokorizikových pacientov ($Le > 10 \times 10^9/l$) sa odporúča ATRA súčasne s chemoterapiou, najlepšie výsledky dosahujú indukčné režimy obsahujúce antracyklíny (19). Štúdie pri týchto režimoch potvrdili absenciu primárnej rezistencie, 90% až 95% dosahovanie kompletných remisií a 85% až 90% dlhodobé prežitie (20, 21). Počas počiatočnej liečby, pokiaľ je koagulopatia aktívna, treba sa vyhnúť invazívnym postupom, ako je lumbálna punkcia a bronchoskopia. Zabezpečenie centrálného venózneho vstupu je nutné v tomto období tiež zväziť z dôvodu vysokého rizika krvácania. Vhodným riešením je zavedenie periférnej inzertovanej centrálného katétra (PICC), ktoré je spojené s najnižším výskytom komplikácií (22). Dôležitou súčasťou terapie je podporná a antiinfekčná liečba. U novodiagnostikovaných pacientov sa odporúča udržiavať koncentráciu fibrinogénu $> 1,0 - 1,5$ g/l a počet Tr $> 30 - 50 \times 10^9/l$, pri prejavoch krvácania aj vyššie.

Relaps choroby vyvinie 5 až 10 % pacientov s APL. Väčšina relapsov sa objaví počas prvých troch rokov. Oneskorené relapsy po troch rokoch sú extrémne zriedkavé (23). Pre pacientov s recidivujúcou APL možnosť liečby zahŕňajú antracyklíny, ATO s alebo bez ATRA, cytarabín a/alebo gemtuzumab ozogamicín (24).

V práci prezentujeme súbor pacientov s N-APL a R-APL sledovaných v posledných dvoch rokoch na našom

pracovisku. Zamerali sme sa na vyhodnotenie prezentujúcich príznakov a výskyt včasného úmrtia počas prvých 30 dní. Uvádzame kazuistiky dvoch prípadov APL, ktorými chceme poukázať na význam rýchleho rozpoznanie choroby a relapsu a začatia liečby.

Materiál a metódy

Retrospektívne sme hodnotili všetkých pacientov s N-APL a R-APL sledovaných na našom pracovisku v čase od 1. 2. 2021 do 31. 1. 2023. Diagnózu APL a relapsu APL sme stanovili na základe klinického vyšetrenia, morfológického vyšetrenia kostnej drene, cytogenetického a molekulárno-genetického vyšetrenia. Už pri podozrení na diagnózu APL bola okamžite začatá suportívna a včasná kauzálna liečba podľa súčasných ELN (European LeukemiaNet) odporúčaní (19). V prípade nízkého rizika sme liečili podľa protokolu APL0406 podávaním ATRA 45 mg/m² denne rozdelených do dvoch dávok do dosiahnutia remisie a ATO 0,15 mg/kg denne do dosiahnutia remisie, resp. maximálne do 60 dní (25). V prípade vysokého rizika indukčná terapia spočívala v podávaní ATRA 45 mg/m² denne a idarubicínu 12 mg/m² každý druhý deň, 2., 4., 6. a 8. deň cyklu podľa protokolu PETHEMA LPA2005 (26). Vyhodnotili sme prítomnosť krvácania ako prezentujúceho príznaku, vstupné hodnoty krvného obrazu a hemostazeologických parametrov, výskyt koagulopatie a včasného úmrtia počas prvých 30 dní od diagnózy.

Výsledky

V hodnotenom období 2 rokov sme sledovali 12 pacientov s APL, 10 pacientov s N-APL a 2 pacientov s R-APL. Medián veku pacientov s N-APL bol 54

