

Współczesne poglądy na leczenie ostrej białaczki promielocytowej

Current management of acute promyelocytic leukemia

Agnieszka Wierzbowska, Aleksandra Gołos

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Streszczenie

Ostra białaczka promielocytowa (APL) zajmuje szczególne miejsce wśród nowotworów. Jest to pierwszy nowotwór, w którym zastosowano terapię celowaną na poziomie molekularnym. Dotychczas kwas all-trans retinowy do standardowej chemioterapii opartej na antracyklinach spowodowało znaczny wzrost odsetka uzyskiwanych całkowitych remisji. Zastosowanie trójtlenku arsenu (ATO) znacznie poprawiło wyniki leczenia nawrotowych i opornych postaci APL. W ostatnich latach prowadzono wiele badań dotyczących zastosowania ATO jako alternatywnej metody leczenia I linii. W artykule przedstawiono najnowsze zalecenia dotyczące leczenia APL.

Słowa kluczowe: ostra białaczka promielocytowa, PML-RARA, diagnostyka, leczenie

Hematologia 2013; 4, 4: 291–300

Abstract

Acute promyelocytic leukemia (APL) deserves a special place among neoplasms. It is the first neoplasm which the targeted therapy at the molecular level was used in. The addition of all-trans retinoic acid to the standard, anthracycline-based chemotherapy has hugely improved the complete remission rate. The use of arsenic trioxide (ATO) has further improved the clinical outcome of relapsed and refractory APL. Recently, many studies have been conducted to investigate the use of ATO as a front-line therapy. The article shows the latest recommendations for the management of APL.

Key words: acute promyelocytic leukemia, PML-RARA, diagnosis, treatment

Hematologia 2013; 4, 4: 291–300

Wprowadzenie

Ostra białaczka promielocytowa (APL, *acute promyelocytic leukemia*) jest szczególną postacią ostrej białaczki szpikowej (AML, *acute myeloid leukemia*), w której blok różnicowania linii granulocytarnej występuje w stadium promielocyta. Morfologicznie odpowiada ona podtypowi M3 według dawnej klasyfikacji FAB (*French–American–British*) [1].

Ostra białaczka promielocytowa charakteryzuje się odmienną biologią i obrazem klinicznym, a zastosowanie odpowiedniej terapii daje dużą szansę na jej wyleczenie [2]. Rokowanie w APL uległo znacznej poprawie po wprowadzeniu do leczenia kwasu all-transretinowego (ATRA, *all-trans retinoic acid*) i trójtlenku arsenu (ATO, *arsenic trioxide*). Celem pracy jest przedstawienie aktualnych zaleceń dotyczących postępowania terapeutycznego w APL.

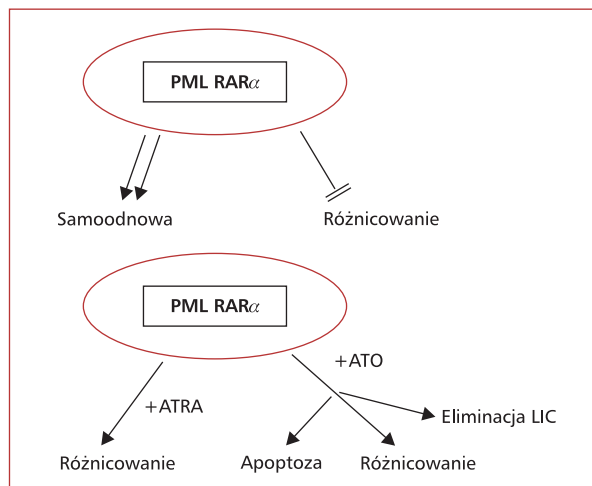
Adres do korespondencji: Agnieszka Wierzbowska, Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Ciołkowskiego 2, 90–507 Łódź, tel.: 42 689 51 94, faks: 42 689 51 92, e-mail: agawierzbowska@wp.pl

Epidemiologia i patogeneza

Ostra białaczka promielocytowa stanowi 5–10% wszystkich postaci AML. Szczyt zachorowań na APL przypada między 15. a 60. rokiem życia. Częstość występowania u kobiet i u mężczyzn jest porównywalna [3]. W ponad 95% przypadków u podstaw rozwoju APL leży zrównoważona translokacja t(15;17)(q22,q21). W jej wyniku powstaje gen fuzyjny *PML/RAR α* złożony z genu białaczki promielocytowej (*PML*, *promyelocytic leukemia gene*) zlokalizowanego na chromosomie 15 oraz genu dla receptora kwasu retinowego alfa (*RAR α* , *retinoic acid receptor alpha*) [4]. Fizjologicznie gen *PML* kontroluje zależną od białka p53 apoptozę komórek oraz współdziała z genami supresorowymi (m.in. *Rb*) [5].

Receptor *RAR α* jest jądrowym receptorem dla kwasu retinowego (RA, *retinoic acid*). W prawidłowej hematopoezie RA, poprzez interakcje z jądrowymi receptorami kwasu retinowego (*RAR*, *retinoic acid receptor*) i receptorami retinoidu X (*RXR*, *retinoid X receptor*), odgrywa kluczową rolę w różnicowaniu mieloidalnych komórek progenitorowych [5]. Receptory kwasu retinowego są czynnikami transkrypcyjnymi, które regulują geny kontrolujące cykl komórkowy w progenitorowych komórkach mieloidalnych [4]. Powstałe w wyniku translokacji t(15;17)(q22,q21) białko *PML/RAR α* jest nieprawidłowym *RAR*, który poprzez aktywację kompleksu korepresorów o aktywności deacetylazy histonowej, powoduje kondensację chromatyny i hamuje transkrypcję kluczowych dla regulacji cyklu komórkowego genów. W wyniku tych zmian *PMR/RAR α* promuje samoodnowę komórek i hamuje ich różnicowanie (ryc. 1) [6].

