

Trombocytopenie u pacientů s akutní promyelocytární leukemií

Z. Kořístek

Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Fatální krvácení je stále hlavní příčinou časné mortality u pacientů s diagnózou akutní promyelocytární leukemie (APL). Závažnost krvácení vyplývá z trombocytopenie a hlavně z komplexní koagulopatie, typické pro APL. Hloubka trombocytopenie přitom souvisí se závažností koagulopatie, což bylo důvodem, proč byla trombocytopenie zohledněna při dělení pacientů s APL do skupin nízkého, středního a vysokého rizika (dle Sanze). Na rozdíl od vstupní leukocytózy, která zvyšuje riziko relapsu, vstupní trombocytopenie vypovídá spíše o riziku časného úmrtí. Riziko krvácení je nepřímo úměrné koncentraci trombocytů a trombocytopenii je nutné v úvodu léčby APL vnímat odlišně než u jiných hematologických malignit. Substituční léčba trombocytopenie je u APL zcela zásadní, protože přes dosažený pokrok v oblasti diagnostiky a komplexní léčby APL stále neexistuje jednoznačné doporučení pro jinou terapii koagulopatie, ať už se týká heparinu, antifibrinolytik, substituční léčby atd. Chyby často pramení z určitého nepochopení doporučení u APL, kdy je pro dostatečnou účinnost substituční léčby nutné, aby koncentrace trombocytů v žádném okamžiku nepoklesla pod doporučenou mez (typicky $30\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$). Z dat pracoviště kooperujících s Českou leukemickou skupinou pro život (CELL) vyplývá, že v posledních čtyřech letech jsou v ČR pacienti do hematologických center odesíláni dříve a diagnostika je rychlejší, což s sebou přineslo příznivější rozložení vstupního rizika. Úvodní mortalita také významně poklesla, nepochybně také díky intenzivnější substituční terapii trombocytopenie a koagulopatie. V období let 1989–2006 bylo ve skupině vysokého, středního a nízkého rizika diagnostikováno 33 %, 46 % a 22 % pacientů, z nichž 69 % nemocných dosáhlo indukce kompletní remise (období let 1989–2006). V období let 2006–2009 se poměr změnil na 17 %, 45 % a 38 % pacientů diagnostikovaných ve vysokém, středním a nízkém riziku a kompletní remise dosáhlo již 93 % pacientů. Tyto výsledky jsou již naprosto srovnatelné se zeměmi, ve kterých má diagnostika a léčba APL ty nejlepší výsledky, a to je pro českou hematologii jistě velmi dobrá zpráva.

Klíčová slova: akutní promyelocytární leukemie – trombocytopenie – koagulopatie

Thrombocytopenia in patients with acute promyelocytic leukemia

Summary: Fatal bleeding is still the main cause of early death in patients with acute promyelocytic leukemia (APL). The severe bleeding disorder arises from thrombocytopenia and, obviously, from complex coagulopathy typical for APL. The extent of thrombocytopenia is related to the severity of coagulopathy, and this was the reason why thrombocytopenia was considered when the three risk groups (low, intermediate, high risk) for APL were made by Sanz et al. Contrary to leukocyte concentration in time of diagnosis which increases the probability of relapse, thrombocytopenia mirrors more likely the risk of early death. Risk of bleeding is inversely related to the concentration of thrombocytes and, therefore, thrombocytopenia during the first days in APL should be considered in a different way than in other hematological malignancies. Platelet transfusions are the principal treatment of coagulopathy and thrombocytopenia in APL, because despite the progress in diagnostics and complex therapy of APL there is no clear and unambiguous recommendation for treatment of APL coagulopathy using either heparin nor antifibrinolytics or plasma coagulation factors substitution etc. Mistakes often originate from certain misunderstanding of recommendations for transfusion policy in APL, when satisfactory prophylactic treatment means that thrombocyte concentration never decreases under the recommended level (typically $30\text{--}50 \times 10^9/\text{l}$). Analysis of the data from centers which cooperate with CELL (the Czech leukemia study group for life) showed that patients with APL were sending to those centers sooner, and the diagnostics were faster in last four years in the Czech Republic. This fact improved the distribution of patient in the risk groups. Moreover, the early mortality meaningfully decreased, undoubtedly thanks to the more intensive substitution therapy of thrombocytopenia and coagulopathy. Between 1989 and 2006, the distribution of patients diagnosed with APL in the Czech Republic was 33 % high risk, 46 % intermediate risk, and 22 % low risk, and only 69 % of patients reached complete remission after induction therapy. In the last years, between 2006 and 2009, the distribution of patients with APL diagnosed and in CELL cooperating centers changed to 17 % high risk, 45 % intermediate risk, and 38 % low risk, and 93 % of the patients reached complete remission after induction. These newer results are fully comparable with countries, where the results of diagnostics and treatment of APL are the best – and we can conclude, that this is the best message for the Czech hematology.

