

4. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní promyelocytární leukemie (APL)

Tomáš Szotkowski, Edgar Faber, Karel Indrák

4.1. Stanovení diagnózy APL

Diagnóza APL je stanovena na základě morfologického nálezu patologických promyelocytů **v nátěru aspirátu kostní dřeně** a potvrzena průkazem **přítomnosti fúzního genu PML/RARalfa v leukemických buňkách** pomocí molekulární genetiky resp. translokace t(15;17) cytogeneticky. Podezření na toto onemocnění vychází z klinických **příznaků** (krvácivé projevy, vzácně i trombotické komplikace a projevy útlumu fyziologické hemopoézy, manifestující se bi- nebo pancytopenií) a laboratorních známek, ke kterým patří přítomnost koagulopatie při konzumpci koagulačních faktorů a fibrinolýze. Rozeznáváme dva základní morfologické subtypy APL – hypergranulární a variantní mikrogranulární. **Imunofenotyp nádorových buněk není specifický, častá je exprese znaků CD13, CD33, MPO spolu s negativitou znaku HLA-DR**; toto vyšetření má v diagnostice jen pomocný význam.

4.2. Doporučená základní vyšetření u nemocných s nově diagnostikovanou APL

Minimální rozsah vyšetření doporučených v době diagnózy APL:

- KO + optický rozpočet leukocytů, koagulace včetně D-dimerů, fibrinogenu, biochemie
- kostní dřeň (aspirát) – myelogram, molekulární genetiky, cytogenetika, průtoková cytometrie
- kultivace – screeningové odběry
- sérologie – CMV, EBV, hepatitidy, HIV
- EKG, echokardiografie, RTG S+P

4.3. Prognostická stratifikace

Aktuální mezinárodní doporučení stratifikují nemocné do dvou prognostických skupin - s nízkým rizikem (iniciální počet leukocytů $\leq 10 \times 10^9/l$) a s vysokým rizikem (leukocyty $> 10 \times 10^9/l$). Leukocytóza, přítomná u 20–30 % nemocných při stanovení diagnózy, je spojena s významně vyšším rizikem vzniku závažných (i fatálních) krvácivých komplikací, rozvoje diferenciačního syndromu a relapsu APL.

Tato prognostická stratifikace má zásadní vliv na léčbu nemocných.

4.4. Léčba APL

4.4.1. Základní principy

Léčba pacientů s APL je v ČR soustředěna do center intenzivní hematologické péče, kam by měli být urgentně transportováni všichni nemocní, u nichž bylo vysloveno podezření na APL. K bezpečnému transportu je často nezbytné zahájit substituční terapii (viz níže).

Zcela zásadním aspektem indukční léčby je nutnost zahájení podávání all-transretinové kyseliny (ATRA) co nejdříve po vyslovení podezření na APL, bez vyčkávání na potvrzení diagnózy metodami molekulární genetiky či cytogenetiky. ATRA rychle upravuje přítomnou koagulopatii, čímž výrazně redukuje riziko život ohrožujícího krvácení.

4.4.2. Podpůrná terapie během indukční léčby

Velmi důležitou součástí terapie, především na jejím začátku, je intenzivní podpůrná léčba - korekce koagulopatie a trombopenie. Hladina fibrinogenu by měla být udržována nad 1,5 g/l, počty trombocytů nad 30 - 50x10⁹/l, v případě přetrvávající přítomnosti krvácivých projevů nad 60 - 100x10⁹/l – tyto hladiny je nutné udržet minimálně po dobu prvních dvou týdnů indukce či do plné úpravy poruch koagulace. Nebyl prokázán přínos paušálního podávání antifibrinolytik ke snížení rizika krvácení ani heparinu v prevenci rozvoje diseminované intravaskulární koagulopatie.

Během indukční léčby, minimálně do doby normalizace koagulačních poměrů, by pacientům neměl být zaváděn centrálně zaváděný centrální žilní katetr (CICC) ani prováděny jiné invazivní zákroky pro značné riziko krvácení.

