

Relaps akutní promyelocytární leukemie a role transplantace krvetvorných kmenových buněk v terapii APL

P. Žák¹, Z. Kořístek²

¹ II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Souhrn: Autoři se zabývají relapsem a transplantační léčbou u APL. Je probrána incidence relapsu, jeho rizikové faktory a problematika extramedulárních relapsů APL. Pozornost je rovněž věnována léčbě relapsu APL, při níž se standardním lékem stal oxid arzenitý (As_2O_3). V případě odhalení pouze molekulárního relapsu je vhodné zvážit použití gentuzumab ozogamicinu. V další části se autoři věnují současnému postavení transplantací krvetvorby u APL a indikacím transplantací z pohledu moderní léčby APL.

Klíčová slova: akutní promyelocytární leukemie – relaps – extramedulární relaps – transplantace krvetvorby – oxid arzenitý – gentuzumab ozogamicin

Relapse in acute promyelocytic leukemia and the role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of APL

Summary: The authors focused on relapses and transplantation treatment in APL. The incidence of relapses, their risk factors, and extramedullary relapses are reviewed. Considering treatment of relapses in APL, arsenic trioxide is now the standard treatment of APL relapse, however, treatment with gentuzumab ozogamicin should be considered when only a molecular relapse is detected. The following part of the issue is focused on the current status of hematopoietic stem cell transplantation in APL and on indications of transplantations from a modern APL therapy point of view.

Key words: acute promyelocytic leukemia – relapse – extramedullary relapse – hematopoietic stem cell transplantation – arsenic trioxide – gentuzumab ozogamicin

Relaps APL a jeho rizikové faktory

Relaps leukemie a jeho léčba není u akutní promyelocytární leukemie (APL) tak velkým problémem jako u jiných typů akutní myeloidní leukemie díky tomu, že moderní léčba založená na vysoce efektivní kombinaci antracyklinů a all-trans retinové kyseliny (ATRA) v indukční a konsolidační léčbě spolu se zavedením standardní 2leté udržovací terapie znamenaly výraznou redukci incidence relapsů. Z publikovaných výsledků posledních velkých studií lze uzavřít, že u správně léčené APL je pravděpodobnost relapsu do 3 let od dosažení kompletní remise (CR) menší než 20% [1–7]. Relapsům APL se sice věnuje množství publikací, většina však z pohledu léčebných postupů. Analýzám rizikových faktorů se pochopitelně věnovaly hlavně velké studie a pracovní multicentrické skupiny, které se

díky účinnosti moderní indukční léčby pochopitelně zaměřovaly především na optimalizaci postindukční léčby z hlediska minimalizace incidence relapsů.

Podrobně rizikové faktory pro vznik relapsu analyzovali Sanz a Lo Coco ze skupiny PETHEMA a GIMEMA, kteří v roce 2000 publikovali podrobný rozbor výskytu relapsů ve studiích LPA 96 (studie španělské skupiny PETHEMA) a 0493 AIDA (studie italské skupiny GIMEMA). Do doby analýzy zrelabovalo v obou studiích 27 z 217 pacientů, což je 12,4%. Z toho bylo 20 klinických relapsů, přičemž 4 z těchto pacientů měli primárně extramedulární relaps v CNS, zbylých 7 pacientů mělo molekulární relaps zachycený při vyšetření kostní dřeně. Při univariantské analýze byly jako statisticky významné rizikové faktory pro pozdější relaps nemoci iden-

tifikovány pouze vstupní koncentrace leukocytů nad $10 \times 10^9/\text{l}$ a trombocytů pod $40 \times 10^9/\text{l}$ (obojí $p = 0,05$), vliv ostatních zkoumaných faktorů (věk, pohlaví, FAB subtyp APL, typ zlomu) nebyl statisticky významný. Multivariantská analýza skončila se stejným výsledkem a ukázala, že u pacientů se vstupní leukocytózou nad $10 \times 10^9/\text{l}$ je relativní riziko relapsu 4,5krát vyšší než u ostatních pacientů ($p < 0,0001$) [8]. Na tomto místě je vhodné připomenout, že incidence relapsů ve 3 letech u skupiny vysokého rizika dle Sanze (vstupní leukocyty $> 10 \times 10^9/\text{l}$) byla ve studii LPA 96 přes 34% oproti 6,4% a 11% ve skupině nízkého a středního rizika, což je evidentní rozdíl. Tato data byla známa již dříve, proto bylo upraveno schéma následující studie LPA 99 a incidence relapsů se díky úpravě konsolidační léčby (vyšší dávky

Tab. 1. Výsledky léčby ve studiích LPA 99 a APL 2000. Podle [9].

