

Akútna promyelocytová leukémia – liečba (2. časť)

MUDr. Iveta Oravcová

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Interná klinika NOÚ, Bratislava

Výsledky klinických štúdií svetových terapeutických skupín v liečbe APL sú, čo sa týka sledovaných parametrov, približne rovnaké. V súčasnosti sa pozornosť zameriava na určenie účinnejšej konsolidačnej stratégie u pacientov s vysokým rizikom, na spôsob udržiavacej liečby u pacientov s nízkym rizikom, na výsledky liečby ATO u novodiagnostikovaných pacientov, aj pacientov s relapsom APL.

Kľúčové slová: liečba, promyelocytová, ATRA, ATO, transplantácia

Acute promyelocytic leukemia – therapy (part II)

The results of clinical studies of the world study groups in the therapy of APL are, concern to monitored parameters, approximately identical. Currently, the attention is focused on the determination of more effective consolidation strategy in high-risk patients, on the approach in maintenance therapy in low-risk patients and on the results of ATO therapy in newly diagnosed and relapsed APL patients.

Key words: therapy, promyelocytic, ATRA, ATO, transplantation.

Onkológia (Bratisl.), 2009; roč. 4 (4): 224–228

Cytostatiká

Cytostatická terapia cytozínarabinozid (ARA-C) + antracyklín bola kľúčovým spôsobom liečby APL takmer do konca 80. rokov minulého storočia. Až u 50 – 65 % pacientov, ktorí dosiahli kompletnú remisiu, sa neskôr objavil relaps a len 30 – 40 % pacientov preživalo po 2 rokoch.

Medzi najčastejšie používané **interkalačné látky** v liečbe APL patria antracyklíny (daunorubicín – DNR, idarubicín – IDA). V súčasnosti nie je jasný výber antracyklínu pre indukčnú liečbu APL, jednoznačne patria do konsolidačnej liečby. Neuskutočnila sa žiadna prospektívna štúdia porovnávajúca DNR a IDA, a teda nie je jasný dôkaz, ktorý z antracyklínov má lepšie postavenie v liečbe APL (tabuľka 1, 2) (1).

Neinterkalačné látky sa používajú v liečbe APL v rámci rôznych liečebných protokolov v indukčii, konsolidácii aj v udržiavacej liečbe. Najčastejšie sa stretáme s použitím ARA-C, metotrexátu, merkaptopurínu. Úloha ARA-C v liečbe APL zostáva sporná. Najvýznamnejšie štúdie po roku 1992 svojho času dokázali, že ARA-C možno vynechať z indukcie, keď sa antracyklín v kombinuje s ATRA. Nedávne výsledky ukončených aj prebiehajúcich európskych štúdií do istej miery obnovili význam ARA-C v terapii APL u pacientov s vysokým rizikom (2, 3, 4, 5). Význam má krátkodobé podávanie ARA-C pri iniciálne vysokom počte leukocytov za účelom cytoredukcie. Vhodná sa zdá dávka ARA-C 0,5 až 1,0 g/m² každých 12 hodín, celkovo 4 dávky, aby sa predišlo hyperleukocytóze a ATRA syndrómu. V priebehu indukcie počet leukocytov poklesne na normálne až nízke hodnoty, keďže sa bunky diferencujú a pacient dosiahne kompletnú hematologickú remisiu.

Kyselina all-trans retinová a ATRA syndróm

ATRA je prírodný metabolit retinolu. Intracelulárnou oxidáciou retinoidov, ktoré sa resorbujú v gastrointestinálnom trakte, vzniká all-trans retinová kyselina. *In vitro* štúdie poukázali na schopnosť ATRA zvyšovať frakciu diferencovaných buniek s funkčnými charakteristikami normálnych neutrofilov, inhibovať bunkovú proliferáciu, indukovať apoptózu buniek, indukovať zrelý membránový molekulový fenotyp a zvyšovať cytokínovú sekréciu v transformovaných hemopoetických bunkových líniiach, vrátane ľudských myeloidných leukemických buniek. Klinické pozorovania zistili skoré vymiznutie krvácajúcich symptómov u pacientov liečených ATRA. Potvrdili zníženie alebo normalizáciu ko-

gulačných a fibrinolytických ukazovateľov za obdobie prvých 1 – 2 týždňov terapie ATRA (6).