Key words: acute promyelocytic leukemia – thrombocytopenia – coagulopathy

Akutní promyelocytární leukemie je výjimečná akutní leukemie z řady důvodů, mezi kterými vyniká hlavně vysoké riziko fatálního krvácení v úvodu léčby, téměř úplná jistota dosažení

kompletní remise a při dosažení remise pak vysoká pravděpodobnost úplného vyléčení (80–90%). Právě z důvodu excelentní prognózy pacientů je nezbytné soustředit se především na:

1. všeobecnou znalost příznaků APL u odborné veřejnosti, aby o APL měli povědomí i lékaři nehematologové,
2. neodkládat došetření pacientů s nejasnou leukopenií a neutropenií

- a zahrnout u těchto pacientů APL do diferenciálně diagnostické úvahy,
3. při kombinaci trombocytopenie, neutropenie a krvácivých projevů vždy neprodleně vyloučit APL, pokud možno v hematologickém centru s možností vyšetření PML/RAR α ,
 4. už při podezření na APL ihned nasadit kyselinu all-trans-retinovou (ATRA) a agresivně substituovat trombocyty – ještě před potvrzením diagnózy APL.

Trombocytopenie je sice u APL poměrně běžná, ostatně stejně jako u dalších akutních myeloidních leukemií, ale výrazný pokles trombocytů souvisí spíše s koagulopatií než s infiltrací dřeně. APL se rozvíjí obvykle poměrně dlouho a anamnézu potíží lze u většiny pacientů bez problémů vysledovat 4–6 týdnů zpětně. Blok diferenciace granulocytů nejprve způsobí neutropenii, trombocytopenie se bez koagulopatie rozvíjí jen pozvolna. Navíc většina pacientů, u kterých je APL zachycena časně nebo náhodně, nemívá těžkou trombocytopenii a koncentrace krevních destiček (PLT) bývá vyšší než 60–100 $\times 10^9/l$. U pacientů bez leukocytózy proto trombocytopenie spíše ukazuje na rozvinutou koagulopatii s konzumpcí trombocytů. U pacientů s agresivním, resp. pokročilým onemocněním, kteří mají koncentraci leukocytů (WBC) vyšší než 10 $\times 10^9/l$, resp. 5 $\times 10^9/l$, je však těžká trombocytopenie pravidlem, ať už s ohledem na těžkou komplexní koagulopatii nebo na pokročilost onemocnění.

Jinými slovy, trombocytopenie u APL spíše vyjadřuje závažnost koagulopatie a riziko fatální hemoragie, leukocytóza vypovídá navíc o zvýšeném riziku relapsu nemoci a trombocytopenie je u leukocytózy vzhledem k rozvinuté koagulopatii a postižení krvetvorby pravidlem. Tyto zákonitosti také postihuje dnes už standardní dělení APL na jednotlivé rizikové skupiny dle Sanze:

1. nízké riziko – WBC < 10 $\times 10^9/l$
a PLT > 40 $\times 10^9/l$,
2. střední riziko – WBC < 10 $\times 10^9/l$
a PLT < 40 $\times 10^9/l$,

3. vysoké riziko – WBC > 10 $\times 10^9/l$
a PLT < 40 $\times 10^9/l$ [1].