	LPA 99 (410 pacientů)	APL 2000 (178 pacientů)	p
dosažení CR	381 (92,9%)	173 (97,2%)	0,018
incidence relapsů ve 3 letech	33/381 (7,4%)	16/173 (12,0%)	0,33
• leukocyty < $10 \times 10^9/l$	16/294 (4,2%)	9/95 (14,3%)	0,05
• leukocyty > $10 \times 10^9/l$	17/87 (18,5%)	7/78 (9,9%)	0,12

chemoterapie + ATRA) snížila na 21% (vysoké riziko), respektive na 3% a 2,5% (nízké a střední riziko) [2]. Další pokles ve výskytu relapsů a celkově vyšší úspěšnost léčby se předpokládaly od doplnění chemoterapie o cytosinarabinosid, který španělská a italská skupina nepodávala pro obavu z vyšší celkové toxicity při nedoložené dodatečné efektivitě tohoto cytostatika u APL. Proto další velká evropská skupina iniciovala studii APL 2000, kde byl cytosinarabinosid podáván jako součást indukční i konsolidační léčby, idarubicin byl přitom nahrazen daunorubicinem [3]. Srovnání výsledků studií APL 2000 a LPA 99 bylo publikováno letos [9] a přineslo velmi zajímavá zjištění, která jsou shrnuta v tab. 1.

Z analýzy vyplynulo, že u skupiny pacientů nízkého a středního rizika dle Sanze (vstupní leukocyty < $10 \times 10^9/l$) znamená přístup podle PETHEMA menší incidenci relapsů, což je pravděpodobně způsobeno vyšší kumulativní dávkou použitého antracyklinu, kdy dávka idarubicinu používaného v PETHEMA studii LPA 99 představuje 130–150% ekvivalentu daunorubicinu použitého ve francouzsko-belgicko-švýcarské studii APL 2000. U pacientů s nízkým rizikem (vstupní leukocyty < $10 \times 10^9/l$) nepřineslo zařazení cytosinarabinosidu do indukce a konsolidace žádný dodatečný benefit, na rozdíl od skupiny s vysokým rizikem (vstupní leukocyty > $10 \times 10^9/l$), kde naopak zařazení cytosinarabinosidu přineslo ve dvou letech vyšší přežití bez události (EFS; 87,7% vs 69,2%). Podobný pozitivní trend (i když bez dosažení statistické významnosti) byl zaznamenán i v incidenci relapsů (tab. 1). Tyto skutečnosti byly již zohledněny v nové

a v současnosti probíhající studii LPA 2005, v níž je do konsolidační léčby pacientů s vysokým rizikem řazen cytosinarabinosid a očekává se významný pokles incidence relapsů u takto léčených pacientů.

Mnohdy se uvádí, že ve srovnání s jinými typy akutní myeloidní leukemie (AML) jsou u APL četnější extramedulární relapsy, které často postižují centrální nervovou soustavu (CNS). Tento fenomén se dával do souvislosti s diferenciační léčbou pomocí ATRA. V roce 2001 byla proto publikována analýza výskytu extramedulárních relapsů u pacientů zařazených do studií italské skupiny GIMEMA [10]. Ve skupině nemocných léčených pouze chemoterapií (CHT) zrelabovalo 94 (51%) ze 184 pacientů, zatímco ve skupině léčené kombinací chemoterapie a ATRA zrelabovalo 131 (18%) ze 740 pacientů ($p < 0,0001$). Extramedulární relaps byl zaznamenán u 5% pacientů léčených chemoterapií a u 12% pacientů léčených CHT a ATRA ($p = 0,08$). Autoři nezjistili rozdíl mezi pravděpodobností extramedulárního relapsu mezi oběma skupinami (3 a 4,5%; $p = 0,79$) a pravděpodobnost postižení CNS při extramedulárním relapsu se také nelišila (0,6 a 2%; $p = 0,28$). Z těchto výsledků lze uzavřít, že použití ATRA v léčbě APL nezvyšuje pravděpodobnost extramedulárního relapsu a postižení CNS.