Istnieją również cztery wariantowe translokacje obejmujące gen *RAR α* . Najczęstsza z nich, translokacja t(11;17)(q23,q21), obejmuje gen *PLZF* (*promyelocytic leukemia zinc factor*) [7]. Do rzadko obserwowanych translokacji zalicza się t(5;17)



Rycina 1. Schemat działania kwasu all-transretinowego (ATRA) i trójtlenku arsenu (ATO) w ostrej białaczce promielocytowej (PML); *RAR α* — receptor kwasu retinowego alfa; LIC — białaczkowe komórki macierzyste

Figure 1. Mechanisms of action of the all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (ATO) in acute promyelocytic leukemia (PML); *RAR α* — retinoic acid receptor alpha; LIC — leukemia initiating cells

(q32,q21), obejmującą gen nukleofozminy (*NPM*), t(11;17)(q13,q21), obejmującą gen dla jądrowego aparatu mitotycznego (*NuMA*, *nuclear mitotic apparatus gene*) oraz t(11;17)(q11,q21), obejmującą gen *STAT5b* kodujący kinazę JAK [8, 9]. Wariantowe postacie APL występują rzadko. Charakteryzuje je brak lub słaba wrażliwość na RA oraz gorsze rokowanie (tab. 1).

Obraz kliniczny i laboratoryjny

Klinicznie APL cechuje się gwałtownym przebiegiem. Oprócz typowych dla ostrej białaczki objawów wynikających z niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii APL zwykle towarzyszą kliniczne i/lub laboratoryjne objawy zespołu wy-

Tabela 1. Translokacje chromosomowe w ostrej białaczce promielocytowej

Table 1. Chromosomal translocations in acute promyelocytic leukemia

Translokacja	Zmiana molekularna	Częstość	Wrażliwość na ATRA
t(15;17)(q22,q21)	<i>PML/RARα</i>	95%	Tak
t(5;17)(q35,q21)	<i>NPM/RARα</i>	< 1%	Tak
t(11;17)(q23,q21)	<i>PLZF/RARα</i>	< 5%	Nie
t(17;17)(q11,q21)	<i>STAT5b/RARα</i>	< 1%	Nie
t(11;17)(q13,q21)	<i>NuMA/RARα</i>	< 1%	Częściowa

ATRA (*all-trans retinoic acid*) — kwas all-transretinowy; *PML* (*promyelocytic leukemia gene*) — gen białaczki promielocytowej; *RAR α* (*retinoic acid receptor alpha*) — gen dla receptora kwasu retinowego alfa; *PLZF* — *promyelocytic leukemia zinc factor*; *NuMA* (*nuclear mitotic apparatus gene*) — gen dla jądrowego aparatu mitotycznego

krzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) [2]. Ze względu na wysokie ryzyko śmiertelnych powikłań krwotocznych APL uznaje się za stan nagły, który wymaga pilnej diagnostyki i leczenia.

W obrazie morfologicznym wyróżnia się dwie postaci APL — postać „typową” (hipergranularną) i „drobnoziarnistą” (hipogranularną). W postaci „typowej” w szpiku kostnym stwierdza się obecność nieprawidłowych morfologicznie promielocytów zawierających w cytoplazmie bardzo liczne, duże ziarnistości, często układające się w tak zwane pałeczki Auera. W morfologii krwi w „typowej” APL obserwuje się pancytopenię. Postać „drobnoziarnistą” charakteryzuje obecność ubogo- lub bezziarnistych promielocytów o charakterystycznym dwupłatowym jądrze. W morfologii krwi zwykle występuje wysoka leukocytoza z licznymi promielocytami w rozmazie. Immunofenotyp komórek białaczkowych charakteryzuje wysoka ekspresja mieloidalnego markera CD33, przy braku lub niskiej ekspresji HLA-DR i CD34. Często jest kоекspresja markerów limfoidalnych CD2 i CD9 [10].

Leczenie APL

Postępowanie w przypadku podejrzenia APL

Według aktualnych zaleceń w chwili podejrzenia APL należy pilnie podjąć trzy równoległe działania: 1) jak najszybciej włączyć kwas transretinowy (ATRA, *Vesanoid*); 2) wyrównać i kontrolować zaburzenia krzepnięcia oraz 3) potwierdzić obecność translokacji za pomocą badań genetycznych [3, 11].

Leczenie za pomocą ATRA

Wprowadzenie w 1987 roku ATRA radykalnie zmieniło sposób leczenia APL [12, 13]. Wykazano, że wysokie wewnątrzkomórkowe stężenia ATRA zwiększają ekspresję prawidłowego RAR, który kompetycyjnie wypiera aberrantny PML/RAR α , indukuje różnicowanie patologicznych promielocytów oraz ogranicza zaburzenia krzepnięcia [14, 15]. Leczenie za pomocą ATRA należy rozpocząć z chwilą podejrzenia APL na podstawie obrazu klinicznego i morfologii komórek białaczkowych, nie oczekując na potwierdzenie rozpoznania w badaniu cytogenetycznym i/lub molekularnym. Lek powinien być stosowany w standardowej dawce 45 mg/m²/dobę w dawkach podzielonych. Postępowanie takie obniża ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych i prowadzi do uzyskania remisji choroby. U chorych z niską leukocytozą (liczba krwinek białych [WBC, *white blood cells*] < 10 G/l) i ze współistniejącymi zaburzeniami krzepnięcia

ATRA powinien być podawany 2–3 dni przed rozpoczęciem chemioterapii. Natomiast u chorych z wyższą leukocytozą (liczba WBC > 10 G/l) stosowanie ATRA w monoterapii może powodować dalsze zwiększenie leukocytozy, nasilenie objawów koagulopatii i rozwoju zespołu różnicowania ADS (*APL differentiation syndrome*). W tej grupie chorych ATRA należy stosować łącznie z antracykliną od chwili rozpoznania APL, mimo braku potwierdzenia cytogenetycznego lub molekularnego.

