

# Diagnostiek en behandeling van acute promyelocytenleukemie bij volwassenen anno 2013

Diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) in adults, anno 2013

S.D.P.W.M. de Jonge-Peeters en E. Vellenga

## Samenvatting

Acute promyelocytenleukemie (APL) is een relatief zeldzame vorm van acute myeloïde leukemie en bezit de kenmerkende chromosomale translocatie t(15;17). Bij klinische verdenking op APL dient te worden gestart met retinoïnezuur (ATRA), mede gezien de hoge mortaliteit in de eerste 30 dagen van de behandeling. Risic stratificatie is sturend voor het beleid dat wordt ingezet en bestaat momenteel uit ATRA en chemotherapie. Met arsenicumtrioxide (ATO) en ATRA zijn veelbelovende resultaten verkregen en deze zullen in de toekomst worden geïntegreerd in de eerstelijnsbehandeling.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:319-24)

## Summary

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a rare type of acute myeloid leukemia characterized by chromosomal translocation t(15;17). Retinoic acid (ATRA) as treatment option has to be initiated in the case of APL is suspected, also in view of the high mortality rate in the first 30 days following diagnosis. Risk stratification directs the type of treatment in APL consisting of ATRA and chemotherapy. With arsenicum trioxide (ATO) and ATRA successful results have been obtained and these might be part of the first line treatment in the future.

## Inleiding

Acute promyelocytenleukemie (APL) wordt beschouwd als een aparte entiteit binnen de groep van acute myeloïde leukemieën (AML) als gevolg van de kenmerkende chromosomale translocatie tussen chromosoom 15 en 17 t(15,17). Het heeft onderscheidende biologische en klinische kenmerken en hoge curatiekansen ten gevolge van doelgerichte therapie. Het ziektebeeld varieert in prevalentie. In Nederland komt het bij 5-8% van AML voor, terwijl de incidentie in de Zuid-Europese en Latijns-Amerikaanse landen significant hoger is (15-30%).

## Pathogenese

De diagnose APL kan uitsluitend worden gesteld indien

de kenmerkende translocatie aanwezig is tussen chromosoom 15 en 17.<sup>1</sup> Hierbij fuseert het promyelocyte (*PML*)-gen op chromosoom 15 met de retinoïde receptor- $\alpha$  (*RAR $\alpha$* ) op chromosoom 17. Afhankelijk van de lokalisatie van het breukpunt binnen het *PML*-gen kunnen verschillende *PML/RAR $\alpha$* -fusieproducten worden onderscheiden, namelijk *bcr1*, *bcr2* en *bcr3*. Het *PML/RAR $\alpha$* -fusieproduct wordt bij meer dan 95% van de APL-patiënten gevonden. In zeldzame gevallen vindt een fusie plaats tussen het *RAR $\alpha$*  en een ander partnergen, waaronder het '*promyelocytic leukemia zinc finger*'-gen (*PLZF*) of het *nucleofosfomine*-gen. Herkenning van deze specifieke subgroepen kan relevant zijn, aangezien patiënten met de *RAR $\alpha$ /PLZF*-translocatie ongevoelig

**Auteurs:** mw. dr. S.D.P.W.M. de Jonge-Peeters, fellow voor deelspecialisme Hematologie, dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. E. Vellenga, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, HPC DA21, Universitair Medisch Centrum Groningen, Hanzeplein 1, 9713 GZ Groningen, tel.: 050 361 23 54, e-mailadres: e.vellenga@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** acute promyelocytenleukemie, behandeling, pathogenese

