

Сочетание триоксида мышьяка с полностью трансретиноевой кислотой в лечении рецидивов острого промиелоцитарного лейкоза

А.Н. Соколов, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а

Контакты: Андрей Николаевич Соколов cat@blood.ru

С 2001 по 2013 г. у 11 больных с рецидивами острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) использовали в лечении триоксид мышьяка (*arsenicum trioxide*, АТО). Медиана возраста больных — 30 лет. АТО во 2-й линии лечения рецидивов назначали 9 больным, в 1-й линии — 2 пациентам. У 7 больных доза АТО была 0,1 мг/кг, у 4 — 0,15 мг/кг. Длительность индукции составила 14 дней у 3 пациентов, 24–35 дней — у 2, 60 дней — у 6 больных. С первого дня курса АТО больные получали полностью трансретиноевую кислоту (*all trans retinoic acid*, АТРА) в дозе 45 мг/м² (1 больной — с 29-го дня курса). Поддерживающую терапию АТО + АТРА курсами 10–14 дней с интервалом 4 нед проводили на протяжении 10–15 мес. Использование 14-дневных курсов АТО в лечении молекулярных рецидивов позволило достичь ремиссий у 2 из 3 больных длительностью 57 и 89 мес. Лечение костномозговых рецидивов 24–35-дневными курсами привело к становлению ремиссии у 1 из 2 пациентов длительностью 27 мес. Шестидесятидневные курсы были эффективны у 5 из 6 больных, у 4 из них сохраняется ремиссия длительностью 16, 19, 27, 57 мес. У 1 пациента наступил рецидив через 12 мес, у 1 больного не удалось достичь молекулярной ремиссии. Трем пациентам выполнена трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ). Двое из них живы и находятся в ремиссии. Одному больному выполнена трансплантация аутологичного костного мозга во 2-й молекулярной ремиссии (жив в ремиссии). Умерли 4 больных: 1 — в 3-м рецидиве (длительность 2-й ремиссии — 9 мес), 1 — в ремиссии от осложнений после алло-ТКМ, 1 — от прогрессии ОПЛ, 1 — внезапная смерть во 2-й ремиссии на сроке 72 мес.

АТО + АТРА в течение 60 дней с поддерживающей терапией являются более эффективным лечением рецидивов ОПЛ, чем химиотерапия. Нецелесообразно использовать интерферон α + АТРА в лечении молекулярных и цитогенетических рецидивов ОПЛ. Использование аутологичной трансплантации костного мозга во 2-й молекулярной ремиссии позволит улучшить результаты лечения рецидивов ОПЛ.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, рецидив, триоксид мышьяка, полностью трансретиноевая кислота

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-8-13

Combination of arsenicum trioxide and all trans retinoic acid in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia

A.N. Sokolov, E.N. Parovichnikova, V.V. Troitskaya, L.A. Kuzmina, V.G. Savchenko

Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zykovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia

From 2001 to 2013 eleven patients with relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) (median age — 30 years) received arsenicum trioxide (ATO). ATO was administered as a 2nd line relapse therapy in 9 patients, as 1st line relapse therapy in 2 patients. ATO was administered in a dose of 0.1 mg/kg in 7 patients, 0.15 mg/kg — in 4 patients. The induction duration was 14 days in 3 patients, 24–35 days in 2 patients, 60 days in 6 patients. From the 1st day of ATO patients received 45 mg/m² all trans retinoic acid (ATRA) (1 patient — from day 29 of ATO therapy). Maintenance therapy ATO + ATRA (10–14 days courses, every four weeks) patients were receiving during 10–15 months. 2 from 3 patients with molecular relapses achieved remission lasting 57 and 89 months after the 14-day ATO courses. 1 from 2 patients with bone marrow relapse achieved remission lasting 27 months after the 24–35-day ATO courses. 60-day courses were effective in 5 of 6 patients: in 4 of which remission are retained during 16, 19, 27, 57 months; 1 patient was relapsed after 12 months; 1 patient did not achieve molecular remission. 3 patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), 2 of which alive in remission. 1 patient received autologous hematopoietic stem cell transplantation in the 2nd molecular remission (alive in remission). 4 patients died: 1 — in the 3rd relapse (duration of 2nd remission — 9 months), 1 — in remission from complications after alloHSCT, 1 — from APL progression, 1 — sudden death in 2nd remission lasting 72 months.

ATO + ATRA for 60 days with supportive therapy are more effective than chemotherapy in the treatment of APL relapse. Interferon α + ATRA are inappropriate treatment of APL molecular and cytogenetic relapse. Using autologous HSCT in 2nd molecular remission will improve the results of APL relapse treatment.