Štúdie uvádzajú, že u 4 – 26 % pacientov s APL môže dôjsť medzi 2. dňom a 3. týždňom liečby k rozvoju takzvaného RAS syndrómu – *retinoid acid syndrom* alebo tiež ATRA syndróm (1). ATRA syndróm charakterizujú nasledujúce symptómy: nevysvetliteľná horúčka, dyspnoe, ARD, pľúcne intersticiálne infiltráty až edém, pleurálne a perikardiálne výpotky, prírastok na hmotnosti v dôsledku retencie tekutín, periférne edémy, nevysvetliteľná hypotenzia, hepatálne, akútne renálne, kongestívne srdcové a multiorgánové zlyhanie. Patofyziológia ATRA syndrómu pravdepodobne zahŕňa uvoľnenie cytokínov z APL buniek stimulovaných ATRA. Častejšie sa ATRA

Tabuľka 1. Monoterapia antracyklínom pri APL (15).

Autor, rok	Antracyklín	Počet pacientov	Kompletná remisia (%)
Bernard a spol. 1973	Daunorubicín	34	55
Collins, 1978	Daunorubicín	7	71
Marty a spol. 1984	Daunorubicín	83	64
Petti a spol. 1987	Daunorubicín	30	67
Sanz a spol. 1988	Daunorubicín	34	68
Avvisati a spol. 1990	Idarubicín	27	81
Avvisati, 1999	Idarubicín	131	76
Fenaux a spol. 1991	Daunorubicín	35	88

Tabuľka 2. Kombinovaná terapia antracyklín + ATRA pri APL (15).

Autor, rok	Antracyklín + ATRA	Počet pacientov	Kompletná remisia (%)
Estey a spol. 1997	Idarubicín	43	77
Avvisati, 1998	Idarubicín	480	93
Sanz a spol. 1999	Idarubicín	123	89

syndróm vyskytuje u pacientov s hyperleukocytózou. Súbežné podávanie chemoterapie s ATRA teda môže znížiť incidenciu syndrómu tabuľka 3 (1). Mortalita pacientov s ATRA syndrómom je asi 30 %. ATRA syndróm vyžaduje okamžitú terapiu dexametazónom, ktorá má začať čo najskôr po rozpoznaní prvých príznakov, v dávke 10 mg i. v. každých 12 hodín počas 3 – 5 dní alebo do vymiznutia symptómov. Iba v prípadoch ťažko prebiehajúceho syndrómu s obrazom multiorgánového zlyhania je indikované dočasné prerušenie ATRA terapie. Inak je možné diferenciačné lieky podávať, pokiaľ sa nerozvinie zjavný ATRA syndróm, alebo kým sa nepozoruje chýbanie odpovede na dexametazón (DXM). V súčasnosti neexistuje dôkaz, že profylaktické podávanie kortikosteroidov je výhodné pre redukovanie morbiditu a mortality spojenej s týmto syndrómom (7).

ATRA monoterapia a kombinovaná liečba s CHT – z histórie

Prvé klinické štúdie priniesli nasledujúce závery: monoterapia ATRA navodí kompletnú remisiu (KR) prakticky u všetkých pacientov, najmä novodiagnostikovaných alebo ťažko nepredliečených, trvanie remisie je krátke, relaps sa objaví u približne 40 % pacientov, po nasadení ATRA sa rýchlo upravuje koagulopatia, ale dochádza k vzostupu leukocytov a rozvoju ATRA syndrómu (8, 9, 10). Preto v 90. rokoch minulého storočia bolo hlavnou otázkou, či indukovať pacienta monoterapiou ATRA alebo ATRA + CHT. Výsledky štúdií boli jednoznačne lepšie pri kombinovanej diferenciačnej indukčnej liečbe u všetkých pacientov. Navyše, tento prístup znížil výskyt ATRA syndrómu z 25 % (samotná ATRA) približne na 10 % (ATRA + CHT) (11, 12, 13).