4.4.3. Léčba první linie – nízké riziko

Za standardní primární léčbu APL u nemocných s nízkým rizikem je podle současných mezinárodních doporučení považována kombinace ATRA s oxidem arsenitým (ATO), případně s antracykliny. Použití ATO v první linii léčby je v ČR hrazeno plátcí péče u nemocných s nízkým rizikem, tedy bez iniciální leukocytózy. Nejčastěji používaný protokol léčby je uveden v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1. Protokol léčby akutní promyelocytární leukemie 1. linie, nízké riziko – režim ATRA plus ATO

Lo-Coco F et al, 2013 (26)
Indukce ATRA 45 mg/m ² denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise + ATO 0,15 mg/kg denně ode dne 1 do dosažení remise (max. 60 dnů dle SPC)
Konsolidace ATRA 45 mg/m ² denně (rozděleno do 2 dávek) 2 týdny á 4 týdny – 7 cyklů + ATO 0,15 mg/kg 5 dnů v týdnu 4 týdny á 8 týdnů – 4 cykly
Bez udržovací léčby

4.4.4. Léčba první linie – vysoké riziko

Za standardní primární léčbu APL u nemocných s vysokým rizikem je aktuálně považována kombinovaná terapie ATRA s chemoterapií, s chemoterapií a ATO, případně s gemtuzumab ozogamicinem (GO). Vzhledem k vysokému riziku diferenciačního syndromu nelze použít samotnou kombinaci ATRA+ATO. Použití ATO v první linii léčby není v ČR u nemocných s vysokým rizikem hrazeno plátcí péče, použití GO také není hrazeno a navíc nesplňuje aktuálně platná indikační kritéria. Nejčastěji používané režimy vycházející z velkých randomizovaných studií jsou uvedeny v tabulkách 4.2-4.5.

Tabulka 4.2. Protokol léčby akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus chemoterapie

Sanz MA et al, 2010 (36)	
Indukce	
ATRA 45 mg/m ² denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise (max. 90 dnů) + idarubicin 12 mg/m ² dny 2., 4., 6., 8.	
Konsolidace	
1. cyklus	ATRA 45 mg/m ² denně 15 dnů + idarubicin 5 mg/m ² 1.-4. den + AraC 1 g/m ² 4 dny
2. cyklus	ATRA 45 mg/m ² denně 15 dnů + mitoxantron 10 mg/m ² 5 dnů
3. cyklus	ATRA 45 mg/m ² denně 15 dnů + idarubicin 12 mg/m ² 1 den + AraC 150 mg/m ² á 8 h 4 dny
Udržovací léčba – 8 cyklů (2 roky)	
ATRA 45 m/m ² denně 15 dnů + 6-MP 50 mg/m ² /den 15. - 90. den + MTX 15 mg/m ² /týden 15. - 90. den	

Tabulka 4.3. Protokol léčby* akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus ATO plus chemoterapie

**Použití ATO v první linii léčby u APL s vysokým rizikem podléhá individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.)*

Iland HJ et al, 2012 (17)
Indukce ATRA 45 mg/m ² dny 1.-36. + idarubicin 6-12 mg/m ² (dávkováno podle věku) iv dny 2., 4., 6., 8. + ATO 0,15 mg/kg iv dny 9.-36.
Konsolidace 1. cyklus ATRA 45 mg/m ² denně 4 týdny + ATO 0,15 mg/kg denně 4 týdny 2. cyklus ATRA 45 mg/m ² denně dny 1.-7., 15.-21., 29.-35. + ATO 0,15 mg/kg dny 1.-5., 8.-12., 15.-19., 22.-26., 29.-33.
Udržovací léčba – 8 cyklů (2 roky) ATRA 45 mg/m ² denně 1. - 14. den 6-MP 50 mg/m ² /den 15. - 90. den MTX 5-15 mg/m ² /týden 15. - 90. den