Wyrównanie zaburzeń krzepnięcia

Powikłania krwotoczne są najczęstszą przyczyną zgonu we wczesnym okresie leczenia APL [16]. Intensywne leczenie wspomagające jest niezbędne od chwili rozpoznania tej choroby. Liczba płytek (PLT, *platelets*) we krwi powinna być utrzymywana na poziomie 30–50 G/l. Krioprecypitat należy przetaczać w dawkach utrzymujących stężenie fibrynogenu powyżej 150 mg/dl. Wartości te należy podtrzymywać przez około tydzień — do czasu ustąpienia objawów koagulopatii. W tym czasie zaleca się kontrolę morfologii, czasu protrombinowego (PT, *prothrombin time*), czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*) oraz stężenia fibrynogenu, 2 razy/dobę. Rutynowe stosowanie heparyny nie jest zalecane w okresie nasilonej koagulopatii. W tym czasie należy unikać zakładania cewników do żył centralnych lub wykonywania punkcji lędźwiowej [3].

Potwierdzenie rozpoznania w badaniach genetycznych

Obecnie w celu potwierdzenia obecności rearanżacji PML/RAR α i rozpoznania APL można wykorzystać wiele metod. Molekularna analiza obecności transkrypty PML/RAR α za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) jest metodą najszybszą i łatwą do przeprowadzenia, nawet w przypadku głębokiej leukopenii [17]. Fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) to metoda czuła i specyficzna, a w niektórych ośrodkach najszybsza metoda potwierdzenia APL. Konwencjonalne badanie cytogenetyczne metodą prążkową (GTG), choć czasochłonne, nadal powinno być rutynowo wykonywane. Ma ono szczególne znaczenie w diagnostyce rzadkich wariantowych translokacji obejmujących wymienione uprzednio geny partnerskie dla PML, w przypadkach bez typowej rearanżacji PML/RAR α [18]. W ostatnich latach pojawiła się również możliwość identyfikacji białka PML w białaczkowych promielocytach za

Tabela 2. Ważniejsze badania z zastosowaniem kwasu all-transretinowego (ATRA) i chemioterapii w leczeniu indukującym (źródło [11])**Table 2.** Major series using all-trans-retinoic acid (ATRA) and chemotherapy for induction treatment (source [11])

Grupa	Liczba pacjentów	Wiek		Rodzaj chemioterapii	CR (%)
		Mediana	Zakres		
European APL [22]	324	43	7–77	ATRA + DNR + Ara-C	90–94
French–Belgian–Swiss [23]	342	47	NA–71	ATRA + DNR + Ara-C	96,4
MRC [24]	120	NA	NA	ATRA + DNR + Ara-C + etopozyd, tioguanina, amskaryna	87
GIMEMA AIDA0493 [25]	600	38	18–61	ATRA + idarubicyna	94,3
GIMEMA AIDA200 [25]	420	41	18–61	ATRA + idarubicyna	94,4
PETHEMA LPA96 [26]	172	39	2–78	ATRA + idarubicyna	90,7
PETHEMA LPA99 [26]	560	40	2–83	ATRA + idarubicyna	91,1
PETHEMA/HOVON LPA2005 [27]	402	42	3–83	ATRA + idarubicyna	92,5

MRC — Medical Research Council; NA (not available) — dane niedostępne; GIMEMA — Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; AIDA — kwas all-transretinowy + idarubicyna; PETHEMA — Programa Espanol de Tratamientos en Hematologia; LPA — leucemia promielocytica aguda, acute promyelocytic leukemia; HOVON — Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland; DNR — daunorubicyna; Ara-C — arabinozyd cytozyny

pomocą specyficznego barwienia z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych anty-PML [19].

Leczenie indukujące

Wyniki licznych badań wskazują, że standardem leczenia indukującego APL jest jednoczesne stosowanie ATRA z chemioterapią opartą na antracyklinach (TxA) [3] (tab. 2). Leczenie to jest niezwykle skuteczne i pozwala na uzyskanie całkowitej remisji (CR) u 90–95% chorych. W dwóch randomizowanych badaniach dowiedziono, że leczenie skojarzone (ATRA + TxA) wiąże się z istotnie niższym odsetkiem nawrotów niż monoterapia ATRA lub sama TxA [20, 21]. Wyniki randomizowanego badania Europejskiej Grupy APL (*European APL Group*) wskazują, że jednoczesne stosowanie ATRA + TxA jest lepszą opcją terapeutyczną niż leczenie naprzemienne [22].

Dotychczas jedynie w dwóch randomizowanych badaniach oceniano znaczenie arabinozydu cytozyny (Ara-C) w leczeniu indukującym APL. W badaniu *European APL Group* chorzy otrzymywali w leczeniu indukującym ATRA + daunorubicynę (DNR) ± Ara-C [23]. Zarówno odsetek CR, jak i niepowodzeń leczenia był porównywalny w obu grupach. Jednak w grupie chorych, którzy nie otrzymywali Ara-C w indukcji i konsolidacji, obserwowano wyższy odsetek nawrotów. Obserwacji tych nie potwierdziły wyniki badania grupy brytyjskiej (MRC15), w którym w leczeniu indukującym stosowano ATRA + idarubicynę (IDA) ± Ara-C [28]. Obecnie uważa się, że stosowanie Ara-C w okresie indukcji nie wpływa istotnie na poprawę wyników leczenia.

Najbardziej powszechnym protokołem leczenia indukującego jest rekomendowany przez grupę PETHEMA/HOVON schemat AIDA (ATRA + idarubicyna), w którym ATRA w standardowej dawce 45 mg/m²/dobę stosuje się łącznie z IDA w dawce 12 mg/m² *i.v.* w dniach 2., 4., 6., 8. Terapię za pomocą ATRA kontynuuje się nieprzerwanie do czasu uzyskania CR we krwi obwodowej i w szpiku, pod warunkiem dobrej tolerancji tego leku. Kwas all-transretinowy może powodować wystąpienie zmian skórnych pod postacią rumienia i grudek w okolicach stawów łokciowych oraz zmian płucnych przypominających zespół Sweeta u chorego z ADS. Wówczas wskazane jest zastosowanie glikokortykosteroidów i/lub zmniejszenie dawki ATRA do 25 mg/m²/dobę. U osób starszych (> 70. rż.) zaleca się zmniejszenie liczby podań IDA do trzech (w dniach 2., 4. i 6.).