Podobnou analýzu zpracovali de Botton et al [11] v roce 2006 na základě dat španělské skupiny. Z celkem 806 nemocných zařazených do studií skupiny PETHEMA zrelabovalo 169 pacientů. Extramedulární relaps byl zaznamenán v 10 případech (6%), z toho 9 pacientů mělo posti-

žení CNS. Zatímco univariátní analýza identifikovala jako rizikové faktory CNS relapsu nižší věk (< 45 let), typ zlomu bcr3 a vstupní leukocytózu (> $10 \times 10^9/l$), v multivariátní analýze opět vycházela jako jediný rizikový faktor pro pozdější extramedulární relaps leukocytóza nad $10 \times 10^9/l$ v době diagnózy ($p = 0,001$). Extramedulární relaps jednoznačně zhoršoval prognózu a medián přežití pacientů s extramedulárním relapsem byl pouze 6,7 měsíců (hematologický relaps 26,3 měsíce; $p = 0,04$). Na závěr se autoři zamýšlejí nad vhodností profylaxe CNS postižení u pacientů s vysokým rizikem dle Sanze. Podobné závěry prezentovali i jiní autoři a v neposlední řadě je vhodné zmínit, že rozvoj difereciálního syndromu při léčbě pomocí ATRA je rovněž rizikovým faktorem pro pozdější extramedulární relaps v CNS [12,13].

Na závěr můžeme shrnout, že při správně zvolené a dostatečně intenzivní léčbě se zařazením antracyklinů a ATRA do konsolidační a ATRA do dlouhodobé udržovací léčby nepřevyšuje u pacientů s nízkým a středním rizikem pravděpodobnost relapsu výrazněji než 5%. Ve skupině vysokého rizika je pravděpodobnost relapsu okolo 20%, a proto je na místě molekulární monitoring zbytkové choroby, tedy pravidelné sledování PML/RAR α v kostní dřeni pomocí molekulárně biologických metod (PCR). Při jakékoli známce možného extramedulárního relapsu je potřeba přistoupit k problému se vší vážností a co nejrychleji se pokusit podezření na relaps potvrdit či vyloučit. Je samozřejmé, že jakékoli známky přítomnosti zvýšené krvácivosti ukazující na možnou koagulopatii, které nemají zjevný vyvolávající moment (sepse apod.), mají být důvodem pro velmi pečlivé vyšetření pacienta včetně PCR vyšetření periferní krve a kostní dřeni na pozitivitu PML/RAR α . Včasné odhalení relapsu APL na molekulární úrovni (tedy zachycení molekulárního relapsu) zvyšuje šanci na úspěšnou léčbu a pacient není zdaleka tak ohrožen,

Tab. 2. Výsledky léčby relapsu APL pomocí ATO.

Autoři a rok publikace	Stav onemocnění	Počet pacientů	CR (%)
Zhang et al 1996 [23]	relaps	42	52,4
Shen et al 1997 [15]	relaps	15	93,8
Soignet et al 1998 [17]	relaps (+ refrakterní APL)	12	91,7
Niu et al 1999 [24]	relaps	47	85,1
Soignet et al 2001 [25]	relaps (+ refrakterní APL)	40	85,0
Shen et al 2001 [26]	relaps	20	80,0

jako když dojde ke klinickému relapsu se všemi důsledky.