Štúdie z minulosti zistili, že udržiavacia liečba po ukončení konsolidácie je najlepším liečebným postupom na zlepšenie prežívania po dosiahnutí prvej kompletnej hematologickej remisie (KHR). Optimálna udržiavacia terapia (dávky a schéma) nebola doteraz definovaná, ale dosiahli sa priaznivejšie výsledky celkového prežívania, ak sa v udržiavacej liečbe podávala ATRA + CHT (6-MP + MTX), v porovnaní s CHT samotnou, ATRA samotnou, alebo ak nasledovala len observácia bez liečby (4). Nové štúdie však poukazujú na to, že stratégia udržiavacej liečby nie je prospesná pre pacientov, ktorí sú v kompletnej molekulovej remisii (KMR) po intenzívnej konsolidácii (14, 15).

Preto v súčasnosti platí, že pacienti majú prospech z podávania udržiavacej liečby ATRA s alebo

Tabuľka 3. Porovnanie incidencie a následkov ATRA syndrómu (15).

Štúdia, rok	N	Indukcia	Incidencia (%)	Úmrtnosť pacientov s RAS (%)	Úmrtnosť všetkých liečených pacientov na RAS (%)
Fenaux a spol. 1999	413	ATRA ± CHT	15	8	1
Frankel a spol. 1994	78	ATRA	27	29	8
Tallman a spol. 1997	172	ATRA	26	5	1
Asou a spol. 1998	196	ATRA ± CHT	6	9	0,5
Firkin a spol. 1999	87	ATRA + steroidy	16	21	3
Avvisati a spol. 1998	480	ATRA + CHT	9	4	0,4
Sanz a spol. 1999	123	ATRA + CHT	6	17	0,8

N – počet pacientov

bez kontinuálnej nízko dávkovanej chemoterapie, a to najmä tí, ktorí majú vysoký iniciálny počet leukocytov a patria medzi vysokorizikových. Kombinovaná liečba má najnižší výskyt relapsov.

Pri vzácnych genetických variantoch APL sa nedá odporučiť špecifická liečba ochorenia, pretože dostupné údaje sú založené len na správach o ojedinelých prípadoch. Platí však pravidlo, že pacienti s ATRA senzitivnými variantmi sa majú liečiť podľa štandardných protokolov, ktoré obsahujú ATRA a chemoterapiu na báze antracyklínov, kým ATRA rezistentné varianty sa majú liečiť ako klasická AML (7).

As₂O₃ – oxid (kysličník) arzenitý (ATO) a nežiaduce účinky

K mechanizmom účinku oxidu arzenitého patrí indukcia apoptózy, spúšťanie celulárnej diferenciácie, degradácia špecifických APL fúznych transkriptov, antiproliferačná aktivita a inhibícia angiogenézy (16). Predpokladá sa kombinovaný, od dávky závislý účinok: pri relatívne nízkych koncentráciách (0,1 – 0,5 μmol/l) sa objavuje čiastočná diferenciácia, vyššie koncentrácie (0,5 – 2,0 μmol/l) spúšťajú apoptózu.

Oxid arzenitý sa vo všeobecnosti dobre toleruje. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky patrí leukocytóza, ATO syndróm, predĺženie QT intervalu, hepatotoxicita, periférna neuropatia, hyperglykémia, hypokaliémia, muskuloskeletálna bolesť, bolesti hlavy a kožné reakcie (16). Predĺženie QT intervalu môže viesť ku komorovej arytmií typu „torsade de pointes“, ktorá môže byť fatálna. To vyžaduje pozorné monitorovanie draslíka (nad 4,0 mg/dl) a magnézia (nad 1,8 mg/dl) v sére. Ak je to možné, je nutné vysadiť lieky, ktoré predlžujú QT interval. U pacientov, ktorým