Trójtlenek arsenu w leczeniu indukującym APL

Trójtlenek arsenu, stosowany od ponad 2000 lat w chińskiej medycynie ludowej, został zarejestrowany do leczenia odpornej i nawrotowej APL w 2002 roku. Lek ten, odmiennie niż ATRA, łączy się z podjednostką PML i w konsekwencji prowadzi do degradacji PML/RAR α poprzez zależną od proteasomu ubikwitynację PML [29–32] (ryc. 1). Degradacja onkogenu upośledza samoodnowę promielocytów i ściśle koreluje z efektem terapeutycznym [33]. Wyniki badań na modelu zwierzęcym wskazują, że ATO eliminuje również białaczkowe komórki macierzyste (LIC, *leukemia initiating cell*).

Uwzględniając wysoką skuteczność ATO w leczeniu nawrotowych i opornych postaci APL oraz

Tabela 3. Badania z zastosowaniem trójtlenku arsenu (ATO) w leczeniu indukującym (źródło [11])

Table 3. Studies using arsenic trioxide (ATO) for induction treatment (source [11])

Badanie	Dzienna dawka ATO [mg/kg mc.]	Liczba pacjentów	Wiek		Rodzaj chemioterapii	CR (%)
			Mediana	Zakres		
Ravandii wsp. [34]	0,15	82	47	14–81	ATRA 45 mg/m ² Gdy WBC > 10 G/l, to 9 mg/m ² GO	91,5 85,6
Ghavamzdehi wsp. [35]	0,15	111	27	6–79	Bez	85,6
Mathews i wsp. [36]	10 mg (0,15 mg/ /kg mc. u dzieci)	72	28	3–75	Gdy WBC > 5 G/l, to HU	86,1
Shen i wsp. [37]						
Grupa 1.	0,16	20	39,5	15–69	Bez	90
Grupa 2.	0,16	21	34	14–32	25 mg/m ² ATRA	95,2
Hu i wsp. [38]	0,16	85	bd	bd	25 mg/ m ² ATRA	94,1

CR — całkowita remisja; ATRA (*all-trans-retinoic acid*) — kwas all-transretinowy; WBC (*white blood cells*) — krwinki białe; GO — gemtuzumab ozogamycyny; HU (*hydroxyurea*) — hydroksymocznik; bd — brak danych

korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu ze standardową chemioterapią, oceniono skuteczność ATO w leczeniu I linii. Wyniki leczenia indukującego za pomocą ATO w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami podsumowano w tabeli 3 [11]. Odsetek całkowitych remisji (86–95%) po leczeniu ATO był porównywalny do wartości uzyskiwanych po standardowej terapii ATRA + TxA.

Lo-Cocco i wsp. [34] w prospektywnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu III fazy porównali skuteczność standardowego leczenia indukującego AIDA ze skojarzoną terapią bez antracyklin (ATO 0,15 mg/kg mc. *i.v.* + ATRA 45 mg/m²/d.) do czasu uzyskania CR w APL z grupy niskiego i pośredniego ryzyka. Chorzy w CR otrzymywali jednakowe leczenie konsolidujące i podtrzymujące zgodnie z wcześniejszym protokołem grupy PETHEMA. Odsetek CR w grupie leczonej za pomocą ATO + ATRA oraz AIDA był porównywalny (100% *v.* 95%; *p* = 0,12). W grupie leczonej ATO + ATRA obserwowano istotną poprawę w zakresie całkowitego przeżycia (OS, *overall survival*) i 2-letniego okresu wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*). Skojarzone leczenie różnicujące (ATO + ATRA) wiązało się również z istotnie mniejszą toksycnością hematologiczną i niższym ryzykiem powikłań infekcyjnych oraz większym prawdopodobieństwem toksycności wątrobowej w porównaniu ze standardowym leczeniem indukującym.

Wyniki badania jednoznacznie wskazują, że skojarzona terapia indukująca ATO + ATRA jest co najmniej tak samo skuteczna w leczeniu indukującym, jak standardowy protokół AIDA. Główną

grupą chorych, u których można zastosować ten sposób leczenia, są osoby starsze, które z racji wieku i chorób współistniejących nie kwalifikują się do standardowej chemioterapii, oraz chorzy z wywiadem kardiologicznym, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania antracyklin.

Ostatnio Zhu i wsp. [37] wykazali, że również inne związki arsenu są skuteczne w leczeniu indukującym APL. W prospektywnym, randomizowanym badaniu III fazy porównano skuteczność terapii doustnym związkiem stosowanym powszechnie w chińskiej medycynie ludowej, zawierającym czterosiarceczek arsenu (RIF, *Realgar-Indigo naturalis formula*) w połączeniu z ATRA, ze skojarzoną terapią ATO + ATRA u 242 chorych z nowo rozpoznaną APL. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 39 miesięcy 2-letni czas przeżycia wolnego od choroby (DFS, *disease-free survival*) w grupie podanej terapii RIF + ATRA (98,1%) i ATO + ATRA (95,5%) nie różnił się istotnie. Podobnie odsetek CR (99,1% *v.* 97,2%) i 3-letnie OS (99,1% *v.* 96,6%) w obu grupach były porównywalne [37].

Leczenie konsolidujące

Kontynuacja leczenia za pomocą chemioterapii konsolidującej jest niezbędna do długotrwałego utrzymania CR [39]. Nie ma zgodności wśród autorów co do rodzaju leczenia konsolidującego. Powszechnie rekomenduje się co najmniej 2–3 kursy TxA [3, 11, 40]. Remisję molekularną (MR, *molecular remission*), czyli brak *PML/RARα* w szpiku w badaniu PCR po zakończeniu leczenia konsolidującego, stwierdza się u 90–99% chorych [26].