Tabulka 4.4. Protokol léčby akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus chemoterapie

Adès L et al, 2008 (2)
Indukce ATRA 45 mg/m ² denně ode dne 1 do dosažení remise (max. 90 dnů) + daunorubicin 60 mg/m ² iv 3 dny + AraC 200 mg/m ² 7 dnů kontinuální infúze
Konsolidace 1. cyklus daunorubicin 60 mg/m ² 3 dny + AraC 200 mg/m ² 7 dnů 2. cyklus daunorubicin 45 mg/m ² 3 dny + AraC 2 g/m ² 2xdenně 5 dnů (<50 let) nebo daunorubicin 45 mg/m ² 3 dny + AraC 1,5 g/m ² 2xdenně 5 dnů (50-60 let)

Udržovací léčba – 8 cyklů (2 roky)

ATRA 45 mg/m² denně 1. - 15. den + 6-MP 50 mg/m²/den 15. - 90. den + MTX 15 mg/m²/týden 15. - 90. den

Tabulka 4.5. Protokol léčby** akutní promyelocytární leukemie 1. linie, vysoké riziko – režim ATRA plus ATO plus GO

***Použití ATO v první linii léčby je u APL s vysokým rizikem podléhá individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.). Použití GO nemá v ČR indikaci ani úhradu v léčbě APL.*

Abaza Y et al, 2017 (1)**Indukce**

ATRA 45 mg/m² denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise
+ ATO 0,15 mg/kg denně ode dne 1 do dosažení remise
+ GO 9 mg/m² den 1

Konsolidace

ATRA 45 mg/m² denně (rozděleno do 2 dávek) 2 týdny á 4 týdny – 7 cyklů
+ ATO 0,15 mg/kg 5 dnů v týdnu 4 týdny á 8 týdnů – 4 cykly

Bez udržovací léčby

4.4.5. Léčba relapsu

Relaps APL je v éře diferenciační terapie významně menším problémem než u jiných akutních leukemií. Postihuje do 10 % nemocných léčených současnými terapeutickými režimy. Hematologickému relapsu onemocnění vždy předchází relaps molekulární, proto má monitorování minimální reziduální nemoci (MRN) pomocí RT-PCR značný význam, především u nemocných s největším rizikem relapsu, tedy s iniciální leukocytózou. Zde je vhodné zmínit praktický aspekt diagnostiky molekulárního relapsu – tento by měl být potvrzen opakovaným vyšetřením RT-PCR v odstupu 2-4 týdnů.

V léčbě relapsu APL po režimu primární léčby bez ATO je v současné době indikována a standardně hrazena terapie založená na ATO (tabulka 4.6.). Podobný postup je indikován u nemocných léčených ATO v první linii léčby, pokud jde o pozdní relaps (vzniklý po 6 a více měsících od primární léčby). V případě časného (do 6 měsíců) relapsu po léčbě obsahující ATO je doporučována terapie podle některého z režimů založených na antracyclinech (tabulky 4.2.,4.4.).

Tabulka 4.6. Protokol léčby relapsu akutní promyelocytární leukemie u nemocných léčených v 1. linii protokoly ATRA + chemoterapie – režim ATO plus/minus ATRA[#] plus/minus GO[§]

[#] *Přidání ATRA zde nezlepšuje odpověď na léčbu u nemocných léčených ATRA v 1. linii léčby (31)*

[§] *Použití GO nemá v ČR indikaci ani úhradu v léčbě APL*

NCCN Guidelines Version 2.2022 AML (29)
Indukce ATO 0,15 mg/kg denně ode dne 1 do dosažení remise (max. 50 dnů dle SPC) ± ATRA 45 mg/m ² denně (rozděleno do 2 dávek) ode dne 1 do dosažení remise ± GO (dávka a časování léku nespecifikovány)
Konsolidace 6 cyklů ATO 0,15 mg/kg/den (celková dávka a časování nespecifikovány; dle SPC (SÚKL) je ATO podáván 5 dnů v týdnu po dobu 5 týdnů) ± profylaxe postižení CNS (i.th. chemoterapie AraC/MTX)
Bez udržovací léčby