U rozvinuté koagulopatie je charakteristickým vstupním nálezem právě trombocytopenie, dále je to různě závažná hypofibrinogenemie a vysoké hodnoty D-dimerů. Už v 60. letech minulého století se koagulopatie a trombocytopenie u APL dávala do souvislosti s diseminovanou intravaskulární koagulací (DIK). Proto se také začal u APL používat heparin, což sice vedlo k poklesu časné mortality, jenže současně s heparinem se standardně a široce začal používat daunorubicin a pacienti byli intenzivněji substituováni mraženou plazmou a trombokoncentráty. Je zajímavé, že někteří autoři už v té době uvažovali o primární hyperfibrinolýze jako o možné příčině APL koagulopatie [2]. Použití heparinu se sice stalo určitým standardem, ale nebylo nikdy doloženo prospektivní randomizovanou studií. Goldberg et al v roce 1987 srovnali výsledky v té době dostupných prací a nakonec konstatovali, že kromě přínosu novějších typů indukční chemoterapie byla redukce mortality spíše efektem agresivnější transfuzní politiky a lepší dostupnosti trombokoncentrátů než důsledkem podávání heparinu [3].

Velmi přínosnou práci v době před zařazením ATRA do indukční terapie APL publikovali Rodeghiero et al v roce 1990. Autoři retrospektivně srovnali efekt podávání heparinu, antifibrinolytik a pouze substituční transfuzní terapie u celkem 268 pacientů léčených v rámci skupiny GIMEMA v letech 1984–1987. Cílem substituce transfuzními přípravky bylo především udržování koncentrace trombocytů trvale nad 30 $\times 10^9/l$. Autoři neprokázali statistický rozdíl ve výskytu fatálních hemoragických příhod mezi jednotlivými přístupy [4].

Konečný důkaz, že hlavním důvodem těžké koagulopatie u APL je extenzivní fibrinolýza, podala v roce 1999 Menelová et al po studiu exprese a vlivu annexinu II na koagulaci u pacientů s APL a jinými leukemiemi. Annexin II je především kofaktorem aktivátoru plazmi-

nogenu (t-PA), kdy je výsledkem této vazby přibližně 60krát rychlejší tvorba plazminu. Buňky t(15;17) pozitivní APL exprimují abnormálně vysoké množství annexinu II, a tímto mechanismem dochází k masivní intravaskulární produkci plazminu, což vede k rychlému spotřebování $\alpha 2PI$ (α -2-plazminogen-inhibitor) a nahromadění plazminu v oběhu s následkem vystupňované a nekontrolovatelné fibrinolýzy [5]. Koagulopatie po zahájení podávání ATRA odeznívá během 5–7 dní, kdy se začne normalizovat hladina fibrinogenu, D-dimerů a $\alpha 2PI$, přičemž působením ATRA dochází v buňkách APL k poklesu exprese annexinu II díky snížení množství mRNA pro annexin II [6].

Kromě podávání kyseliny all-trans-retinové (ATRA), které má být zahájeno nejdříve, tedy již při podezření na APL, je nejdůležitější a základní prevencí fatální hemoragie intenzivní transfuzní terapie vedená tak, aby koncentrace trombocytů nikdy neklesla pod 30 $\times 10^9/l$, u rizikových pacientů pod 50 $\times 10^9/l$. Mezi rizikové pacienty přitom řadíme pacienty s leukocytózou nad 10 $\times 10^9/l$, pacienty ve vyšším věku, s výrazně abnormálním koagulogramem a s projevy renální insuficience [7,8]. Na tomto místě je potřeba zdůraznit, že uvedené koncentrace trombocytů nejsou prahem pro převod transfuzního přípravku, ale jedná se o nepodkročitelné hranice v rámci postupu lege artis. Substituční transfuzní léčba má být vedená tak, aby vůbec nedošlo k poklesu pod uvedené hodnoty. To mimo jiné znamená, že je nutné velmi pečlivě sledovat dynamiku koagulace a krevního obrazu, a vyšetření je tedy vhodné provádět nejméně 2krát denně. Přínos heparinu, antifibrinolytik a jiných antikoagulačních a podpůrných přípravků nebyl dosud jednoznačně prokázán, i když z logiky věci vyplývá, že kombinace kontinuálního intravenózního podávání antifibrinolytik a nízkomolekulárního heparinu by mělo mít nejlepší efekt.