Léčba relapsu APL

Záchranná terapie relapsu APL byla do objevu účinnosti oxidu arzenitého (As_2O_3 , ATO) u této nemoci svízelná a málo úspěšná. Pokud došlo k relapsu APL během nebo krátce po ukončení konsolidační a udržovací terapie, choroba byla téměř pravidelně rezistentní k podávání ATRA. Záchranná terapie tedy obvykle spočívala v intenzivní chemoterapii, která měla u pacientů s APL vysokou toxicitu, kompletní remise bylo dosahováno u méně než 40% pacientů a bez alogenní transplantace onemocnění obvykle během krátké doby znovu relabovalo [14,15]. Poté, co byly v roce 1992 publikovány výsledky prvních čínských zkušeností s léčbou APL pomocí ATO [16], následovaly rychle další studie zaměřené na efektivitu ATO při léčbě relapsu APL [17,18]. Postupně se ukázalo, že ATO je suverénním lékem v léčbě relapsu APL, kdy bylo dosaženo 2. kompletní remise u asi 90% pacientů. Navíc ATO v monoterapii na rozdíl od ATRA dokázal navodit molekulární remisi u 78% těchto pacientů [19]. Výsledky léčby relapsu APL v době ATO jsou uvedeny v tab. 2.

Nežádoucí účinky ATO zahrnují diferenciací syndrom (podobně jako při použití ATRA), prodloužení QT intervalu, periferní neuropatii, pobolívání svalů a kostí, slabost, hyperglykemii, kožní reakce atd. Diferenciací syndrom se vyskytuje až u 30% pacientů léčených ATO a stejně jako ATRA syndrom se standardně léčí dexametazonem [14]. Asymptomatické pro-

dloužení QT intervalu se objevuje téměř u poloviny pacientů, a je proto důležité během podávání ATO sledovat koncentrace draslíku a hořčíku a udržovat je spíše blíže horní hranici normy. Ostatní nežádoucí účinky nebývají zásadním problémem a jsou obvykle dobře zvladatelné.

Pokud se týká molekulárního relapsu, pak platí, že agresivní záchranná terapie navodí remisi u většiny pacientů. Bohužel následná alogenní transplantace krvetvorby je zatížena vysokou mortalitou, která se obvykle klade do souvislosti s předchozí intenzivní léčbou [19]. Zajímavou možností se proto při molekulárním relapsu APL jeví použití gentuzumab ozogamicinu, který bez výraznější toxicity navodí u většiny pacientů molekulární remisi, a tento postup tak umožňuje pozdější transplantační léčbu díky minimální celkové toxicitě [20–22].

Transplantace krvetvorby u APL v 1. kompletní remisi (1. CR)

Vzhledem k velmi dobrým léčebným výsledkům standardní terapie je autologní a alogenní transplantace krvetvorných buněk (TKB) vyhrazena jen pro vybrané stavy. Souhrnná retrospektivní data o výsledcích transplantační léčby u APL v rámci EBMT byla analyzována Mandellim et al [27]. V přehledu bylo analyzováno 362 pacientů, z nichž 187 bylo léčeno autologní TKB (autoTKB) a 175 alogenní TKB (aloTKB). Bezohledu na léčebnou modalitu byl předpoklad vyléčení 45% pacientů (48% u autoTKB a 42% u aloTKB). Nezanedbatelná byla mortalita související s transplantací, která dosaho-

vala 19% (autoTKB), resp. 42% (aloTKB) [27]. Tato retrospektivní analýza má bohužel řadu limitací: jen část pacientů byla léčena ATRA, do souboru byly zařazeny děti i dospělí, nebyla prováděna molekulární analýza. Přes tato omezení jsou data jistě použitelná pro srovnání. Pokud kombinované režimy na bázi ATRA a antracyklinu vedou u 70–80% pacientů k vyléčení, nelze doporučit postup s horšími výsledky, což je v tomto případě transplantační léčba. Z tohoto důvodu nejsou transplantace krvetvorby doporučeny u pacientů s APL, kteří standardní terapií dosáhli první molekulární remise.