**Key words:** acute promyelocytic leukemia, pathogenesis, treatment

zijn voor behandeling met retinoïnezuur (ATRA). RAR $\alpha$  vormt een onderdeel van de 'RA nuclear receptor family'. In afwezigheid van een ligand vormt RAR $\alpha$  heterodimeren met de retinoïd-X-receptor en rekruteert hierbij een complex dat onder andere histondeacetylaseactiviteit bevat, wat een belangrijke rol vervult bij de opmaak van de chromatinestructuur.<sup>2</sup> Fysiologische concentraties van ATRA maakt het mogelijk het complex te ontkoppelen van het RAR $\alpha$ -RXR-complex, waardoor transactivatie van RAR $\alpha$ -gevoelige genen optreedt en de daaraan gekoppelde differentiatie wordt geïnitieerd. Recente onderzoeken hebben echter duidelijk gemaakt dat dit niet de belangrijkste werking van ATRA is.<sup>2,3</sup> ATRA in farmacologisch relevante concentraties is verantwoordelijk voor de afbraak van het PML/RAR $\alpha$ -complex door proteasen die worden geactiveerd in ATRA uitrijpende myeloïde cellen. Deze specifieke werking bewerkstelligt ook dat de meest primitieve APL-cel, de zogenoemde leukemische initiërende cel, wordt geattaqueerd.<sup>4</sup> Bij hogere concentraties ATRA kan ook directe afbraak plaatsvinden van RAR $\alpha$  en de daaraan gekoppelde complexen. De degradatie van het fusieproduct wordt niet alleen gevonden bij ATRA-behandeling. Ook arsenicumtrioxide (ATO) veroorzaakt degradatie van het fusieproduct door directe afbraak van het PML-eiwit.<sup>2,3</sup> Zowel een verhoogde productie-O<sub>2</sub>-radicaalvorming als wel een directe binding van ATO aan het PML-eiwit speelt hierbij een belangrijke rol. Doordat ATRA en ATO gebruikmaken van verschillende routes die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van het PML/RAR $\alpha$ -fusieproduct, is het mogelijk een synergistisch effect te bewerkstelligen wanneer beide middelen worden gecombineerd.<sup>5</sup>

In hoeverre de aanwezige translocatie alleen verantwoordelijk is voor het ontstaan van APL, is niet met zekerheid vast te stellen. Experimenten bij muizen toonden aan dat er geen ontwikkeling van APL optreedt indien uitsluitend de t(15,17) aanwezig is in de hematopoëtische stamcellen. Wel treedt de ontwikkeling van APL op als er een additioneel genetisch defect wordt geïntroduceerd in de hematopoëtische stamcel.<sup>6</sup> Kandidaatgenen in experimenten bij muizen zijn de tyrosinekinasereceptor *FLT3* en het oncogen *RAS*. Opvallend is dat ook bij APL-patiënten een hoge frequentie van activerende mutaties van de *FLT3*-tyrosinekinasereceptor wordt gevonden.<sup>7</sup> De zogenoemde interne tandemduplicatie (ITD's) (*FLT3*-ITD) wordt bij 20-30% van de APL-patiënten aangetoond.

### Klinische presentatie en diagnostiek

Patiënten met APL kunnen zich met een variatie aan

klachten presenteren die ook worden herkend bij andere vormen van acute leukemie.<sup>1</sup> In het algemeen presenteert APL zich als een 'de novo'-ziekte, maar het kan zich ook manifesteren als secundaire AML, in het bijzonder bij patiënten die zijn behandeld met topoïsoomerase-II-remmers.<sup>8</sup>

Eén van de kenmerkende verschijnselen bij presentatie is de toegenomen hemorragische diathese, die een gevolg kan zijn van trombocytopenie en stollingsstoornissen die zich kenmerken door een laag fibrinogeen en een sterk verlengde protrombinetijd. Er is sprake van een complexe interactie tussen leukemische promyelocyten met het stollingssysteem, waarbij fibrinolyse en fibrinogenolyse een prominentere rol heeft dan diffuus intravasale stolling.<sup>9,10</sup> De stollingsstoornissen worden veroorzaakt door het vrijkomen van specifieke mediators uit de leukemische cellen. Eenvoudige parameters als leukocyten- en trombocytenaantal in het perifere bloed blijken parameters van betekenis te zijn voor een klinisch relevante risicostratificatie. Drie subgroepen worden onderscheiden, namelijk een laag risico, een intermediair en een hoog risico, op basis van leukocyten- en trombocytenaantal. Laag risico: leukocyten  $<10 \times 10^9/l$ , trombocyten  $>40 \times 10^9/l$ ; intermediair risico: leukocyten  $<10 \times 10^9/l$ ; trombocyten:  $<40 \times 10^9/l$ ; hoog risico: leukocyten  $>10 \times 10^9/l$ .