Další důležitý aspekt vyplývající z přirozeného průběhu choroby souvisí samozřejmě s včasnou diagnózou, kdy

méně rozvinuté onemocnění má lepší prognózu. Čím je časnější záchyt APL, tím je koagulopatie méně rozvinutá a trombocytopenie méně výrazná, s progresí nemoci se objevuje leukocytóza, při které se výrazně zhorší koagulopatie a navíc výrazně naroste riziko relapsu. Proto je žádoucí, aby se na možnost APL myslelo u všech pacientů, u kterých je zachycena nejasná leukopenie spojená s těžkou neutropenií, případně ještě v kombinaci s trombocytopenií. Úlohou hematologických center je trvalé zdůrazňování možnosti zachytu APL v časných stadiích a každý hematolog, který přijde do styku s pacientem se zachycenou nejasnou neutropenií, by měl v rámci diferenciální diagnostiky zahrnout do své rozvahy také APL. Z dat pracovišť kooperujících s Českou leukemickou skupinou pro život (CELL) vyplynulo, že v posledních čtyřech letech jsou pacienti v České republice odesíláni do hematologických center dříve a diagnostika je rychlejší, což je velmi pozitivní informace. Tato skutečnost s sebou podle očekávání přinesla také příznivější rozložení vstupního rizika a pokles časné mortality. Pokles mortality nepochybně plyne také z intenzivnější substituční terapie trombocytopenie a koagulopatie, kdy se prosadil trend udržovat v úvodu léčby koncentraci trombocytů okolo $50 \times 10^9/l$, což přímo vedlo k významnému poklesu výskytu fatálních krvácení. Z analýzy výsledků na pracovištích v ČR bylo v období 1989–2006 diagnostikováno ve

skupině vysokého, středního a nízkého rizika 33 %, 46 % a 22 % pacientů s APL, z nichž 69 % nemocných dosáhlo indukce kompletní remise [9]. V posledních čtyřech letech, tedy v období let 2006–2009, se tento poměr na pracovištích kooperujících se CELL změnil na 17 %, 45 % a 38 % pacientů diagnostikovaných ve vysokém, středním a nízkém riziku, a kompletní remise na těchto pracovištích dosáhlo po indukci již 93 % pacientů. Tyto výsledky jsou již naprosto srovnatelné se zeměmi, ve kterých má diagnostika a léčba APL ty nejlepší výsledky, a to je pro českou hematologii jistě velmi dobrý výsledek.

Závěr

Závěrem můžeme konstatovat, že základním předpokladem úspěšné léčby APL je včasný záchyt a agresivní úvodní podpůrná léčba, jejímž úkolem je především zajištění trvalé koncentrace trombocytů nad $30\text{--}50 \times 10^9/l$, více je přitom nepochybně lépe. Indukční léčba je v současnosti zcela standardní (AIDA, tedy ATRA + idarubicin) a navodí remisi prakticky u všech pacientů s PML/RARA α pozitivní APL, rezistentní onemocnění je naprosto raritní. Podcenění významu trombocytopenie v úvodu APL vede jednoznačně k ohrožení pacienta fatálním krvácením a nedostatečnou substitucí trombocytů lze označit za postup non-lege artis.

Literatura

1. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G et al. Definition of relapse risk and role of nonan-

thracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96: 1247–1253.

2. Didisheim P, Trombold JS, Vandervoort RLE et al. Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. *Blood* 1964; 23: 717–728.

3. Goldberg MA, Ginsburg D, Mayer RJ et al. Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia? *Blood* 1987; 69: 187–191.

4. Rodeghiero F, Avisati G, Castaman G et al. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990; 75: 2112–2117.

5. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT et al. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 994–1004.

6. Kawai Y, Watanabe K, Kizaki M et al. Rapid improvement of coagulopathy by all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 1994; 46: 184–188.

7. Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005; 105: 3019–3025.

8. Sanz MA, Lo Coco F. Standard practice and controversial issues in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *Hematologica* 2005; 90: 840–845.

9. Schwarz J, Kořístek Z, Starý J et al. Léčba akutní promyelocytární leukémie v Česku: výsledky a analýza prognostických faktorů. *Vnitř Lék* 2008; 54: 757–770.

MUDr. Zdeněk Kořístek, Ph.D.

www.fnbrno.cz

e-mail: zkorist@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 2. 4. 2010

www.klinickaonkologie.cz