Tabuľka 1. Novodiagnostikovaní pacienti s APL

	Dátum	Vek	Le (g/l)	Hb (g/l)	Tr (g/l)	Fbg (g/l)	DD (ng/ml)	X	Y	Vstupné príznaky APL
1	3/2021	60	20	51	10	1,9	31,0	14	1	febrilita, slabosť dolných končatín, pády, CT angiografia mozgu negatívna
2	5/2021	68	0,8	100	107	3,0	6,9	5	4	počít chladu na prstoch horných a dolných končatín, bez febrilit a krvácania
3	6/2021	33	4,3	109	201	2,8	5,2	0	4	asymptomatický
4	7/2021	53	2,4	87	4	2,1	41,1	5	2	iniciálne spontánne hematómy na končatinách, o týždeň krvácanie z ďasien
5	12/2021	47	3,0	76	42	1,3	6,7	20	3	podkožné hematómy a výrazné gynekologické krvácanie, anemický syndróm
6	5/2022	50	5,2	71	70	1,6	34,3	3	4	petechie, hematómy, slizničné krvácanie (gingívy, epistaxa), neskôr febrilita
7	7/2022	77	0,6	82	87	3,1	3,3	0	12	rozsiahle hematómy končatín pri súčasnej protidoštičkovej liečbe užívanej po ischemickej mozgovej príhode 5 dní pred diagnózou APL
8	11/2022	55	6,7	76	2	1,9	38,8	3	0	podkožné hematómy, slizničné krvácanie (gingívy, epistaxa), hematúria, anemický syndróm
9	12/2022	48	0,7	100	61	2,6	6,4	2	1	kolapsový stav (anemický syndróm?)
10	1/2023	58	3,0	90	16	0,5	-	5	3	iniciálne rozsiahle podkožné hematómy, o 3 dni CNS hemorágia

X – počet dní od vstupných príznakov do prvej návštevy lekára, Y – počet dní od prvej návštevy lekára do začatia terapie

rokov (rozptyl 33 – 77 rokov) s prevahou žien (Ž : M = 7 : 3). Vstupné laboratórne parametre a klinické príznaky sú uvedené v tabuľke 1. Päť (50 %) pacientov malo v čase diagnózy anemický syndróm s mediánom koncentrácie hemoglobínu 82 g/l (rozptyl 51 – 109 g/l). Medián počtu Le bol $3 \times 10^9/l$ (0,6 – $20 \times 10^9/l$), až 7 pacientov malo počet Le $< 5 \times 10^9/l$ a 4 pacienti hodnotu $< 1,0 \times 10^9/l$. Vstupný počet Tr bol $52 \times 10^9/l$ (2 – $20 \times 10^9/l$), 4 pacienti mali Tr 4 – $16 \times 10^9/l$. Už v čase diagnózy bolo prítomné krvácanie u 7 (70 %) pacientov, z nich 5 krváčalo z ≥ 2 nezávislých anatomických miest. Lokalizácia krvácania je uvedená v tabuľke 1. V súbore 10 pacientov s N-APL bol medián koncentrácie fibrinogénu 2,0 g/l (0,5 – 3,1 g/l) a D-diméru 7,0 mg/nl (3 – 41 mg/nl). Koagulopatia prezentujúca sa hypofibrinogémiou alebo INR $> 1,3$ bola prítomná u 5 (50 %) pacientov. V súbore N-APL sme zaznamenali 1 včasné úmrtie (10 %). Všetci pacienti dostali liečbu ATRA – 8 pacientov v kombinácii s ATO a 2 pacienti, č. 1 a č. 10, v kombinácii s chemoterapiou – buď pre vysoké riziko ochorenia, alebo pre rozvoj diferenciálneho syndrómu. Všetci liečení pacienti okrem pacientky č. 10 dosiahli kompletnú molekulovú remisiu a v čase hodnotenia výsledkov žijú.

V uvedenom období sme sledovali 2 pacientov s R-APL. Jeden pacient s relapsom po 5,5 roka trvajúcej KR (kazuistika 2) bol riešený oneskorene konziliárne. Druhú, 62-ročnú pacientku, iniciálne so stredným rizikom, sme liečili podľa protokolu PETHEMA LPA2005 (26), následne počas udržiavacej liečby

po 20-mesačnom trvaní KR sme zistili pozitivitu PML/RARA v periférnej krvi. Po 5 týždňoch vyšetrenie KD potvrdilo R-APL. Reindukčná liečba (ATRA+ATO) viedla k dosiahnutiu druhej KR o 28 dní, KR trvá doteraz.