Po dosažení remise je nutno zvážit provedení transplantace krvetvorných buněk (TKB) – v případě dosažení molekulární remise autologní TKB, v případě přetrvávání zbytkové nemoci alogenní TKB. U nemocných nevhodných k provedení autologní transplantace je indikováno podání 6 cyklů konsolidační terapie ATO.

4.5. Specifické aspekty léčby

4.5.1. Léčba APL v dětském věku

U dětí a nemocných mladších 20 let je doporučována ATRA v nižší dávce – 25 mg/m²/den, z důvodu vyššího rizika vzniku tzv. pseudotumor cerebri.

4.5.2. Léčba starších nemocných

Přestože není účinnost terapie starších nemocných (nad 60 let) nižší než u mladších (citlivost na léčbu je stejná), vyskytuje se v této věkové skupině významně více časných úmrtí a také úmrtí v remisi, která souvisejí s toxicitou léčby.

Cestou ke zlepšení výsledků léčby v této věkové skupině je redukce intenzity léčby (redukce dávek cytostatik - např. vynechání čtvrté dávky idarubicinu, redukce všech čtyř dávek z 12 mg/m² na 6 - 9 mg/m²), nebo nahrazení antracyklinů ATO a tím i snížení toxicity léčby.

4.5.3. *Minimální reziduální nemoc*

Molekulární remise onemocnění (CRm) je definována jako vymizení transkriptu *PML/RAR α* v kostní dřeni zjištěné vyšetřením RT-PCR s citlivostí $\leq 10^{-4}$.

Pozitivita RT-PCR vyšetření na přítomnost *PML/RAR α* po ukončení konsolidační terapie je nezávislým prognostickým faktorem asociovaným s relapsem onemocnění.

Použití RT-PCR k monitorování MRN v kostní dřeni i periferní krvi se ukázalo jako velmi účinné v časném odhalení molekulárního relapsu onemocnění a byl prokázán i jeho přínos v podobě lepších výsledků léčby subklinického - molekulárního relapsu ve srovnání s výsledky léčby relapsu hematologického i se všemi jeho průvodními projevy, zejména rizikem krvácení. Vyšetřování a monitorování MRN pomocí RT-PCR je součástí standardní péče o nemocné s APL a také součástí mezinárodních doporučených postupů diagnostiky a léčby u této nemoci.

Vyšetření ověřující dosažení molekulární remise po ukončení konsolidační terapie by mělo být provedeno na vzorku kostní dřene. Další monitorování může být prováděno i z periferní krve, i když vyšetření kostní dřene je více senzitivní a může vést k časnějšímu odhalení relapsu. Dříve paušálně doporučované monitorování každé 3 měsíce po dobu 2 let je vhodné provádět zejména u nemocných s vyšším rizikem relapsu (vysoké riziko onemocnění dle Sanze, nemocní hůře tolerující konsolidační či udržovací terapii, u kterých byla léčba redukována či odkládána). Riziko relapsu u nemocných s nízké rizikovým onemocněním dle Sanze, kteří dosáhli molekulární remise po ukončení konsolidační terapie, je nízké a monitorování těchto nemocných není nezbytné.

4.5.4. *Role transplantace krvetvorných buněk*

Význam transplantace krvetvorných buněk (TKB) v léčbě APL se zásadně změnil po zavedení ATO do léčby relapsu. Autologní PKB by měla být indikována u relabujících nemocných, kteří dosáhnou molekulární remisi po léčbě obsahující ATO a je jim úspěšně odebrán dostatečný štěp krvetvorných buněk bez detekovatelné reziduální nemoci. Alogenní TKB by měla být vyhrazena pro nemocné s perzistencí minimální zbytkové nemoci po ukončení léčby, kteří splňují obecná kritéria zařazení do alogenního transplantačního programu.