Key words: acute promyelocytic leukemia, relapse, arsenicum trioxide, all trans retinoid acid

Введение

Производные мышьяка в качестве лекарственных препаратов известны европейской и восточной меди-

цине на протяжении нескольких тысячелетий. Однако только в конце XX столетия начинается изучение триоксида мышьяка (*arsenicum trioxide*, АТО) как лекар-

ственного препарата для лечения острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ), вначале — как компонента традиционного средства китайской медицины (Ai-Lin I), а с 1970-х годов — как отдельного активного вещества. Первая публикация результатов использования Ai-Lin I (длительные, более 5 лет, ремиссии рецидивов ОПЛ) была в 1992 г. [1]. Последующие исследования подтвердили эффективность АТО [2]. Основными механизмами действия АТО являются индукция апоптоза опухолевых клеток (подавление Bcl-2, повышение экспрессии каспаз, активация Jun-киназ, деградация онкогенного домена PML (POD), разрывы цитоскелета, ингибирование NF-κB) и индукция дифференцировки (деградация PML-RARα, метилирование гистонов) атипичных промиелоцитов. Противоопухолевый эффект АТО осуществляется также за счет нарушения процессов окисления—восстановления в клетке (образование активных форм кислорода, связывание глутатиона) и ингибирования ангиогенеза за счет подавления фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [3–5].

Основными проявлениями токсичности АТО являются дифференцировочный синдром, удлинение QT-интервала, периферическая нейропатия, гипергликемия, гепатотоксичность. Наличие признаков гепатотоксичности напрямую коррелирует с эффективностью лечения [5]. В настоящей публикации мы приводим результаты лечения рецидивов ОПЛ препаратами АТО в Гематологическом научном центре Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГНЦ МЗ РФ).

Материалы и методы

С 2001 по 2013 г. в ГНЦ МЗ РФ в лечении 11 больных рецидивами ОПЛ использовались следующие препараты АТО: asadin (TTY Biopharm, Taiwan) — у 6 пациентов, препарат триоксида мышьяка, который изготавливался и тестировался в производственной лаборатории ГНЦ МЗ РФ, — у 4 больных [6], trisenox (Cephalon, USA) — у 1 пациента. Характеристика больных представлена в табл. 1. Возраст больных составил 21–66 лет, медиана — 30 лет. Распределение по полу — 5 женщин, 6 мужчин. Продолжительность первой ремиссии от 5 до 34 мес, медиана — 19 мес. Больные были отнесены к группе высокого риска развития рецидива, если число лейкоцитов крови на момент установления диагноза впервые выявленного ОПЛ было более $10 \times 10^9/\text{л}$. Остальные пациенты (лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$) были отнесены к группе низкого риска.

Девяти больным АТО назначался во 2-й линии лечения рецидива, в 1-й линии им проводились следующие программы химиотерапии: интерферон α + ATRA [7] — 4 пациентам (3 молекулярных, 1 цитогенетический рецидив); 7+3 Ida — 4 больным костномозговыми рецидивами; курс НАМ — 1 больному цитогенетическим рецидивом, курс AIDA — 3 больным (2 костномозговых и 1 цитогенетический рецидив). Двум пациентам АТО назначался в 1-й линии лечения рецидива (1 костномозговой и 1 молекулярный рецидив). Экстрамедул-

лярных рецидивов, включая вовлечение центральной нервной системы, у описываемых нами больных не наблюдалось.

У 7 больных доза АТО была 0,1 мг/кг, у 4 — 0,15 мг/кг. Длительность индукции составила 14 дней у 3 пациентов, 24–35 дней — у 2, 60 дней — у 6 больных. С первого дня лечения 10 пациентов получали ATRA в дозе 45 мг/м², 1 больной — с 29-го дня курса. Поддерживающая терапия 10–14-дневными курсами АТО в сочетании с ATRA с интервалом 4 нед проводилась на протяжении 10–15 мес (см. табл. 1). Доза 0,1 мг/кг была назначена в соответствии с исследовательским протоколом «Арсеникум» [6], в котором также была предусмотрена длительность индукционного курса 60 дней, однако из-за ограниченной доступности препарата длительность индукции варьировала. Четырнадцатидневные курсы использовались только у больных молекулярными рецидивами. В последние годы была выбрана более распространенная доза АТО — 0,15 мг/кг.

Трем больным была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга (алло-ТКМ) от родственных HLA-совместимых доноров. Были использованы следующие режимы кондиционирования: бусульфан + циклофосфамид — у 2 пациентов, флударабин + бусульфан + антитимоцитарный глобулин (режим пониженной интенсивности) — у 1 больного. Одному пациенту была выполнена трансплантация аутологичного костного мозга (ауто-ТКМ) с режимом кондиционирования тресульфан + циклофосфамид.

Результаты

Первые рецидивы ОПЛ у больных развились на сроках от 5 до 34 мес, медиана — 19 мес. Пять пациентов были отнесены к группе высокого риска, 6 — к группе низкого риска.

В лечении 3 молекулярных и 1 цитогенетического рецидива ОПЛ до назначения АТО программа, сочетающая интерферон α и ATRA, оказалась неэффективной у всех 4 больных. В лечении костномозговых рецидивов программа 7+3 (Ida) оказалась эффективной у 2 из 4 пациентов (длительность ремиссий — 9 и 6 мес). Программа AIDA в лечении 3 больных с цитогенетическим/костномозговыми рецидивами оказалась эффективной только у 1 пациента с костномозговым рецидивом (длительность ремиссии 6 мес). С помощью химиотерапии по программе НАМ удалось достичь повторной цитогенетической ремиссии у 1 больного с цитогенетическим рецидивом, но молекулярной ремиссии достигнуто не было.