Transplantace krvetvorby u APL v 2. kompletní remisi (2. CR)

Jak již bylo uvedeno výše, pravděpodobnost dosažení 2. CR je při použití ATO velmi vysoká a blíží se 90% (tab. 2). Správně vedená postremisní terapie má zásadní význam pro délku trvání remise nebo vyléčení [28]. Meloni et al reportovali 15 pacientů s 1. relapsem APL, kteří byli léčeni autoTKB [29]. U všech byla dosažena 2. remise pomocí ATRA, u 3 byla navíc podána chemoterapie ve složení cytosinarabiosid v dávce 1 g/m² (den 1 až 4) a mitoxantron 6 mg/m² (den 1 a 4). U 6 pacientů byla před autoTKB dosažena molekulární remise. Zbývajících 9 pacientů před autoTKB molekulární remise nedosáhlo a do 9 měsíců po autoTKB všichni tito pacienti zrelabovali. Ze skupiny pacientů, kteří dosáhli molekulární remise před autoTKB, zrelaboval pouze 1 pacient. Na základě této studie lze usuzovat, že dosažení molekulární remise je důležitý prognostický faktor pro trvání remise. Tento závěr podporují také další analýzy sledovaných souborů [30,32]. Na základě těchto výsledků lze autologní TKB doporučit pouze u těch pacientů ve 2. CR, kteří před transplantací dosáhli molekulární remise APL [29,30].

U autologní transplantace musíme připustit a zvažovat riziko repopulace krvetvorby leukemickými buňkami obsaženými ve štěpu. Touto otázkou se

Tab. 3. Výsledky autoTKB a aloTKB u APL v éře ATRA [30,35].

	OS		LFS		RR		TRM	
	autoT	aloT	autoT	aloT	autoT	aloT	autoT	aloT
1. CR	73 %	77 %	70 %	70 %	24 %	15 %	12 %	20 %
2. CR	48 %	58 %	45 %	57 %	44 %	15 %	25 %	33 %

Tab. 4. Počet transplantací krvetvorby u pacientů s diagnózou APL v ČR v letech 1998–2007.

	autologní transplantace	alogenní transplantace
1998	0	0
1999	1	0
2000	1	0
2001	1	0
2002	0	0
2003	1	0
2004	0	2
2005	0	0
2006	1	1
2007	0	0
celkem	5	3

ních buněk. Přes tyto okolnosti nebyl po 22 měsících od transplantace dokumentován u této skupiny relaps APL.

Analýzu výsledků transplantační léčby na základě dat EBMT z let 1993 až 1999 publikovali Sanz et al (tab. 3). Bylo reportováno celkem 542 pacientů, v jejichž léčbě byla použita ATRA. AutoTKB byla v 1. CR provedena u 143 a ve 2. CR u 151 pacientů; aloTKB v 1. CR u 121 a ve 2. CR u 127 pacientů. Frekvence relapsu byla nižší ve skupině aloTKB [10]. Tato studie stejně jako studie Mandelliho et al [27] ukazuje na vysokou transplantační mortalitu ve skupině aloT v 1. a 2. CR. Analýza dat z jednotlivých podskupin ohraničuje indikaci pro aloTKB. Pro vysokou transplantační mortalitu není vhodná pro pacienty v 1. CR, ale může být zvážena ve 2. CR u pacientů s nepříznivou prognózou [30, 34–36]. V České republice se postupy nijak neodkláněly od uvedených doporučení a v tab. 4 jsou pro lepší orientaci uvedeny počty transplantací provedených u pacientů s APL v České republice v posledních 10 letech. Zde popsaná doporučení jsou ve stručné formě uvedena na schématu 1, který shrnuje doporučenou léčbu APL včetně léčby relapsu a transplantační terapie.

Závěr

Hlavním rizikovým faktorem relapsu APL je vstupní leukocytóza nad $10 \times 10^9/l$, další rizikové faktory jsou dány spíše léčebným postupem, kdy především redukce intenzity konsolidační léčby a zkrácení udržovací terapie zvyšuje pravděpodobnost relapsu, což potvrzují i výsledky léčby v České republice, jejichž podrobná analýza se nachází v jiném článku tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství. Standardní léčbou relapsu APL je v současnosti oxid arzenitý, který je rovněž registrován v České republice (Trisenox, výrobce Cephalon). Na tomto místě si dovolueme zmínit, že pro případ relapsu APL je Trisenox trvale k dispozici v ústavní lékárně Fakultní nemocnice Brno, protože jeho dovoz by znamenal zbyteč-