4.5.6. *Profylaxe a léčba postižení centrálního nervového systému*

Leukemické postižení centrálního nervového systému (CNS) se vyskytuje v cca 10 % případů hematologických relapsů APL, nejčastěji u nemocných se vstupní leukocytózou. Proto některá léčebná doporučení obsahují profylaktické intratékální aplikace cytostatik (6 aplikací během 3 konsolidací) jako součást postremisní terapie u nemocných vysokého rizika. Podle doporučení NCCN 2020 by měla být intratékální profylaxe podávána také všem relabujícím nemocným po dosažení remise choroby.

Léčba leukemické infiltrace CNS u APL je založena, stejně jako u ostatních subtypů AML, na intratékálních aplikacích cytostatik, radioterapii CNS event. chemoterapii založené na vysoce dávkovaném cytosinarabinosidu.

4.5.7. *Hyperleukocytóza a léčba*

Terapeuticky není u APL s hyperleukocytózou doporučována leukaferéza pro vysoké riziko krvácivých komplikací. Je indikována výlučně při život ohrožující leukostáze nereagující na jinou léčbu. Doporučováno je podávání kortikoidů v profylaxi diferenciačního syndromu a také neodkladné přidání chemoterapie k ATRA bez vyčkávání na genetickou verifikaci diagnózy, vzhledem k riziku rozvoje diferenciačního syndromu.

4.5.8. *Léčba APL v graviditě*

Data týkající se léčby APL v graviditě jsou velmi limitovaná. K řešení této ojedinělé situace musí být přizván kromě hematologa i gynekolog-porodník a neonatolog. Další postup by měl zohledňovat vedle komplexního hodnocení zejména preference pacientky, informované o rizicích jednotlivých postupů.

Všechny léky používané v terapii APL jsou považovány za teratogenní. Vzhledem k již dříve prokázaným teratogenním účinkům retinoidů je v prvním trimestru gravidity doporučeno nepodávat ATRA. Pokud není rozhodnuto o ukončení gravidity, měla by být APL léčena monoterapií daunorubicinem (idarubicin více prochází placentou). Při dosažení remise je pak možné ve druhém a třetím trimestru pokračovat léčbou s ATRA.

Ačkoliv ATO je vzhledem ke své embryotoxicitě kontraindikován po celou dobu gravidity, byly v nedávné době publikovány pozitivní kazuistické zkušenosti s jeho užitím v graviditě.

4.6. Komplikace léčby

4.6.1. *Diferenciační syndrom (DS)*

Diferenciační syndrom je komplikací léčby vznikající u části nemocných léčených ATRA či ATO nebo jejich kombinací v indukční fázi terapie. Rozvíjí se obvykle během několika dnů po zahájení léčby, současně s nárůstem leukocytózy. Může však vzniknout kdykoliv během indukční terapie. Plně vyjádřen se projevuje nárůstem hmotnosti a edémy, pleurálními a perikardiálními výpotky, horečkou, dušností, bolestmi hlavy, intersticiálními plicními infiltráty; v těžkých případech také hypotenzí, renálním, hepatálním či multiorgánovým selháním vedoucím někdy až ke smrti nemocného.

Vyjmenované příznaky však nejsou pro tuto komplikaci specifické a mohou se vyskytnout i u jiných stavů, jako je sepse či městnavé srdeční selhání. Neexistuje žádný příznak specifický jen pro DS,

proto je diferenciální diagnostika někdy obtížná. Myslíme na něj ale především při nárůstu hmotnosti s edémy a pleurálním výpotkem vzniklým krátce (2-5 dnů) po zahájení léčby.