sa QT interval predĺži nad 500 milisekúnd, ATO vysadíme z liečby, elektrolyty doplníme, pát-rame a vysadíme z liečby lieky predlžujúce QT interval. Vždy treba zvážiť „risk/benefit“ pokračovania alebo vysadenia terapie ATO. Ak sa objaví synkopa, rýchly alebo nepravidelný rytmus, pacient má byť hospitalizovaný na EKG monitoring, monitoring elektrolytov a ATO terapiu by sme mali dočasne vysadiť. Ak sa QT/QTc skráti na 460 milisekúnd, elektrolyty sú doplnené a synkopy a nepravidelný rytmus odozneli, môžeme sa vrátiť k terapii ATO (7).

ATO v liečbe APL – minulosť, súčasnosť

Iniciálne aj následné štúdie najmä z Číny a Spojených štátov dokázali, že arzén môže byť použitý ako bezpečný a efektívny liek na indukciu kompletnej remisie u pacientov s novodiagnostikovanou a relabovanou APL s dosahovaním KMR (na rozdiel od ATRA) na úrovni 72 až 91 (17).

Optimálna postremisná liečba pacientov, ktorí dosiahnu druhú KR po liečbe ATO, je dosiaľ neznáma. Udržiavacia liečba ATRA je neefektívna, lebo dochádza k vzniku rezistencie. Môže sa ďalej podávať ATO, ale existuje málo údajov o trvaní KR a PCR negativite u relabovaných pacientov liečených ATO samotným. Možné je aj podávanie chemoterapie s ATRA s/alebo s ATO alebo transplantácia krvotvorných buniek. Obdobie prežívania bez choroby (DFS) sa zdá byť dlhšie, keď sa pacienti liečia kombináciou ATO s chemoterapiou v porovnaní s ATO samostatne. Potrebné sú ďalšie prospektívne klinické štúdie, ktoré vyriešia otázku použitia optimálneho postremisného režimu u pacientov, ktorí dosiahli druhú KR po liečbe ATO (As₂O₃ alebo TKD) (4, 7).

Postavenie ATO v indukčnej liečbe novodiagnostikovaných pacientov nie je zatiaľ jasne stanovené, aj keď prvé výsledky štúdií sú pozitívne (18).

V súčasnosti možno konštatovať, že ATO je považovaný za liek voľby u pacientov s relapsom alebo s refraktérnou APL s výskytom KR 81 – 100 % u detí aj u dospelých, obzvlášť u pacientov, ktorí v posledných 12 mesiacoch dostávali ATRA. Počet dosiahnutých KR je vyšší a prežívanie je dlhšie pri použití ATO v porovnaní s relabovanými pacientmi liečenými ATRA. ATO má oveľa nižšiu toxicitu ako pri použití kombinácie ATRA ± CHT. Udržiavacia terapia oxidom arzenitým sa môže využiť na elimináciu minimálnej reziduálnej choroby a umožniť tak zber periférnych kmeňových buniek (PKB) v období PCR negativity. U novodiagnostikovaných pacientov sa kombináciou ATO+ATRA dosiahne KMR rýchlejšie bez výraznejšej toxicity. Potrebné sú ďalšie štúdie zamerané na určenie čo najvyššej efektivity ATO (frekvencia, trvanie, časovanie a sekvencia ATO terapie).

Monoklonové protilátky

CD33 je glykoproteín nachádzajúci sa na myeloidných monocytoidných leukemických bunkách u viac ako 90 % pacientov. Gemtuzumab ozogamicín (GO) sa skladá z rekombinantnej chiméricky monoklonovej protilátky anti CD33 spojeney s cytotoxickým protinádorovým antibiotikom z radu antracyklínov, kalicheamicínom. Po intravenóznom podaní gemtuzumabu sa protilátková časť špecificky naviaže na CD33 antigén a vzniknutý komplex, ktorý vstupuje do bunky. Vnútri bunky sa kalicheamicín uvoľní hydrolyzou z konjugátu a migruje do bunkového jadra, viaže sa na DNA a spôsobí zlomy v dvojvlákne, ktoré vedú k bunkovej smrti. Kalicheamicín je viac ako 1000-násobne účinnejší ako bežne používané antracyklíny.