Beenmergonderzoek laat de kenmerkende hypergranulaire promyelocyten zien waarbij in de cellen de kenmerkende 'takkenbossen' kunnen worden aangetoond. Een cytologische variant is de microgranulaire vorm, waarbij hypogranulaire promyelocyten worden herkend met een bilobulaire kern.<sup>11,12</sup> De verschillende cytologische vormen hebben echter geen prognostische betekenis. Markeringonderzoek toont aan dat de APL-cellen positief zijn voor het CD33- en CD117-antigeen. Er wordt weinig tot geen expressie gevonden van CD34 en HLA-Dr, terwijl de markers CD7, CD11a, CD14 en CD18 ontbreken. Bij een subgroep van de patiënten (11%) komt CD56 ook tot expressie op de APL-cellen.<sup>13</sup> De expressie van CD56 is geassocieerd met ongunstige ziektekenmerken, waaronder een hoog leukocytenaantal, bcr3-isoformen en een significant hogere recidiefkans na behandeling. In de afgelopen jaren is veel nieuwe informatie beschikbaar gekomen betreffende de genetische opmaak van de leukemiecellen en veranderingen in methyleringspatronen in deze cellen. Het klassieke chromosomale onderzoek laat de karakteristieke t(15, 17) zien. Additionele chromosomale afwijkingen kunnen worden gevonden, waaronder trisomie van chromosoom 8 of deleties aan chromo-

soom 7.<sup>14</sup> Deze lijken het prognostische profiel van de APL-patiënt echter niet te beïnvloeden. Bij 20-30% van de APL-patiënten wordt een *FLT3-ITD*-mutatie aangetoond die samengaat met een hoog leukocytenaantal in het bloed en een hoog percentage blasten in het beenmerg.<sup>6,15</sup> Hoewel *FLT3-ITD* geassocieerd is met ongunstige prognostische factoren, is het geen onafhankelijke voorspeller voor therapieresultaat. Ook worden mutaties in het *N-Ras*- en *K-Ras*-gen gevonden, maar dit is bij slechts 4-10% van de patiënten en lijkt geen prognostische betekenis te hebben.<sup>16</sup> Recente sequencingstudies hebben aangetoond dat er ook mutaties kunnen optreden in het *DNMT3A*-gen dat betrokken is bij de methylering van genen.<sup>17</sup> Voorlopige gegevens suggereren dat deze mutatie geassocieerd is met een hogere recidiefkans na behandeling. Ten slotte zijn er veranderingen waargenomen in methyleringspatronen van APL-cellen. Deze veranderingen lijken niet direct te worden geassocieerd en veroorzaakt door t(15,17). Er lijken meer verbanden te bestaan met de risicogroep of met de aanwezigheid van *FLT3-ITD*-mutatie, wat suggereert dat de veranderingen in methylering secundair zijn aan de maligne transformatie.<sup>18</sup>

### Behandeling van patiënten met APL

Met de huidige behandelstrategieën kunnen 70-80% van de patiënten met APL worden genezen. Een sleutelrol hierin hebben intensieve chemotherapie en ATRA.<sup>19-22</sup> In het bijzonder de risicogroep waartoe de patiënt behoort, is bepalend voor het succes van de behandeling.<sup>23</sup> Op basis van risicostratificatie heeft de PETHEMA-groep aangetoond dat bij de lage en intermediaire risicogroep cytarabine geen onderdeel hoeft te zijn van de inductiechemotherapie.<sup>22,23</sup> De behandeling kan dan uitsluitend bestaan uit anthracycline-bevattende chemotherapie in combinatie met ATRA. Bij het bereiken van een complete cytologische respons dient de behandeling te worden vervolgd met een aantal consolidatiekuren. Deze kunnen eveneens bestaan uit monotherapie met anthracycline-bevattende chemotherapie, waaronder mitoxantrone of idarubicine, dit eveneens in combinatie met ATRA. Bij het behalen van een complete remissie, vastgelegd door middel van polymerasekettingreactie (PCR), volgt een onderhoudsbehandeling waarvan ATRA zeker een onderdeel is. Een recente meta-analyse toont aan dat de ziektevrije periode significant wordt verbeterd als een onderhoudsbehandeling wordt gegeven met ATRA en een eenvoudig chemotherapeutikum.<sup>24</sup> Dit totale behandelingschema heeft excellente resultaten gegeven, zowel bij