Kazuistika 1

58-ročná žena (v tabuľka 1 pacientka č. 10) bez významného predchorobia sa po návrate zo zahraničia dostavila na urgentný príjem rajónnej nemocnice pre vznik rozsiahlych podkožných hemátomov. V krvnom obraze bola prítomná pancytopenia a pacientke bola navrhnutá hospitalizácia, ktorú odmietla. K lekárovi sa vrátila o 3 dni neskôr, v čase vyšetrenia sa dostavila cefalea, nauzea a vomitus. V krvnom obraze pretrvávala pancytopenia, zistila sa hypofibrinogénia 0,5 g/l ťažkého stupňa. Urgentné CT mozgu potvrdilo subdurálny hematóm, pre ktorý po substitúcii Tr a fibrinogénu absolvovala neurochirurgickú operáciu a následne bola prijatá na ARO s potrebou umelej pľúcnej ventilácie (UPV). V tomto štádiu prebehla konzultácia s našim pracoviskom, na základe klinického obrazu, výsledkov krvného obrazu a náteru periférnej krvi bola stanovená diagnóza APL a odporučená liečba ATRA. Vzhľadom na prítomnú poruchu vedomia sme orálny prípravok ATRA podávali cez nazogastričnú sondu. Kapsuly ATRA sme podľa skúseností brazílskych autorov rozpustili v zmesi olivového oleja a destilovanej vody zahriatej na 45 °C (27). Dodatočne doručený výsledok genetickej analýzy potvrdil prítomnosť fúzneho proteínu

PML-RARA. Na 4. deň hospitalizácie sa u pacientky vyvinula fulminantná sepsa s multiorgánovým zlyhaním (obličky, pečeň, cirkulácia) s nutnosťou podávania vazopresorov a hemodialýzy. Pokračovali sme v intenzívnej suportívnej liečbe (trombocyty a fibrinogén). Na 6. deň liečby ATRA sme pozorovali diferenciáciu myelopoézy s nástupom diferenciálneho syndrómu. Nasadili sme kortikoterapiu a pri počte Le $27 \times 10^9/l$ cytoredukčnú liečbu (hydroxyurea a neskôr cytozínarabinozid). Kontrolné CT vyšetrenie potvrdilo progresiu CNS krvácania: intraparenchymová hemorágia frontálne a subdurálne a subarachnoidálne krvácanie s útlakom komôr. Neurochirurg odporučil konzervatívny postup. Sepsa odznela, vazopresory mohli byť vysadené, zápalové aj hepatálne parametre významne klesali, ale prehĺbila sa respiračná insuficiencia a po 9 dňoch od začiatku liečby pacientka exitovala pri prítomnosti progresie edému mozgu.

Kazuistika 2

44-ročnému mužovi s diabetes mellitus 2. typu na orálnych antidiabetikách a inzulíne sme diagnostikovali v máji 2017 APL – stredné riziko. Po liečbe ATRA v kombinácii s chemoterapiou podľa protokolu PETHEMA LPA2005 pacient dosiahol kompletnú molekulovú remisiu, ktorá trvala 5,5 roka. V januári 2023 mal pacient niekoľko dní trvajúcu hematúriu, hematológa nevyhľadal. O niekoľko dní pohotovostný lekár diagnostikoval pravostrannú hemiplegiu s fatickou poruchou. CT vyšetrenie mozgu potvrdilo rozsiahlu intrakraniálnu hemorágiu vo

frontoparietálnej oblasti a pacient bol urgentne hospitalizovaný na neurologickej JIS rájonnej nemocnice. V laboratórnom obraze bola prítomná leukopénia $1,2 \times 10^9/l$, koncentrácia hemoglobínu $105 g/l$, počet $Tr 10 \times 10^9/l$ a hemokoagulogram bez znakov DIC (INR 1,05, APTT-R 0,75, Fbg $1,9 g/l$ a D-dimér $53 mg/nl$). Po konzultácii s našim pracoviskom bola pre relaps APL odporučená okamžitá liečba ATRA a intenzívna substitúcia trombocytov. Pacient v komatóznom stave bol hospitalizovaný vo vzdialenom rájennom zdravotníckom zariadení, pridružilo sa krvácanie do GIT a pacient po 2 dňoch hospitalizácie exitoval.