GO je účinný u ťažko predliečených pacientov s APL. Oproti As_2O_3 má väčšiu toxicitu, najmä hepatotoxicitu a robí dlhšiu myelosupresiu. GO bol schválený FDA (*Food and Drug Administration, US*) pre liečbu relapsov a refraktérnej CD33 pozitívnej AML u pacientov nad 60 rokov, ktorí nie sú vhodní kandidáti pre iné typy cytotoxickej terapie. Jeho miesto v terapii APL sa ešte len hľadá v rámci klinických štúdií v intenzifikácii terapie u vysokorizikových pacientov, ako alternatívna liečba u starších pacientov a pacientov nevhodných na transplantáciu krvotvorných buniek (TKB) (4, 19).

Transplantácia krvotvorných buniek

V súčasnosti sa ukazuje len malý význam alogénnej TKB v prvej KR, pretože výsledky súčas-

ných ATRA obsahujúcich liečebných postupov vedú ku vyliečeniu 75 – 80 % novodiagnostikovaných pacientov. Väčšina pacientov v 1. relapse dosiahne druhú KR pri použití As_2O_3 . Ale časť pacientov v druhej KR, navodenej As_2O_3 , relabuje a môže mať úžitok z postremisnej terapie, ktorou je TKB.

V závere možno konštatovať, že v súčasnosti sa TKB neodporúča pacientom v prvej KR (s negativitou *PML/RARA* metódou PCR na konci konsolidácie) vzhľadom na vysokú kurabilitu pacientov liečených klasickou prvotníovou kombináciou ATRA + CHT na báze antracyklínov. Transplantácia v prvej KR je rezervovaná pre vysokorizikovú skupinu pacientov s perzistentnou minimálnou reziduálnou chorobou, ktorá vytvára zlú prognózu na konci konsolidácie. Tu sa odporúča alogénna TKB u pacientov s HLA identickým darcom po predchádzajúcej liečbe ATO s alebo bez GO, autológna TKB sa odporúča len u tých pacientov, ktorých klinický stav a pridružené ochorenia sú kontraindikáciou pre alogénnu TKB, prípadne nemajú HLA-vhodného darcu. Podmienkou autológnej TKB je dosiahnutie *PML/RARA* negativity, ktorá sa dá dosiahnuť experimentálnymi postupmi, ako je podávanie ATO s alebo bez GO.

Časovanie TKB v súčasnosti patrí do obdobia druhej KR. Nie sú striktné odporúčania pre voľbu autológnej alebo alogénnej TKB v druhej KR. Autológna transplantácia je zreteľne spojená s nižšou peritransplantačnou mortalitou ako alogénna transplantácia a je rozumnou voľbou u pacientov bez dôkazu MRD a s trvaním prvej KR viac ako 1 rok. Alogénna TKB je rezervovaná v tomto období pre pacientov, ktorí nedosiahnu druhú molekulovú remisiu, alebo ktorým trvala prvá KR krátko (menej ako 1 rok). V tomto znení môže mať autológna TKB prednosť pred alogénnou, a to aj u pacientov s HLA-identickým darcom (pri PCR negatívnom zbere), na základe vysokej mortality pri alogénnej TKB a zatiaľ žiadnym dôkazom, že celkové výsledky liečby alogénnej TKB sú lepšie ako pri autológnej transplantácii. Súčasné informácie o TKB u relapsových pacientov sú založené len na malých štúdiách. Bude ťažké uskutočniť randomizovanú štúdiu, pretože je malý počet vhodných pacientov. Sú potrebné ďalšie informácie a porovnávajúce klinické štúdie o alogénnej a autológnej TKB po indukcii remisie oxidom arzenitým ako aj o jeho použití po autológnej transplantácii (7, 20). U pacientov, ktorí nie sú schopní podstúpiť transplantáciu, vhodnými postupmi môžu byť opakované cykly ATO s alebo bez ATRA + štandardná CHT. Navyše, GO vedie k vysokému poč-

tu molekulových odpovedí aj ako samostatne podávaný liek u pokročilého ochorenia (7, 19).