de jongere als bij de oudere patiëntengroep, met een compleet remissiepercentage (CR) van 90% en een vijfjaarsoverleving van 85%. In een recente PETHEMA/HOVON-studie werd een lagere dosering mitoxantrone voor de tweede consolidatiekuur gegeven bij de laag/intermediair-risicogroep. Hierdoor zijn de duur van neutropenie, trombocytopenie en ziekenhuisopname significant verkort zonder een negatief effect te hebben op de antileukemische effectiviteit.<sup>23</sup> Dit behandelingschema kan ook aan de oudere APL-patiënt worden gegeven in de leeftijdscategorie van 65-75 jaar, waarbij aanpassing plaatsvindt van de anthracycline-dosering.<sup>25,26</sup> Voor de hoogrisico-APL-groep is monotherapie met uitsluitend anthracycline niet het meest effectieve behandelingschema. Vooral het recidiefpercentage is significant verhoogd ten opzichte van de overige risicogroepen.<sup>19,22</sup> Bij deze groep dient cytarabine een onderdeel te zijn van de inductie- en consolidatiebehandeling. Toevoeging van cytarabine leidde tot een afname van het recidiefpercentage van 26% naar 11%.<sup>23,27</sup>

Voor de beoordeling van een complete respons is het verrichten van een kwantitatieve PCR op de aanwezigheid van de t(15,17) van essentieel belang.<sup>28,29</sup> Patiënten behoren een negatieve PCR te hebben op beenmergmateriaal voor t(15,17) bij het afsluiten van de consolidatiefase. Indien de PCR positief blijft, dan zal de patiënt altijd een recidief van de ziekte ontwikkelen op korte of lange termijn.

In het afgelopen jaar is ook duidelijk geworden dat de combinatie van ATO en ATRA zeer effectief kan zijn bij de initiële behandeling van de APL-patiënt met een laag en intermediair risico. Hierbij is de combinatie ATO en ATRA vergeleken met de standaardbehandeling met ATRA en intensieve chemotherapie. Er werd een significant betere complete remissie, 2 jaar ziektevrije periode en algehele overleving aangetoond voor de groep die is behandeld met ATO en ATRA.<sup>30</sup> Deze gegevens zijn hoopvol, maar vragen een nog iets langere follow-up voordat dit de eerstelijnsbehandeling is voor de laag- en intermediair-risicogroep.<sup>31</sup> Voor patiënten waarbij anthracycline een contra-indicatie is, is dit echter een goed alternatief behandelingschema.

De behandelresultaten zijn in de afgelopen jaren significant verbeterd in gerandomiseerde studies. Dit kan echter een vertekend beeld geven door selectie van patiënten met een gunstig profiel. Uit een Zweedse populatieregistratiestudie voor APL-patiënten uit de periode 1997 tot 2006 bleek dat 29% van de APL-patiënten overleed binnen 30 dagen na diagnose. Deze vroege complicatie kon

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij klinische verdenking van acute promyelocytenleukemie (APL) wordt reeds gestart met retinoïnezuur (ATRA).
2. Een negatieve polymerasekettingreactie voor t(15,17) is vereist voordat wordt gestart met de onderhoudsbehandeling.
3. Heparine of tranexaminezuur hebben geen toegevoegde waarde bij de behandeling van de stollingsstoornissen gerelateerd aan APL.
4. Indien er op basis van klinische gegevens geen anthracycline kan worden gegeven, dan is de combinatie van arsenicumtrioxide en ATRA een goed alternatief.

worden toegeschreven aan bloedingen en voornamelijk cerebrale bloedingen. Van deze patiënten is 35% nooit met ATRA behandeld. Andere kenmerken van deze groep waren een slechte 'performance status', hoge leukocytenaantallen, een slechte nierfunctie en een sterk verlaagd trombocytenaantal.<sup>32</sup>

### Complicaties van de behandeling

Voor het succesvol behandelen van patiënten met APL is het snel stellen van de correcte diagnose als wel het geven van goede ondersteunende maatregelen van essentieel belang voor het succes van de behandeling.<sup>1</sup> Bij presentatie kan er een significante hemorragische diathese aanwezig zijn als gevolg van een aan APL gelieerde coagulopathie. Van belang voor correctie van deze stollingsstoornissen is het snel initiëren van de ATRA-behandeling, ook als de definitieve uitslagen van chromosomaal onderzoek of de PCR voor t(15,17) nog niet beschikbaar zijn. Verdere ondersteunende maatregelen zijn suppletie van stollingsproducten om het fibrinogeen te verhogen tot een waarde boven 1,5 gr/l en het trombocytenaantal boven  $30\text{-}50 \times 10^9/l$  te houden.<sup>9</sup> In de literatuur zijn geen overtuigende aanwijzingen dat heparine of tranexaminezuur van toegevoegde waarde zijn in deze situatie. Tijdens de inductiefase met ATRA kan het 'ATRA-syndroom' optreden. Dit kan zich presenteren met een leukocytose, vochtretentie, koorts, diffuse longinfiltraten en pericarditis. Om de kans van optreden van deze complicatie te reduceren, wordt in sommige studieprotocollen dexametason gedurende 14 dagen in lage dosering (tweemaal daags 10 mg) voorgeschreven.<sup>33</sup> Het ATRA-syndroom treedt vooral op bij patiënten met een verhoogd leukocytenaantal en een gestoorde nierfunctie. De behandeling bestaat uit het geven van dexametason en het bewerkstelligen van een snelle afname