Obecnie uważa się, że pacjenci z przetrwałą chorobą resztkową (MRD, *minimal residual disease*) na poziomie molekularnym (obecność *PMR/RARα* w badaniu PCR) po konsolidacji wymagają dalszego, intensywnego leczenia. W grupie tej wskazane jest również rozważenie autologicznego (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) lub allogenicznego (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Kwas all-transretinowy w leczeniu konsolidującym

Dotychczas brakuje randomizowanych badań potwierdzających przewagę chemioterapii konsolidującej skojarzonej z ATRA nad standardową TxA. Jednak porównanie wyników historycznych badań prowadzonych niezależnie przez grupy GIMEMA i PETHEMA wykazało, że dołączenie 15-dniowego kursu ATRA w dawce 45 mg/m² do standardowej TxA obniża ryzyko nawrotu i znamienne poprawia odległe wyniki leczenia [26, 34, 41].

Arabinozyd cytozynowy w leczeniu konsolidującym

Znaczenie Ara-C w leczeniu konsolidującym jest nadal przedmiotem intensywnych badań. W randomizowanym badaniu *European APL Group* dowiedziono, że dołączenie Ara-C do dużych dawek antracyklin w konsolidacji zmniejsza odsetek nawrotów w grupie chorych wysokiego ryzyka [23]. Obserwacje te potwierdziły również wyniki innych grup badawczych [42]. Należy jednak podkreślić, że leczenie skojarzone z Ara-C powoduje głębszą i dłuższą mielosupresję i wiąże się z wyższym ryzykiem powikłań infekcyjnych.

Trójtlenek arsenu w leczeniu konsolidującym

W ostatnich latach podejmowano próby zastosowania ATO w leczeniu konsolidującym z intencją zmniejszenia lub wyeliminowania chemioterapii lub przeciwnie — dalszej intensyfikacji standardowego leczenia konsolidującego. W badaniach grupy amerykańskiej wykazano znamienne poprawę w zakresie EFS i OS w grupie chorych, którzy bezpośrednio po zakończeniu indukcji, a jeszcze przed rozpoczęciem standardowej konsolidacji, otrzymali dodatkowo dwa 25-dniowe kursy ATO [27]. Jednak badanie to nie pozwala na sformułowanie jednoznacznych wniosków, ponieważ wyniki leczenia w ramieniu kontrolnym, otrzymującym standardową konsolidację ATRA + TxA, były gorsze niż w innych, publikowanych wcześniej badaniach.

Leczenie podtrzymujące

Ponieważ, mimo uzyskania MR po konsolidacji, nadal u części chorych dochodzi do nawrotu choroby, to zasadne jest stosowanie leczenia podtrzymującego. W zaktualizowanych wynikach badania *European APL Group* wskazano, że trójlekowe leczenie podtrzymujące, złożone z merkaptopuryny (MP), metotreksatu (MTX, *methotrexate*) i ATRA, wydaje się obecnie najlepszą opcją leczenia podtrzymującego. Autorzy wykazali, że prawdopodobieństwo nawrotu w ciągu 10 lat w grupie leczonej MP + MTX + ATRA wynosiło 13,3% i było istotnie niższe niż w pozostałych grupach leczonych odpowiednio MP + MTX (23,4%), ATRA (33%) lub niepoddanych żadnemu leczeniu podtrzymującemu (43,2%). Szczególnie znamienne różnicę obserwowano u chorych z wyjściową leukocytozą powyżej 5 G/l (20,6% nawrotów w grupie poddanej terapii trójlekowej *v.* 68,4% w grupie niepoddanej leczeniu podtrzymującemu) [43].

Obecnie podejmowane są próby służące ocenie skuteczności innych leków, między innymi ATO [43] lub syntetycznego retinoidu (tamibarotenu) w leczeniu podtrzymującym.

Klasyfikacja prognostyczna i terapia dostosowana do czynników ryzyka

Sanz i wsp. [44], na podstawie retrospektywnej analizy 217 chorych z nowo rozpoznaną APL leczonych w badaniach klinicznych grup GIMEMA i PETHEMA, opracowali prosty i funkcjonalny model predykcyjny dla ryzyka nawrotu APL. Na podstawie liczby WBC i PLT w chwili rozpoznania zdefiniowano trzy grupy ryzyka nawrotu — niskiego, pośredniego i wysokiego. Kryteria stratyfikacyjne grup ryzyka przedstawiono w tabeli 4.

W kolejnym badaniu grupy PETHEMA potwierdzono wartość prognostyczną tego modelu. Wykazano, że skumulowany odsetek nawrotów (CIR, *cumulative incidence of relapse*) w ciągu 5 lat w grupach niskiego, pośredniego i wysokiego ryzyka wynosił odpowiednio 3%, 8% i 26% [41]. Zaproponowana klasyfikacja prognostyczna charakteryzuje również ryzyko wczesnego zgonu (ED, *early death*). W grupach niskiego i pośredniego ryzyka ED występują rzadziej (4–7%) niż w grupie wysokiego ryzyka (15–20%) [26, 27].

Uwzględniając wyniki dużych międzynarodowych badań klinicznych, panel ekspertów opracował zasady stratyfikacji prognostycznej APL i wytyczne dotyczące zasad leczenia dostosowanego do ryzyka [45]. Wyróżniono dwa podstawowe czynniki o udowodnionym wpływie na odległe wyniki leczenia i prawdopodobieństwo nawrotu: 1) zaawan-

Tabela 4. Stratyfikacja ryzyka w ostrej białaczce promielocytowej według protokołu PETHEMA/HOVON LPA2005 (źródło [44])**Table 4.** Risk stratification for acute promyelocytic leukemia by PETHEMA/HOVON LPA2005 regimen (source [44])

Wartości WBC i PLT przy rozpoznaniu	Ryzyko nawrotu		
	Niskie	Pośrednie	Wysokie
Liczba WBC [G/l]	≤ 10	≤ 10	> 10
Liczba PLT [G/l]	≥ 40	≤ 40	Niezależne od liczby PLT

WBC (*white blood cell*) — krwinki białe; PLT (*platelets*) — płytki krwi

sowany wiek (> 60. rż.) i 2) wysoką leukocytozę (WBC > 10 G/l) [3]. Chorzy w starszym wieku są bardziej narażeni na toksyczność chemioterapii i ryzyko zgonu niż chorzy młodszy [22, 24, 25, 46, 47]. Dlatego zasadne jest rozważenie modyfikacji dawki chemioterapii i/lub sposobu leczenia w tej grupie wiekowej. Rekomendacje postępowania terapeutycznego dostosowanego do czynników ryzyka przedstawiono w tabeli 5 [45].