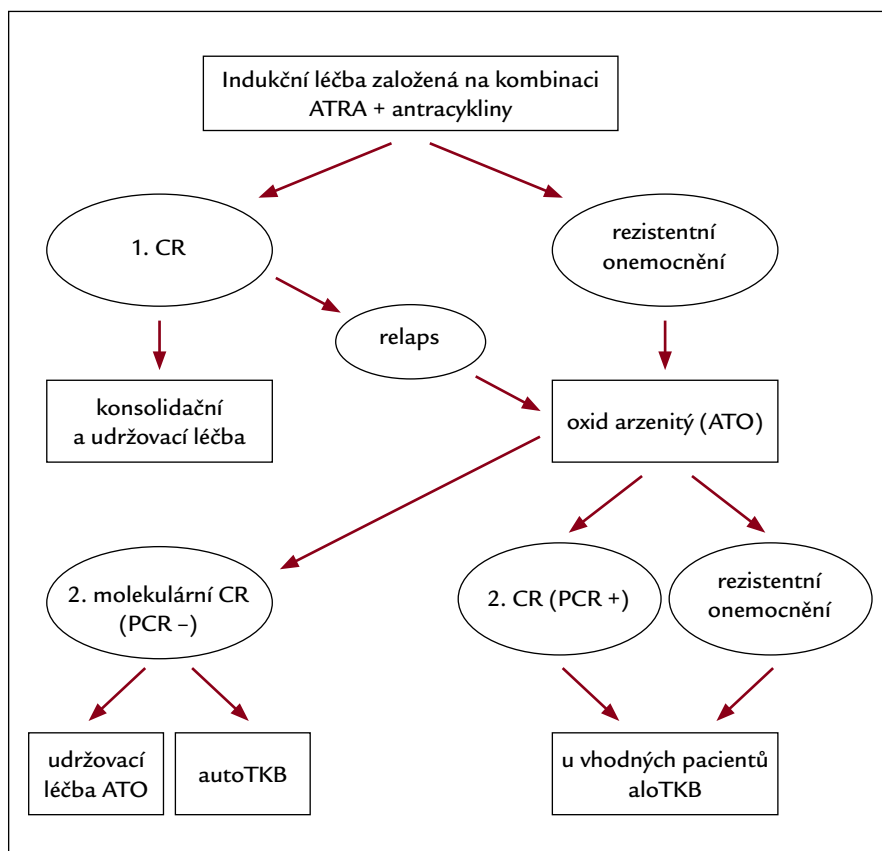


Schéma 1. Léčba APL zohledňující léčbu rezistentní choroby a relapsu.

zabývali Sanz et al [33], kteří léčili skupinu pacientů s APL ve 2. molekulární

remisi, ale převeden jim byl autologní štěp s průkazem PML/RAR α pozitiv-

nou a pacienta ohrožující prodlevu v zahájení léčby. Hlavními nežádoucími účinky ATO jsou navození diferencičního syndromu a prodloužení QT intervalu, pokud však s těmito efekty počítáme, je možné správnou podpůrnou léčbou předejít vážnějším komplikacím. Léčebné výsledky standardní kombinované terapie založené na antiracyclinech a ATRA jsou excelentní, a transplantační léčba je u APL proto indikována jen u malé části pacientů s rezistentní chorobou nebo jako konsolidace 2. CR po úspěšné léčbě relapsu. U pacientů, kteří v rámci léčby relapsu dosáhli molekulární remise, jsou výsledky autoTKB vynikající a jsou zatíženy nízkou transplantační mortalitou. AtoTKB je naopak asociována s vysokou transplantační mortalitou a doporučuje se pouze u pacientů ve 2. CR s přetrvávající minimální reziduální chorobou nebo u pacientů s vysoce rizikovou či rezistentní APL.

Podporováno výzkumným záměrem FN MZO 00179906.