Záver

Záverom uvádzame súčasné liečebné postupy v terapii APL v súlade s najnovšími poznatkami a odporúčaniami panelu expertov *European Leukemia Net* (7).

U **novodiagnostikovanej APL** v rámci indukčnej liečby je štandardným liečebným prístupom podávanie ATRA s antracyklínom. ATO je zatiaľ rezervovaný v prvej línii len pre liečbu pacientov nevhodných na štandardnú liečbu, u ktorých je CHT kontraindikovaná alebo ju odmietajú. Je to tak aj vďaka chýbaniu randomizovaných štúdií, ktoré by porovnávali liečbu ATO so štandardnou liečebnou schémou.

Keďže diagnóza APL je medicínskou urgenciou, okrem rýchlej kauzálnej liečby je nevyhnutná aj adekvátna podporná terapia **v rámci indukcie**, najmä iniciálne zvládnutie hroziacej alebo rozvinutej hemoragickej diatézy. K liečbe koagulopatie patrí podávanie čerstvej mrazenej plazmy, fibrinogénu, podávanie trombocytov, ktorých hladinu je nutné udržať nad 30 až 50 x 10⁹/l.

V **konsolidácii** sa používajú antracyklíny, často v kombinácii s ATRA, čo pravdepodobne prispieva k zníženiu rizika relapsu. Väčšina štúdií naznačuje, že pacienti s vysokým rizikom a < 60 rokov majú nižšie riziko relapsu, keď sa podáva ARA-C buď v indukciu alebo v konsolidácii vo vysokých alebo stredných dávkach. Nie je však rozdiel v celkovom prežívaní. ATO vo včasnej konsolidácii tiež redukuje počet relapsov vo všetkých rizikových skupinách.

Kým nebudú dostupné ďalšie údaje, v súčasnosti sa odporúča **udržiavacia liečba** ATRA s alebo bez nízkodávkovanej CHT v trvaní 1 až 2 roky (metotrexát a merkaptopurín), pričom sa pripúšťa, že udržiavacia liečba nemusí byť prospešná u pacientov, ktorí dosiahnu po intenzívnej konsolidácii kompletnú remisiu.

K odporúčaniam patrí aj monitoring periférnej krvi technikou RT-PCR každých 3 – 6 mesiacov v trvaní 2 – 3 roky, prípadne častejšie u pacientov s vysokým rizikom.

ATO je v súčasnosti štandardným liečebným postupom **pri relapse** na dosiahnutie druhej a následnej KR pri relapse APL. Podávajú sa dva 25-dňové cykly ATO, čo u väčšiny pacientov vedie ku KMR. Tieto 2 cykly však nie sú dostatočnou ochranou pred relapsom ochorenia a preto vo všeobecnosti má nasledovať v čase KMR zber periférnych kmeňových buniek nasledovaný vysokodávkovanou CHT a autológnu TKB. Je

možné zvážiť intratékálnu terapiu, pretože pacienti s relapsom majú väčšiu pravdepodobnosť postihnutia CNS.

Transplantácia krvotvorných buniek nemá miesto **v prvej molekulovej remisii** na konci konsolidácie. Je rezervovaná pre malé množstvo pacientov s perzistentnou MRD na konci konsolidácie. U pacientov s HLA-identickým darcom je odporúčaná alogénna TKB po predchádzajúcej liečbe s ATO, kým autológna transplantácia je alternatívou pre pacientov nevhodných pre alogénnu TKB. Musí byť však v tomto prípade dosiahnutá PCR-negativita pri molekulovom vyšetrení kostnej drene.

