

Ubehandlet er akutt promyelogen leukemi oftest dødelig grunnet intravaskulær koagulasjon, blødning og beinmargssvikt. Sykdommen vil kunne lære oss mye om morgendagens spesifikke kreftbehandling

## Mot en mer spesifikk kreftbehandling?

Måltrettet kreftbehandling ved leukemi har vist oss at kreftcellenes biologiske egenskaper har større innvirkning på prognosen enn pasientens alder og andre sykdommer (1, 2). Trolig er akutt promyelogen leukemi det nærmeste vi kommer en aggressiv kreftsykdom hvor helbredelse kan oppnås uansett alder og sykkelighet – forutsatt at den rette molekylære diagnosen er satt. Håkon Reikvam og medarbeidere gir oss i dette nummer av Tidsskriftet en systematisk oversikt over diagnostikk og behandling av akutt promyelogen leukemi (3). Vi får demonstrert hvordan genanalyser gir grunnlag for individuell behandling som gir helbredelse hos mer enn 70 % av pasientene under 65 år. Hos pasienter over 70 år kan behandlingen gjøres mer skånsom og likevel resultere i helbredelse hos 50 % (2).

Historien om behandlingen av akutt promyelogen leukemi illustrerer den mangslunne og langsomme utviklingen vi har hatt i utviklingen av målrettet kreftbehandling (4, 5). Akutt promyelogen leukemi ble først beskrevet i 1957 av den norske legen Leif K. Hillestad – som den mest maligne formen for akutt leukemi, med nesten 100 % dødelighet (6). Sent i 1970-årene ble det etablert cellemodeller og prøverørstester som i stort format ga opphav til en rekke nye medisiner. Differensiering av umodne kreftceller til modne og tilnærmet normale celler ble lansert som behandlingsprinsipp. A-vitamin eller lave doser med cytarabin (AraC) viste seg å gi differensiering av leukemiceller til modne nøytrofile granulocytter (4). Cytarabin, en etterlikning av DNA-byggesteinen deoksytydin, er senere blitt en hjørnestein i all leukemibehandling.

Strategien med differensiering av leukemiceller ble tatt opp av kinesiske hematologer etter kulturrevolusjonen. Differensiering var i tråd med konfusiansk filosofi: Den «onde» leukemicellen skulle heller omskoleres enn drepes og dermed gjøre pasienten frisk (5). Kinesiske hematologer fikk reisestipend til å besøke Hôpital Saint-Louis i Paris. I bagasjen hadde de med ulike former for A-vitamin, og i fellesskap utpekte franske og kinesiske forskerne alltransretinsyre som mest effektivt mot leukemi. Alltransretinsyre ble produsert og vellykket forsøkt første gang i Shanghai i 1985 hos en kritisk syk fem år gammel jente (4, 5).

All forsyning av A-vitamin kom fra Kina – inntil tragedien på Den himmelske freds plass i 1989 førte til at den franske politiske ledelsen forbød samarbeid med kinesiske universiteter (4). Det tok flere år før firmaet Roche ble overtalt til å starte produksjon av A-vitamin, og enda flere år før A-vitamin kunne leveres utenfor Frankrike. Samtidig hadde flere forskere mistenkt genskade på A-vitaminreseptor i akutt promyelogen leukemi (4). Norske forskere var nå i første linje for å beskrive hvordan A-vitaminet ble omsatt i kroppen (7). I 1980-årene etablerte forskeren Michel Lanotte en cellelinje fra en yngre kvinne med akutt promyelogen leukemi, og blant annet ved hjelp av denne cellelinjen ble det i 1990 klart at A-vitaminreseptor var involvert i en kromosomtranslokasjon (8). For første gang ble en genmutasjon koblet til målrettet kreftbehandling med helbredende effekt. Ved å legge A-vitamin til den intense cellegiftbehandlingen økte langtidsoverlevelsen fra 40 % til over 70 % (5).

Er dermed akutt promyelogen leukemi en avklart sykdom og et uinteressant forskningstema? Nettopp siden vi kjenner sykdommen så i detalj på molekylært nivå, ser det ut som den vil lære oss nye triks som kan gi oss morgendagens spesifikke kreftbehandling. Oslo-forskerne Anne Simonsen og Stig Ove Bøe har nylig vist at

nedbrytning av kreftproteinet PML-RAR skjer etter et helt bestemt system for «selvspising», autofagi, ved behandling med A-vitamin eller arsenetrioksid (9). Dette funnet vil nok bidra til utvikling av ny og enda mer skånsom behandling av leukemi. Det finnes allerede en billig og effektiv kombinasjon for A-vitamin. Epilepsimedisinen valproat påvirker autofagiapparatet og blokkerer histondeacetylaser og har i flere dyremodeller vist god effekt i kombinasjon med A-vitamin (10, 11). Siden patentet på valproat er gått ut for mange tiår siden, er det dessverre lite trolig at noen vil utføre de kliniske studiene som trengs for å godkjenne midlet for bruk sammen med A-vitamin.

Massiv sekvensering av kreftgener åpner nå et nytt kapittel i vår forståelse av avansert kreftsykdom. Prøverørstester av leukemiceller er igjen på moten, men nå testes pasientenes egne celler mot mange hundre medisiner for å individualisere behandlingen (12). Jeg tror mye persontilpasset medisin vil bli bygd på nye oppdagelser i grenseflaten mellom kjemi og høyteknologisk diagnostikk i tiårene som kommer.

**Bjørn Tore Gjertsen jr.**  
bjorn.gjertsen@uib.no

Bjørn Tore Gjertsen jr. (f. 1966) er overlege ved Seksjon for blodsykdommer, Medisinsk avdeling, Haukeland universitetssykehus, professor i hematologi og prosjektleder ved Centre for Cancer Biomarkers (CCBIO) ved Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

### Litteratur

1. Rouselot P, Cony-Makhoul P, Nicolini F et al. Long-term safety and efficacy of imatinib mesylate (Gleevec®) in elderly patients with chronic phase chronic myelogenous leukemia: results of the AFR04 study. *Am J Hematol* 2013; 88: 1–4.
2. Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol* 2013; 92: 1181–8.
3. Reikvam H, Hovland R, Bruserud Ø. Akutt promyelocytteleukemi. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014; 134: 1052–5.
4. Degos L. The history of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122: 539–53.
5. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008; 111: 2505–15.
6. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand* 1957; 159: 189–94.
7. Blomhoff R, Green MH, Berg T et al. Transport and storage of vitamin A. *Science* 1990; 250: 399–404.
8. de Thé H, Chomienne C, Lanotte M et al. The t(15; 17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. *Nature* 1990; 347: 558–61.
9. Isakson P, Bjørås M, Bøe SO et al. Autophagy contributes to therapy-induced degradation of the PML/RARA oncoprotein. *Blood* 2010; 116: 2324–31.
10. Leiva M, Moretti S, Soilhi H et al. Valproic acid induces differentiation and transient tumor regression, but spares leukemia-initiating activity in mouse models of APL. *Leukemia* 2012; 26: 1630–7.
11. McCormack E, Mujčić M, Osdal T et al. Multiplexed mAbs: a new strategy in preclinical time-domain imaging of acute myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121: e34–42.
12. Pemovska T, Kontro M, Yadav B et al. Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia. *Cancer Discov* 2013; 3: 1416–29.