Rizikovým faktorem rozvoje DS je vyšší vstupní počet leukocytů (nad $5 \times 10^9/l$) a zvýšená hladina kreatininu.

Léčba spočívá v podání dexametazonu (10 mg intravenózně á 12 hodin) co nejdříve po objevení se prvních známek DS. V těžkých případech DS nebo při progresi symptomů i přes terapii dexametazonem je nutné na přechodnou dobu (do úpravy stavu) vysadit diferenciační léčbu.

Při projevech orgánového selhávání je indikována příslušná intenzivní podpůrná léčba. Po odeznění příznaků je možné léčbu ATRA či ATO obnovit.

Nemocným s výraznou iniciální leukocytózou je doporučováno neodkladně přidat k ATRA chemoterapii bez vyčkávání na genetické potvrzení diagnózy.

Pozitivní role profylaktické aplikace kortikosteroidů nebyla zatím randomizovanou studií jednoznačně prokázána, řadou autorů je však doporučována, nejčastěji u nemocných se vstupní hodnotou leukocytů nad $5 - 10 \times 10^9/l$. Striktně je profylaktické podání kortikoidů doporučováno při leukocytóze nad $30 - 50 \times 10^9/l$. V doporučeních se liší typ podávaného přípravku i dávkování a doba podávání. Velká analýza souborů nemocných ze studií španělské skupiny PETHEMA zjistila nižší výskyt těžkých forem DS při profylaxi prednisonem ve srovnání s dexametasonem.

4.6.2. Nežádoucí účinky léčby ATO

Kromě diferenciačního syndromu patří k jejím nežádoucí hepatopatie, prodloužení QT/QTc intervalu, komorové arytmie, periferní neuropatie, hyperglykémie, bolesti svalů a kostí, cytopenie. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou řešitelné a reverzibilní.

Prodloužení QT/QTc intervalu je poměrně časté – 16 % v mezinárodní randomizované studii. Během léčby je proto pravidelně prováděna monitorace EKG a také kontroly hladin iontů. Při prodloužení QT nad 500 milisekund je doporučeno podávání ATO přerušit (do opětovného zkrácení pod 460 ms), substituovat ionty (kalium a magnesium) a pokud možno vynechat jinou medikaci, která se může na prodloužení QT/QTc podílet. Jen výjimečně si tato komplikace vyžaduje ukončení terapie ATO.

4.7. Literatura

- 1) Abaza Y, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood* 2017, 129(10):1275-1283
- 2) Adès 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* 2008, 111: 1078-1084

- 3) Altman JK, Rademaker A, Cull E, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. *Leuk Res* 213, 37: 1004-1009
- 4) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016, 127:2391-2405
- 5) Avvisati G, Lo-Coco F, Diverio D, et al. AIDA (all-*trans* retinoic acid+idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: A Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood* 1996, 88: 1390-1398
- 6) de Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998, 92: 2712–2718
- 7) de Botton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-*trans* retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006, 20: 35–41
- 8) Breccia M & Lo-Coco F. Thrombo-hemorrhagic deaths in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2014. 133 Suppl 2: 112-116
- 9) Cull EH & Altman JK. Contemporary treatment of APL. *Curr Hematol Malig Rep* 2014, 9: 193-201
- 10) Culligan DJ, Merriman L, Kell J, et al. The management of acute promyelocytic leukemia presenting during pregnancy. *Clinical Leukemia* 2007, 1: 183-191
- 11) Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. *Br J Haematol* 2014, doi: 10.1111/bjh.13189.
- 12) Diverio D, Rossi V, Avvisati G, et al. Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RARA fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter “AIDA” trial: GIMEMA-AIEOP Multicenter “AIDA” Trial. *Blood* 1998, 92: 784-789
- 13) Esteve J, Escoda L, Martin G, et al. 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
- 14) Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli, et al. Use of all-*trans* retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006, 107: 3469-3473
- 15) Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct preemptive arsenic trioxide therapy. *J Clin Oncol* 2009, 27: 3650-3658
- 16) Chendamarai E, Balasubramanian P, George B, et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. *Blood* 2012. 119: 3413-3419
- 17) Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-*trans*-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood* 2012, 120: 1570-1580
- 18) Kogan SC. Curing APL: differentiation or destruction? *Cancer Cell* 2009, 15: 7-8
- 19) Kořístek Z, Schwarz J, Žák P & Mayer J. Akutní promyelocytární leukemie: cesta k nejlépe léčitelné akutní leukemii dospělých. *Vnitř Lék* 2008, 54: 685
- 20) Kutny MA, Gregory J jr & Feusner JH. Treatment of paediatrics APL: How does the therapeutic approach differ from adults? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014, 27: 69-78
- 21) Latagliata R, Breccia M, Fazi P, et al. GIMEMA AIDA 0493 amended protocol for elderly patients with acute promyelocytic leukaemia. Long-term results and prognostic factors. *Br J Haematol* 2011, 154: 564-568