Literatura

1. Sanz MA, Martín G, Rayón C et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood* 1999; 94: 3015–3021.
2. Sanz MA, Martín G, González M et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004; 103: 1237–1243.
3. Adés L, Chevret S, Raffoux E et al. 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.
4. Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al. A randomized comparison of all transretinoic 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.
5. 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.
6. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1021–1028.
7. 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.
8. Sanz M, Lo Coco F, Martin G et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and the GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96: 1247–1253.
9. Adés L, Sanz M, Chevret et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008; 111: 1078–1084.
10. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: A report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4023–4028.
11. de Botton S, Sanz M, Chevret S et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006; 20: 35–41.
12. Lunghi M, Castagnola C, Calatroni S et al. Central nervous system relapse in acute promyelocytic leukaemia. *Haematologica* 2006; 91: ECR24.
13. Evans GD, Grimwade DJ. Extramedullary disease in acute promyelocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1999; 33: 219–229.
14. Soignet SL. Clinical experience of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Oncologist* 2001; 6: 11–16.
15. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997; 89: 3354–3360.
16. Sun HD, Ma L, Hu XC et al. Ai-lin 1 treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Integrat Chin Wes Med* 1992; 12: 170–172.
17. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998; 339: 1341–1348.
18. Soignet SL, Frankel S, Tallman M et al. Arsenic trioxide (ATO) in relapsed acute promyelocytic leukemia (APL): the combined results and follow-up from the U.S. pilot and multicenter trials. *Blood* 2000; 96: 827a.
19. Thomas X, Dombret H, Cordonnier C et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by time sequential chemotherapy and stem cell transplantation. APL Study Group. *Acute promyelocytic leukemia. Leukemia* 2000; 14: 1006–1013.
20. Jurcic JG, De Blasio T, Dumont L et al. Molecular remission induction with retinoic acid and anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in acute promyelocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 372–380.
21. Petti MC, Pinazzi MB, Diverio D et al. Prolonged molecular remission in advanced acute promyelocytic leukemia after treatment with gentuzumab ozogamicin (Mylotarg CMA-676). *Br J Haematol* 2001; 115: 63–65.
22. Francesco Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104: 1995–1999.
23. Zhang P, Wang SY, Hu XH et al. Arsenic trioxide-treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol* 1996; 17: 170–171.
24. Niu C, Yan H, Yu T et al. 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.
25. Soignet SL, Frankel SR, Douer D et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3852–3860.
26. Shen Y, Shen ZX, Yan H et al. Studies on the clinical efficacy and pharmacokinetics of low-dose arsenic trioxide in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia: A comparison with conventional dosage. *Leukemia* 2001; 15: 735–741.
27. Mandelli F, Labopin M, Granena A et al. European survey of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia (M3). Working Party on Acute Leukemia of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 293–298.
28. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM et al. Randomized comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 1998; 351: 700–708.
29. Meloni G, Diverio D, Vignetti M et al. 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 α Fusion Gene. *Blood* 1997; 90: 1321–1325.

30. Nabhan C, Mehta J, Tallman MS. The role of bone marrow transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 219–226.

31. Roman J, Martin C, Torres A et al. Absence of detectable PML-RAR α fusion transcript in long-term remission patients after BMT for acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 679–683.

32. Diverio D, Rossi V, Avisati G et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RAR α fusion

gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GINEMA-AIEOP multicenter AIDA trial. *Blood* 1998; 92: 784–789.

33. Sanz MA, Rubia J, Bonanad S et al. Prolonged molecular remission after PML/RAR α -positive autologous peripheral blood stem cell transplantation in acute promyelocytic leukemia: is relevant pretransplant minimal residual disease in the graft? *Leukemia* 1998; 12: 992–995.

34. Lo-Coco F, Romano A, Mengarelli A et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia: results in patients treated in second molecular remission or with molecularly persistent disease. *Leukemia* 2003; 17: 1930–1933.

35. Sanz MA, Arcese W, Rubia J et al. Stem cell transplantation (SCT) for acute promyelocytic leukemia in ATRA era: A survey of the European Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT). *Blood* 2000; 96: 522a (Abstract 2247).

36. Tallman MS, Nabhan Ch, Feusner JH et al. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99: 759–767.

doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D.
www.fnhk.cz
e-mail: zakpavel@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 9. 6. 2008

www.csnn.eu