Po dosiahnutí druhej kompletnej molekulovej remisie sa odporúča skôr autológna TKB u pacientov bez MRD. Alogénna TKB má stále vysokú peritransplantačnú mortalitu a v konečnom dôsledku horšie prežívanie pacientov. Alogénna TKB je v tomto prípade rezervovaná pre pacientov, ktorí nedosiahli druhú KMR, alebo ktorým trvala prvá KMR krátko (menej ako 1 rok).

Dosiaľ nevyriešenými otázkami a podnetmi k ďalším štúdiám sú: použitie ATO v konsolidačnej a udržiavacej liečbe relapsov APL a jeho možné uprednostnenie pred TKB, výsledky liečby ATO samostatne alebo v kombinácii s ATRA v indukcii a konsolidácii u novodiagnostikovanej APL a výsledky efektivity nových druhov liekov. Nie je známa ani najlepšia konsolidačná liečba po navodení druhej remisie pomocou ATO. Je niekoľko možností: opakované cykly ATO, kombinácia so štandardnou chemoterapiou, transplantácia kostnej drene. Rovnako nie je vyriešené jednoznačné postavenie anti-CD33 monoklonovej protilátky v liečbe pacientov s relapsom APL.

Výzvou zostáva optimalizovať liečbu na základe vstupného rizika, lepšie definovať skupinu pacientov, ktorí nepotrebujú udržiavaciu terapiu alebo u ktorých je možné ju skrátiť, lepšie definovať pacientov, ktorí potrebujú molekulový monitoring a takisto je potrebné zhodnotiť neskoré účinky terapie.

Literatúra

1. Tallman MS, Nabhan Ch, Feusner JH et al: Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99(3): 759–765.
2. Ades L, Sanz MA, Chevret S et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian- Swiss and PETHEMA results. *Blood First Edition Paper*, republished online November 1, 2007
3. Lo Coco F, Avvisati GMV et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation: results of AIDA 2000 trial of the Italian GIMEMA group [abstr]. *Blood* 2004; 104: 105a.
4. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Blood Education Book* 2008: 391–399.
5. Sanz MA, Montesinos P, Holowiecka A et al. Risk-Adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of the PETHEMA LPA2005 Trial Using All-Trans Retinoic Acid and Anthracycline with Cytarabine for High-Risk Patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008; 112:138.
6. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 91(9): 3093–3102.
7. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Guidelines on the management of acute promyelocytic leukemia: Recommendation from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood First Edition Paper*, republished online September 23, 2008; DOI 10.1182/blood-2008-04-150250
8. Huang ME, Ye YC, Chen SR et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567–572.
9. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy to acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood* 1990; 76: 1704–1709.
10. Warrel RP Jr, Frankel R, Miller WH Jr et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans retinoic acid). *N Engl J Med* 1991; 324: 1358–1393.

11. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S et al. Effect of all-transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *European APL 91 Group. Blood* 1993; 82: 3241–3249.

12. Frankel SR, Eardley A, Heller G et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 278–286.

13. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. 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.

14. Miller WH Jr. Molecular targets of arsenic trioxide in malignant cells. *The Oncologist*, 2002; 7 (Suppl. 1): 14–19.

15. Ohno R, Asou N, Kishimoto Y et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL 97 study. *Blood* 2007; 110: 59–66.

16. Avvisati G. Role of maintenance treatment after the intensive consolidation program of the original AIDA protocol. *Hematologica Reports* 2005; 1(7): 64.

17. Wang Z-Y, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008; 111: 2505–2515.

18. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A a spol. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 3469–3473.

19. Estey EH, Giles FJ, Beran M et al. Experience with gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2002; 99(11): 4222–4224.

20. Douer D, Hu W, Giralto S et al. Arsenic trioxide therapy for acute promyelocytic leukemia in the setting of hematopoietic stem cell transplantation. *The Oncologist* 2003; 8: 132–140.

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

Korektné informácie pre pacientov

MED MEDIA

www.medmedia.sk