- 22) Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population - based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 2011, 25: 1128-1134
- 23) Lengfelder E, Hofman W-K & Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems. *Ann Hematol* 2013, 92: 1181-1188
- 24) Lo-Coco F, Diverio D, Avvisati G, et al. Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999, 94: 2225-2229
- 25) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. 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
- 26) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med* 2013, 369: 111-121
- 27) Milligan DW, Grimwade D, Cullis JO, et al. Guidelines on the management of acute myeloid leukaemia in adults. *Br J Haematol* 2006, 135: 450-474
- 28) Nasr R, Guillemain MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nature Med* 2008, 14: 1333-1342
- 29) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute myeloid leukemia, v 2.2022
- 30) Powell BL, Moser B, Stock W, et al. 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
- 31) Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-*trans*-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003, 21: 2326-2334
- 32) Sanz MA, Lo-Coco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000, 96: 1247-1253
- 33) Sanz MA, Martín G, González M, et al. 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
- 34) Sanz MA, Tallman MS & Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005, 105: 3019-3025
- 35) Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood* 2019, 133: 1630-1643
- 36) Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al. 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
- 37) Sanz MA & Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014, 123: 2777-2782
- 38) Schwarz J, Mikulenková D & Marková J. Akutní promyelocytární leukémie. v Pospíšilová Š, Dvořáková D, Mayer J, et al. Molekulární hematologie. *Galén* 2013, ISBN 978-80-7262-942-8, 215-219
- 39) Sztokowski T, Faber E, Hubacek J, et al. Acute promyelocytic leukemia successfully treated also in elderly patients with significant comorbidities: a 20-year single-center experience. *Neoplasma* 2015. 62: 146-151
- 40) Tallman MS & Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2009, 114: 5126-5135

- 41) Tsimberidou AM, Kantarjian H, Keating MJ & Estey E. Optimizing treatment for elderly patients with acute promyelocytic leukemia: is it time to replace chemotherapy with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide? *Leuk Lymphoma* 2006, 47: 2282-2288
- 42) Vahdat L, Maslak P, Miller WH, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR-alpha isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. *Blood* 1994, 84: 3843-3849
- 43) Visani G, Bontempo G, Manfroi S, et al. All-trans-retinoic acid and pseudotumor cerebri in a young adult with acute promyelocytic leukemia: a possible disease association. *Haematologica* 1996, 81: 152-154
- 44) Wang ZY & Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008, 111: 2505-2015
- 45) Zhu HH, Qin YZ & Huang XJ. Resistance to arsenic therapy in acute promyelocytic leukemia. *N Eng J Med* 2014, 370: 1864-1866
- 46) Zuckerman T, Ganzel C, Tallman MS & Rowe JM. How I treat hematologic emergencies in adults with acute leukemia. *Blood* 2012, 120: 1993-2002
- 47) Žák P. Akutní promyelocytární leukémie. *Postgrad Med* 2007. 9: 299-303