Wstępne wyniki wskazują, że wysoka ekspresja CD56 na komórkach białaczkowych, obecność mutacji *FLT3* lub rodzaj transkryptu *PML/RARα* (*bcr3*) również mogą być niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, jednak ich wartość rokownicza wymaga jeszcze potwierdzenia w kolejnych badaniach [6, 48].

Leczenie nawrotu APL

Mimo istotnej poprawy wyników leczenia APL u około 25% pacjentów nadal dochodzi do nawrotu

choroby [43]. U zdecydowanej większości nawrót występuje w ciągu pierwszych 3 lat po zakończeniu leczenia [49]. Wyniki badań wskazują, że pojawienie się transkryptu *PML/RARα* w badaniu szpiku kostnego wyprzedza kliniczne objawy nawrotu APL [49]. Strategia leczenia nawrotu obejmuje leczenie reindukujące, którego celem jest uzyskanie drugiej CR oraz intensywne leczenie poremisyjne z wykorzystaniem auto-HSCT lub allo-HSCT.

Leczenie reindukujące

Obecnie standardem leczenia nawrotu APL jest ATO. Wyniki licznych badań wskazują, że ATO pozwala na uzyskanie drugiej CR u 80–90% chorych [49–52]. Według rekomendacji panelu ekspertów *European LeukemiaNet* (ELN) ATO należy stosować dożylnie w dawce 0,15 mg/kg mc./dobę do czasu uzyskania CR, ale nie dłużej niż przez 60 dni [3]. Tolerancja ATO zazwyczaj jest dobra. Do najczęstszych objawów niepożądanych zalicza się łagodną i umiarkowaną hepatotoksyczność, neurotoksyczność i nietolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Objawy ciężkiej toksyczności wątrobowej zdarzają się rzadko i zwykle są odwracalne [35, 36]. U części chorych obserwuje się wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), które może prowadzić do zagrażających życiu komorowych zaburzeń rytmu, w tym między innymi częstoskurczu *torsade de pointes*. Dlatego podczas leczenia za pomocą ATO rekomenduje się ściśle monitorowanie zapisu EKG oraz utrzymywanie prawidłowych wartości elektrolitów w surowicy, w tym stężenie potasu powyżej 4,0 mEq/l i stężenie magnezu powyżej

Tabela 5. Leczenie ostrej białaczki promielocytowej dostosowane do czynników rokowniczych (źródło [45])**Table 5.** Risk-adapted therapy for acute promyelocytic leukemia (source [45])

Etapy leczenia i czynniki rokownicze	Leczenie
Indukcja	
Wszyscy pacjenci	ATRA + antracyklina w monoterapii
Pacjenci z grupy <i>unfit</i> (wiek > 60 włącznie)	ATO/ATRA w monoterapii w celu uniknięcia powikłań chemioterapii
Konsolidacja	
Grupa wysokiego ryzyka	ATRA + 2–3 cykle intensywnej chemioterapii
Grupa pośredniego i niskiego ryzyka	Rozważenie ograniczenia intensywności chemioterapii (czasu trwania i/lub dawki)
Pacjenci > 60. rż.	Jeśli w indukcji stosowano ATO/ATRA, to można rozważyć kontynuację ATO/ATRA do 3–4 cykli zamiast chemioterapii w celu uniknięcia toksyczności
Podtrzymywanie	
Wszyscy pacjenci	Potrójna terapia: ATRA + MP + MTX jako standard
Dodatkowe opcje terapeutyczne	
Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka	Rozważyć profilaktykę zajęcia OUN, profilaktykę w postaci stosowania steroidów (brak ustalonego schematu i dawki)

ATRA (*all-trans-retinoic acid*) — kwas all-transretinowy; ATO (*arsenic trioxide*) — trójtlenek arsenu; MP — merkaptopuryna; MTX (*methotrexate*) — metotreksat; OUN — ośrodkowy układ nerwowy

1,8 mg/dl. W przypadku wydłużenia odstępu QT powyżej 500 ms zaleca się opóźnienie podania kolejnej dawki ATO lub przerwanie leczenia [49, 52, 53].

W przypadku niedostępności ATO w leczeniu reindukującym można zastosować ATRA w skojarzeniu z antracykliną i Ara-C ± etopozyd. Ten rodzaj chemioterapii pozwala na uzyskanie drugiej CR u 80–90% chorych [54–57].

Leczenie poremisyjne

Przed erą ATO w leczeniu poremisyjnym stosowano zwykle tę samą skojarzoną chemioterapię + ATRA, za pomocą której uzyskano drugą CR. Obecnie, według zaleceń ELN, w leczeniu konsolidującym rekomenduje się podanie 2. cyklu ATO + ATRA i ścisłe monitorowanie odpowiedzi molekularnej po leczeniu [3]. Przed podjęciem decyzji o dalszym postępowaniu terapeutycznym należy uwzględnić wyniki badań molekularnych po konsolidacji.

Istnieją dowody, że dalsza intensyfikacja leczenia po konsolidacji za pomocą HSCT lub chemioterapii wpływa korzystnie na poprawę odległych wyników leczenia [58, 59]. Wyniki badania Thirugnanam i wsp. [60] wskazują, że u chorych w MR intensyfikacja leczenia za pomocą auto-HSCT ponad 2-krotnie zwiększa odsetek 5-letnich EFS (83,33%) w porównaniu z innymi strategiami leczenia podtrzymującego opartego na ATO (34,45%; $p = 0,01$).