Diskusia

Akútna promyelocytová leukémia zaujala z hľadiska prognózy zvláštne postavenie medzi akútnymi leukémiami myeloidného radu dobrou odpoveďou na liečbu s dosiahnutím kompletnej remisie u viac ako 90 % pacientov a nízkym výskytom relapsov (19, 23, 24). Problémom APL však ostáva vysoké riziko závažných krvácaní vyplývajúce z koagulopatie v začiatočnom štádiu choroby, ktoré pacientov ohrozuje včasným úmrtím do 30 dní po stanovení diagnózy (21, 28). Približne dve tretiny všetkých včasných úmrtí vzniknú do 1 týždňa po diagnóze a medián času do začiatku krvácania je 5 dní (29, 30). Táto skutočnosť zaraďuje APL medzi urgentné stavy v hematológii, ktoré vyžadujú rýchlu diagnostiku a neodkladnú liečbu už pri podozrení na túto diagnózu.

Analýza súboru 10 pacientov s novodiagnostikovanou APL sledovaných v posledných dvoch rokoch na našom pracovisku ukázala, že až u 70 % pacientov bolo prezentujúcim príznakom choroby krvácanie, čo je mierne nižší výskyt, ako uvádza literatúra (6, 7, 8, 9), rozdiel sa dá pripísať malému súboru pacientov. Tým sa APL líši od iných typov akútnych leukémií, preto musí prítomné krvácanie vždy vzbudiť podozrenie na tento typ leukémie a viesť k urgentnému odoslaniu pacienta na špecializované hematologické pracovisko.

U pacientov s APL nie je známy skutočný výskyt koagulopatie a DIC, ale nedávny epidemiologický výskum z Taiwanu potvrdil prítomnosť koagulopatie až u 78 % pacientov (31). V našom

súbore bola koagulopatia prezentujúca sa hypofibrinogéniou alebo $INR > 1,3$ prítomná u 5/12 (41,6 %) pacientov. Uvedené výsledky sú z malého súboru pacientov a krátkeho sledovania, preto nemusia korešpondovať s výsledkami analýz väčších súborov pacientov. Zároveň išlo prevažne o pacientov s nízkym rizikom, bez vstupnej leukocytózy, u ktorých je riziko koagulopatie nižšie. Inicialne malo 9 z 10 pacientov nízkorizikóvu APL. Všetci pacienti boli ihneď po stanovení diagnózy liečení prípravkom ATRA, ôsmi v kombinácii s oxidom arzenitým. Kombinácia s chemoterapiou sa použila u vysokorizikového pacienta s vstupným počtom $Le 20 \times 10^9/l$ a u pacientky s progresiou leukocytózy ako prejavom diferenciačného syndrómu pri liečbe ATRA. Aj v našom súbore sme potvrdili vysokú úspešnosť liečby, 9/10 (90 %) pacientov dosiahlo KR, čo je v súlade s literatúrou (19, 20, 21, 24).

Podobne ako Österroos et al. (14) aj my sme v súbore pacientov s novodiagnostikovanou APL pozorovali 10% výskyt včasných úmrtí na CNS krvácanie. Vznik fatálneho CNS krvácania po trojdňovom oddialení liečby od prvých príznakov krvácania z dôvodu odmietnutia hospitalizácie pacientkou je významnou výstrahou. Vedomé oddialenie včasnej liečby vysokoefektívnym prípravkom ATRA je hrubým pochybením. Rovnako naliehavými sú aj prvé signály možného relapsu APL. Akékoľvek prejavy krvácania u pacientov v remisii APL sú imperatívom pre okamžitú kontrolu u hematológa a včasnú liečebnú intervenciu, ktorá môže zabrániť zbytočnému úmrtiu pacienta.

Záver

1. Pri APL je často prvým príznakom choroby krvácanie, nález v krvnom obraze môže byť variabilný – normálny alebo dokonca nižší počet leukocytov nevylučuje diagnózu APL.
2. V skorom štádiu je vysoké riziko včasného úmrtia v dôsledku koagulopatie a fatálneho krvácania.
3. Pri podozrení na akútnu leukémiu musí byť pacient ihneď odoslaný k hematológovi.
4. APL sa v ére dostupnej diferenciačnej liečby s ATRA a ATO stala jednou z najlepšie liečiteľných akútnych leukémií dosahovaním remisie v 90 %

prípadoch a s dlhodobým celkovým prežívaním v 85 – 92 % v závislosti od rizika ochorenia.

5. Esenciálnou podmienkou úspechu liečby je však okamžité začatie liečby bez akéhokoľvek oddialenia.

Konflikt záujmov: Autor nie je v konflikte záujmov.