van de perifere tumorload door middel van cytarabine. Hierbij wordt ATRA kortdurend gestaakt, waarna bij stabilisatie of verbetering het weer wordt hervat. Deze complicatie is niet specifiek voor ATRA, maar kan ook optreden bij ATO-behandeling waarbij vergelijkbare maatregelen worden genomen.<sup>34</sup> Een zeldzame complicatie bij ATRA-behandeling is het pseudotumorcerebrisyndroom. Patiënten hebben hierbij heftige hoofdpijnklachten met misselijkheid en braken. Neurologisch onderzoek vertoont verhoogde intracraniale druk. De behandeling bestaat uit dexamethason (tweemaal daags 10 mg) en het kortdurend staken van ATRA. Bij het verdwijnen van de symptomatologie kan ATRA worden hervat in een lagere startdosering, waarna het weer langzaam wordt opgebouwd.

Bijwerkingen die kunnen optreden bij ATO-behandeling zijn ritmestoornissen als gevolg van een verlengde QT-tijd. Strikte controle van serum kalium en magnesium en zorgvuldige follow-up van de patiënt door middel van ECG is hierbij van belang.

### Recidief en refractair APL

Uit grote studies blijkt dat 2-5% van de patiënten refractair is voor de behandeling en dat 10-15% van de patiënten een recidief van de ziekte ontwikkelt.<sup>35</sup> Het recidief treedt vooral op in de hoogrisicogroep. De klinische verschijnselen zijn hierbij variabel, maar kunnen zich presenteren met een neurologische symptomatologie als uiting van betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel. Voor zowel de refractaire patiënt op eerstelijnsbehandeling als de patiënten met een recidief van de ziekte, is het verkrijgen van een complete moleculaire respons van cruciaal belang.<sup>36</sup> In de afgelopen jaren is in deze context vooral ervaring opgedaan met de combinatie van ATO en ATRA, aangezien beide medicamenten

synergistisch werken op de APL-cel.<sup>37,38</sup> ATO heeft in deze situatie grote voordelen, aangezien patiënten ook veelvuldig zijn voorbehandeld met verschillende anthracyclinekuren. Bovendien heeft het een goede penetratie in het centraal zenuwstelsel. Nadat de re-inductiekuren zijn gegeven, volgt nog een aantal consolidatiekuren met ATO en ATRA. Uit verschillende studies blijkt dat een aanvullende behandeling met een autologe of allo-gene stamceltransplantatie van toegevoegde waarde kan zijn en kan leiden tot een hoge genezingskans. Het type transplantatie waarvoor uiteindelijk wordt gekozen, zal mede worden bepaald door de voorafgaande ziektevrije periode, het snel verkrijgen van complete moleculaire respons en de beschikbaarheid van donoren.<sup>36,39-44</sup>

### Conclusie

Samenvattend laten deze gegevens zien dat mede door de kennis van de celbiologische verandering in de APL-cel nieuwe inzichten zijn verkregen in de behandeling van deze kwaadaardige ziekte. Het lijkt waarschijnlijk dat in de toekomst patiënten effectief kunnen worden behandeld zonder gebruik van klassieke chemotherapeutica.