W podsumowaniu wyników transplantacji u 625 chorych na APL, przeprowadzonych przez Europejską Grupę Przeszczepiania Krwi i Szpiku (EBMT, *European Group for Blood and Marrow Transplantation*), wykazano, że przeżycie wolne od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) w grupie leczonej allo-HSCT i auto-HSCT jest porównywalne. Wyższy odsetek nawrotów po auto-HSCT był zrównoważony przez większą śmiertelność wczesną u chorych leczonych allo-HSCT [61]. Obecnie rekomenduje się wykonanie allo-HSCT u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu, tj. chorych bez MR po konsolidacji lub u chorych z krótkim czasem trwania pierwszej CR (< 12 miesięcy) mających zgodnego dawcę. Chorzy w MR po konsolidacji i z długą pierwszą CR (> 12 miesięcy) powinni być kandydatami do auto-HSCT. Natomiast chorzy, którzy ze względu na wiek i schorzenia współistniejące nie kwalifikują się do transplantacji, powinni być poddani dalszemu leczeniu podtrzymującemu (ATO w skojarzeniu z ATRA i/lub chemioterapią) [3].

W 2000 roku do leczenia nawrotu APL u chorych starszych zarejestrowano przeciwciało monoklonalne anty-CD33 (gemtuzumab ozogamycyny [GO]). Ponieważ komórki APL charakteryzują

się wysoką ekspresją CD33, to GO może być skuteczną opcją w leczeniu wczesnych nawrotów molekularnych. Lo-Coco i wsp. [62] stosowali GO w standardowej dawce 9 mg/m² u 16 chorych z molekularnym nawrotem APL, uzyskując MR u 14 (87,5%) chorych. U 7 chorych MR utrzymywała się średnio przez 15 miesięcy, natomiast u pozostałych 7 obserwowano kolejny nawrót molekularny. U 2 chorych, którzy nadal kontynuowali stosowanie GO, uzyskano kolejną MR. Wyniki te wskazują na skuteczność GO w leczeniu wczesnych nawrotów APL, jednak znaczenie GO w terapii APL wymaga potwierdzenia w prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych.

Profilaktyka i leczenie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym

Ryzyko nawrotu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) u chorych leczonych w I linii ATRA + TxA i niepoddanych specyficznej profilaktyce wynosi 1,1–1,2%. Jednak u chorych z wysoką leukocytozą (WBC > 10 G/l) w chwili rozpoznania jest ono istotnie wyższe i zwykle przekracza 5% [11, 63]. W badaniu PETHEMA wykazano również, że wystąpienie krwawienia do OUN w okresie indukcji jest dodatkowym czynnikiem ryzyka nawrotu w OUN.

W przypadku nawrotu w OUN rekomenduje się leczenie dokanałowe za pomocą schematu trójlekowego, składającego się z MTX (10–15 mg), deksametazonu (5 mg) i Ara-C (40–50 mg), podawanych 2–3 razy w tygodniu do czasu eliminacji komórek białaczkowych z płynu mózgowo-rdzeniowego. W tym samym czasie należy rozpocząć leczenie systemowe za pomocą ATO + ATRA. Jednoczesne stosowanie chemioterapii nie jest zalecane ze względu na jej mielotoksyczne działanie, które utrudnia, a niekiedy uniemożliwia prowadzenie odpowiednio intensywnego leczenia dokanałowego. Po uzyskaniu remisji w płynie mózgowo-rdzeniowym chorzy powinni otrzymać jeszcze 6–8 dodatkowych dawek leków dokanałowo w ramach leczenia konsolidującego. W systemowym leczeniu konsolidującym zaleca się stosowanie leków o dobrej penetracji do OUN (np. dużych dawek Ara-C), a w przygotowaniu do transplantacji — protokoły z napromienianiem OUN [18].

Podsumowanie

W ostatnich latach, dzięki lepszemu poznaniu biologii APL i wprowadzeniu terapii celowanej za pomocą ATRA i ATO, dokonał się istotny postęp w leczeniu tej białaczki. Z nowotworu o gwałtow-

nym przebiegu i wysokiej śmiertelności wczesnej APL stała się chorobą o bardzo wysokiej wyleczalności (70–80%). Wyzwaniem na przyszłość jest zmniejszenie odsetka wczesnych zgonów spowodowanych krwawieniem do OUN oraz zmniejszenie lub, być może, nawet eliminacja chemioterapii poprzez skojarzone zastosowanie ATO + ATRA w leczeniu indukującym. W fazie badań klinicznych są również nowe leki, między innymi tamibaroten, RIF, GO, które w przyszłości mogą mieć wpływ na dalszą poprawę wyników leczenia.

Piśmiennictwo

- Melnick A., Licht J.D. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 93: 3167–3215.
- Avvisati G., Lo C.F., Mandelli F. Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic features and prognostic factors. *Semin. Hematol.* 2001; 38: 4–12.
- Sanz M.A., Grimwade D., Tallman M.S. i wsp. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875–1891.
- Chen Z., Tong J.H., Dong S. i wsp. Retinoic acid regulatory pathways, chromosomal translocations, and acute promyelocytic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 15: 147–156.
- Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. *FASEB J.* 1996; 10: 940–954.
- Lo-Coco F., Ammatuna E. The biology of acute promyelocytic leukemia and its impact on diagnosis and treatment. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2006; 514: 156–161.
- Chen S.J., Zelent A., Tong J.H. i wsp. Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 2260–2267.
- Wells R.A., Catzavelos C., Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nat. Genet.* 1997; 17: 109–113.
- Redner R.L., Rush E.A., Faas S., Rudert W.A., Corey S.J. The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. *Blood* 1996; 87: 882–886.
- Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A. i wsp. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937–951.
- Sanz M.A., Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 495–503.
- Huang M.E., Ye Y.C., Chen S.R. i wsp. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567–572.
- Huang M.E., Ye Y.C., Chen S.R. i wsp. All-trans retinoic acid with or without low dose cytosine arabinoside in acute promyelocytic leukemia. Report of 6 cases. *Chin. Med. J. (Engl.)* 1987; 100: 949–953.
- Chomienne C., Ballerini P., Balitrand N. i wsp. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure-function relationship. *Blood* 1990; 76: 1710–1717.
- Lo C.F., Avvisati G., Diverio D. i wsp. Molecular evaluation of response to all-trans-retinoic acid therapy in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1991; 77: 1657–1659.
- de la Serna J., Montesinos P., Vellenga E. i wsp. 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.
- Miller W.H. Jr, Kakizuka A., Frankel S.R. i wsp. Reverse transcription polymerase chain reaction for the rearranged retinoic acid receptor alpha clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992; 89: 2694–2698.
- Mi J.Q., Li J.M., Shen Z.X., Chen S.J., Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 1743–1751.
- Falini B., Flenghi L., Fagioli M. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the monoclonal antibody PG-M3 (anti-PML). *Blood* 1997; 90: 4046–4053.
- Fenaux P., Le Deley M.C., Castaigne S. i wsp. Effect of all-trans-retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *European APL 91 Group. Blood* 1993; 82: 3241–3249.
- Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. i wsp. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002; 100: 4298–4302.
- Fenaux P., Chastang C., Chevret S. i wsp. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999; 94: 1192–1200.
- Ades L., Chevret S., Raffoux E. i wsp. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5703–5710.
- Burnett A.K., Grimwade D., Solomon E., Wheatley K., Goldstone A.H. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood* 1999; 93: 4131–4143.
- Mandelli F., Diverio D., Avvisati G. i wsp. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood* 1997; 90: 1014–1021.
- Sanz M.A., Martin G., Gonzalez M. i wsp. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004; 103: 1237–1243.
- Powell B.L., Moser B., Stock W. i wsp. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 2010; 116: 3751–3757.
- Burnett A.K., Hills R.K., Grimwade D. i wsp. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia* 2013; 27: 843–851.
- Zhang X.W., Yan X.J., Zhou Z.R. i wsp. Arsenic trioxide controls the fate of the PML-RARalpha oncoprotein by directly binding PML. *Science* 2010; 328: 240–243.
- Jeanne M., Lallemand-Breitenbach V., Ferhi O. i wsp. PML/RARA oxidation and arsenic binding initiate the antileukemia response of As₂O₃. *Cancer Cell* 2010; 18: 88–98.