Literatúra

1. Ravandi F, Estey EH, Appelbaum FR, et al. Gemtuzumab ozogamicin: time to resurrect? *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3921-3.
2. Dinmohamed AG, Visser O. Incidence of acute promyelocytic leukemia across Europe: results of RARECARE net – a population-based study. *Stem Cell Investig.* 2019;6:37.
3. Schiffer CA, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, et al. *Holland-Frei Cancer Medicine.* 5th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2000. Chapter 124.
4. Gill H, Raghupathy R, Lee CYY, et al. Acute promyelocytic leukaemia: population-based study of epidemiology and outcome with ATRA and oral-ATO from 1991 to 2021. *BMC Cancer.* 2023;23(1):141.
5. Kakizuka A, Miller WH Jr, Umesono K, et al. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell.* 1991;66:663-674.
6. Abedin S, Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):10-15. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.10. PMID: 27913456; PMCID: PMC6142484.
7. Kwaan HC, Cull EH. The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia – What have we learned in the past twenty years. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2014;27(1):11-18. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692614000231>).
8. Hermsen J, Hambley B. The Coagulopathy of Acute Promyelocytic Leukemia: An Updated Review of Pathophysiology, Risk Stratification, and Clinical Management. *Cancers.* 2023;15:3477.
9. Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A, et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol.* 2013;30:478.
10. Stein E, McMahon B, Kwaan H, et al. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009;22:153-163.
11. Bátorová A. Konzumpčné trombohemoragické poruchy – diseminovaná intravaskulárna koagulácia. In: Sakalová A, Bátorová A, Mistrík M, Hrušíško M, et al. *Klinická hematológia.* Bratislava: Vydavateľstvo Osveta, 2010: 233-238 s.
12. 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.
13. Abudawood M, Alorini H, Samman MA, et al. Fatal intracranial haemorrhage in acute promyelocytic leukemia patients with short isoform of PML-RAR α : Review of molecular and radiological data. *Saudi J BiolSci.* 2023;7(7):103710.
14. Österroos A, Maia T, Eriksson A, et al. A risk score based on real-world data to predict early death in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica.* 2022;107(7):1528-1537.
15. Sanz MA, LoCoco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood.* 2000;96(4):1247-1253.

16. Sotkowski T, Faber E, Indrák K, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní promyelocytární leukemie (APL). In: Doubek M, Mayer J. Léčebné postupy v hematologii – aktualizace 2022. Praha: Česká hematologická společnost ČLS JEP; 2022: 51-59.
17. Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:5126-5135.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute myeloid leukemia. 4.2023.
19. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood*. 2019;133(15):1630-1643.
20. 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.
21. Stahl M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia (APL): remaining challenges towards a cure for all. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(13):3107-3115.
22. Sotkowski T, Čerňan M, Vráblová L, Labudíková M, Papajík T. PB1883: Implantation and long-term use of peripherally-inserted central catheter are safe in patients with acute promyelocytic leukaemia. *Hemasphere*. 2023 Aug 8;7(Suppl):e446307c.
23. Douer D, Zickl L, Schiffer CA, et al. Late relapses following all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia are uncommon, respond well to salvage therapy and occur independently of prognostic factors at diagnosis: long-term follow-up of north American inter group study I0129. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118(Suppl):83.
24. Min GJ, Cho BS, Park SS, et al. Treatment for relapsed acute promyelocytic leukemia: what is the best post-remission treatment? *Blood Res*. 2022;57(3):197-206.
25. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med*. 2013;369:111-121.
26. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al.; PETHEMA and HO-VON Groups. 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 Jun 24;115(25):5137-46.
27. Okumura LM, BaruelOkumura PC, Veroneze C. Administration of all-trans retinoic acid through enteral tubes in acute promyelocytic leukemia: the handling of cytotoxic agents and clinical benefits. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2017;39(1):86-88.
28. Lehmann S. Early death in APL. In: Ablá O, Lo Coco F, Sanz MA, eds. *Acute Promyelocytic Leukemia: A Clinical Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2018: p. 71-86.
29. Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol*. 2007;78(3):213-219.
30. Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012;156(1):24-36.
31. Chang H, Kuo MC, Shih LY, et al. Clinical bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012;88: 321-328.

MUDr. Balázs Gálffy

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 85107 Bratislava
drgalffy@gmail.com