### Referenties

- Lo-Coco F, Ammatuna E, Montesinos P, et al. Acute promyelocytic leukemia: recent advances in diagnosis and management. *Semin Oncol* 2008;35:401-9.
- De Thé H, Chen Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure. *Nat Rev Cancer* 2010;10:775-83.
- De Thé H, Le Bras M, Lallemand-Breitenbach V. The cell biology of disease: acute promyelocytic leukemia, arsenic, and PML bodies. *J Cell Biol* 2012;198:11-21.
- Nasr R, Guillemain MC, Ferhi O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation. *Nat Med* 2008;14:1333-42.
- Chen SJ, Zhou GB, Zhang XW, et al. From an old remedy to a magic bullet: molecular mechanisms underlying the therapeutic effects of arsenic in fighting leukemia. *Blood* 2011;117:6425-37.
- Kelly LM, Kutok JL, Williams IR, et al. PML/RARalpha and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8283-8.
- Barragán E, Montesinos P, Camos M, et al. Prognostic value of FLT3 mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy. *Haematologica* 2011;96:1470-7.
- Beaumont M, Sanz M, Cariñan PM, et al. Therapy related acute promyelocytic leukemia. A report on 106 cases. *J Clin Oncol* 2003;21:2123-37.
- Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol* 2012;87:596-603.
- Awisati G. Coagulopathy in APL: a step forward? *Blood* 2012;120:4-6.
- Albano F, Mestice A, Pannunzio A, et al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica* 2006;91:311-6.
- Tallman MS, Kim HT, Montesinos P, et al. Does microgranular variant morphology of acute promyelocytic leukemia independently predict a less favorable outcome compared with classical M3 APL? A joint study of the North American Intergroup and the PETHEMA Group. *Blood* 2010;116:5650-9.
- Montesinos P, Rayón C, Vellenga E, et al. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood* 2011;117:1799-805.
- Cervera J, Montesinos P, Hernández-Rivas JM, et al. Additional chromosome abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Haematologica* 2010;95:424-31.
- Gale RE, Hills R, Pizzey AR, et al. Relationship between FLT3 mutation status, biologic characteristics, and response to targeted therapy in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005;106:3768-76.
- Callens C, Chevret S, Cayuela JM, et al. Prognostic implication of FLT3 and Ras gene mutations in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): a retrospective study from the European APL Group. *Leukemia* 2005;19:1153-60.
- Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118:5593-603.
- Schoofs T, Rohde C, Hebestreit K, et al. DNA methylation changes are a late event in acute promyelocytic leukemia and coincide with loss of transcription factor binding. *Blood* 2013;121:178-87.
- Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72:567-72.
- Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *N Engl J Med* 1997;337:1201-8.
- Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. 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;94:1192-200.
- Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2008;112:3130-4.
- 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;115:5137-46.
- Muchtard E, Vidal L, Ram R, et al. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD009594.
- Sanz MA, Vellenga E, Rayón C, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004;104:3490-3.
- 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;154:564-8.
- Lo-Coco F, Awisati 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;116:3171-9.

28. Gallagher RE, Yeap BY, Bi W, et al. Quantitative real-time RT-PCR analysis of PML-RAR alpha mRNA in acute promyelocytic leukemia: assessment of prognostic significance in adult patients from intergroup protocol 0129. *Blood* 2003;101:2521-8.

29. Lee S, Kim YJ, Eom KS, et al. The significance of minimal residual disease kinetics in adults with newly diagnosed PML-RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia: results of a prospective trial. *Haematologica* 2006;91:671-4.

30. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-21.

31. Lallemand-Breitenbach V, De Thé H. Retinoic acid plus arsenic trioxide, the ultimate panacea for acute promyelocytic leukemia? *Blood* 2013;122:2008-10.

32. 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 Leukemia Registry. *Leukemia* 2011;25:1128-34.

33. Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009;113:775-83.

34. Douer D, Tallman MS. Arsenic trioxide: new clinical experience with an old medication in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:2396-410.

35. De la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated

with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008;111:3395-402.

36. Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:495-503.

37. Wang H, Chen XY, Wang BS, et al. The efficacy and safety of arsenic trioxide with or without all-trans retinoic acid for the treatment of acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Leuk Res* 2011;35:1170-7.

38. Breccia M, Cicconi L, Minotti C, et al. Efficacy of prolonged therapy with combined arsenic trioxide and ATRA for relapse of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2011;96:1390-1.

39. Ramadan SM, Di Veroli A, Camboni A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia in the ATRA and ATO era. *Haematologica* 2012;97:1731-5.

40. Thirugnanam R, George B, Chendamarai E, et al. 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;15:1479-84.

41. De Botton S, Fawaz A, Chevret S, et al. 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;23:120-6.

*Ontvangen 20 augustus 2013, geaccepteerd 6 november 2013.*