31. Zhu J., Koken M.H., Quignon F. i wsp. Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies: implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94: 3978–3983.
32. Chen G.Q., Zhu J., Shi X.G. i wsp. In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood* 1996; 88: 1052–1061.
33. Nasr R., Guillemin M.C., Ferhi O. i wsp. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat. Med.* 2008; 14: 1333–1342.
34. Lo-Coco F., Avvisati G., Vignetti M. i wsp. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010; 116: 3171–3179.
35. Ghavamzadeh A., Alimoghaddam K., Ghaffari S.H. i wsp. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 131–134.
36. Mathews V., George B., Lakshmi K.M. i wsp. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 2006; 107: 2627–2632.
37. Zhu H.H., Wu D.P., Jin J. i wsp. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31: 4215–4221.
38. Hu J., Liu Y.F., Wu C.F. i wsp. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; 106: 3342–3347.
39. Wang Z.Y., Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008; 111: 2505–2515.
40. Tallman M.S., Altman J.K. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 5126–5135.
41. Sanz M.A., Montesinos P., Rayon C. i wsp. 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; 115: 5137–5146.
42. Lengfelder E., Haferlach C., Saussele S. i wsp. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia* 2009; 23: 2248–2258.
43. Ades L., Guerci A., Raffoux E. i wsp. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010; 115: 1690–1696.
44. Sanz M.A., Lo C.F., Martin G. i wsp. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96: 1247–1253.
45. Tallman M., Douer D., Gore S. i wsp. Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: a consensus statement on risk-adapted approaches to therapy. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010; 10: S122–S126.
46. Mandelli F., Latagliata R., Avvisati G. i wsp. Treatment of elderly patients (> or =60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols. *Leukemia* 2003; 17: 1085–1090.
47. Sanz M.A., Vellenga E., Rayon C. i wsp. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 3490–3493.
48. Breccia M., De Propriis M.S., Minotti C. i wsp. Aberrant phenotypic expression of CD15 and CD56 identifies poor prognostic acute promyelocytic leukemia patients. *Leuk. Res.* 2013; pii: S0145-2126(13)00396-2. doi: 10.1016/j.leukres.2013.11.008.
49. Soignet S.L., Maslak P., Wang Z.G. i wsp. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1341–1348.
50. Soignet S.L., Frankel S.R., Douer D. i wsp. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3852–3860.
51. Au W.Y., Lie A.K., Chim C.S. i wsp. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Ann. Oncol.* 2003; 14: 752–757.
52. Shigeno K., Naito K., Sahara N. i wsp. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int. J. Hematol.* 2005; 82: 224–229.
53. Chiang C.E., Luk H.N., Wang T.M., Ding P.Y. Prolongation of cardiac repolarization by arsenic trioxide. *Blood* 2002; 100: 2249–2252.
54. Esteve J., Escoda L., Martin G. i wsp. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia* 2007; 21: 446–452.
55. Meloni G., Diverio D., Vignetti M. i wsp. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: prognostic relevance of pretransplant minimal residual disease assessment by reverse-transcription polymerase chain reaction of the PML/RAR alpha fusion gene. *Blood* 1997; 90: 1321–1325.
56. Thomas X., Dombret H., Cordonnier C. i wsp. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *APL Study Group. Acute promyelocytic leukemia. Leukemia* 2000; 14: 1006–1013.
57. de Botton S., Fawaz A., Chevret S. i wsp. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 120–126.
58. Douer D., Hu W., Giralt S., Lill M., DiPersio J. Arsenic trioxide (trisenox) therapy for acute promyelocytic leukemia in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *Oncologist* 2003; 8: 132–140.
59. Niu C., Yan H., Yu T. i wsp. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999; 94: 3315–3324.
60. Thirugnanam R., George B., Chendamarai E. i wsp. Comparison of clinical outcomes of patients with relapsed acute promyelocytic leukemia induced with arsenic trioxide and consolidated with either an autologous stem cell transplant or an arsenic trioxide-based regimen. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1479–1484.
61. Sanz M.A., Labopin M., Gorin N.C. i wsp. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the ATRA era: a survey of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 461–469.
62. Lo-Coco F., Cimino G., Breccia M. i wsp. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 1995–1999.
63. de Botton S., Sanz M.A., Chevret S. i wsp. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006; 20: 35–41.