В ходе лечения АТО наблюдались нетяжелые осложнения у 6 пациентов, у 1 больной упорные, плохо купируемые боли в животе, тошнота и рвота послужили причиной отмены препарата (табл. 2).

Лечение молекулярных рецидивов ОПЛ 14-дневным курсом АТО с последующей поддерживающей терапией 2-недельными курсами АТО в течение 10–12 мес позволило достичь ремиссий продолжительностью

Таблица 1. Характеристика больных и терапия

№	Возраст/пол/ год диагностики рецидива ОПЛ	Группа риска	Продолжительность 1-й/ 2-й/3-й ремиссии и лечение первого острого периода	Молекулярный рецидив, лечение	Цитогенетиче- ский рецидив, лечение	Костномозговой рецидив, лечение
1	Л., 25 лет/ж/2001	В	19 мес/9 мес 7+3 + ATRA	Нет	Нет	1-й рецидив: 7+3 Ida + ATRA → ремиссия 2-й рецидив: АТО → ремиссия
2	Б., 24 года/ж/2007	Н	27 мес/24 мес 7+3 + ATRA	IFN + ATRA, б/э АТО, б/э	Нет	7+3 Ida + ATRA → ремиссия
3	М., 22 года/ж/2008	Н	27 мес 7+3 + ATRA	Нет	Нет	AIDA → молекулярная ремиссия не достигнута
4	М., 66 лет/м/2004	Н	24 мес/6 мес/89 мес 7+3 + ATRA, IFN + ATRA	2-й молекулярный рецидив АТО + ATRA → молекулярная ремиссия	Нет	AIDA → молекулярная ремиссия
5	Л., 46 лет/м/2007	Н	18 мес/89 мес 7+3 + ATRA	АТО → молекулярная ремиссия	Нет	Нет
6	П., 35 лет/м/2009	В	34 мес/36 мес 7+3 + ATRA	Нет	IFN + ATRA, б/э АТО → ремиссия	Нет
7	Р., 44 года/м/2011	Н	15 мес/36 мес 7+3 + ATRA	IFN + ATRA, б/э	Нет	7+3 Ida, б/э АТО → ремиссия
8	Д., 21 год/ж/2012	Н	15 мес/18 мес AIDA	Нет	Нет	7+3 Ida, б/э АТО → ремиссия
9	Ж., 33 года/м/2012	В	19 мес/12 мес/4 мес AIDA	IFN + ATRA, б/э	AIDA, б/э HAM — нет молекулярной ремиссии АТО → молекулярная ремиссия 12 мес	АТО → ремиссия (4 мес)
10	Л., 27 лет/м/2013	В	5 мес/16 мес AIDA	Нет	Нет	АТО → молекулярная ремиссия
11	С., 34 года/м/2012	В	10 мес AIDA	АТО, б/э	Нет	Нет

Примечание. В — группа высокого риска; Н — группа низкого риска; 7+3 — цитарабин + даунорубицин; ATRA — полностью трансретиноевая кислота; IFN — интерферон; AIDA — ATRA + идарубицин + митоксантрон + меркаптопурин и метотрексат в поддерживающей терапии; б/э — без эффекта; HAM — высокие дозы цитарабина + митоксантрон; 7+3 Ida — цитарабин + идарубицин.

57 и 89 мес у 2 из 3 больных. Лечение курсами АТО продолжительностью 24–35 дней 2 пациентов с костномозговыми рецидивами позволило достичь ремиссии у 1 больного продолжительностью 36 мес, он жив и находится в ремиссии. Терапия 60-дневными курсами АТО была эффективной у 5 из 6 пациентов, 4 из них живы и находятся в ремиссии (длительность ремиссий — 16, 19, 27, 57 мес). У одного из этих больных (цитогенетический рецидив) через год развился костномозговой рецидив ОПЛ, после 60-дневного курса в сочетании с ATRA удалось достичь короткой ремиссии — 4 мес. Больной умер через 10 мес в результате прогрессии заболевания.

Трем пациентам в состоянии молекулярной ремиссии выполнена алло-ТКМ, 2 из них живы и находятся в ремиссии. Умерло 5 больных: 1 — в ремиссии от ослож-

Таблица 2. Осложнения в ходе лечения АТО

Осложнение	Число больных
Удлинение QT-интервала	2
Гиперемия кожи	1
Сухость слизистых и кашель	1
Боли в животе, тошнота, рвота	1
Гипербилирубинемия	1

нений после алло-ТКМ, 3 — от прогрессии ОПЛ. Один пациент, страдавший ишемической болезнью сердца, с инфарктом миокарда в анамнезе, умер во сне, аутопсии не выполнялось, смерть наступила в ремиссии ОПЛ на сроке 72 мес. Ауто-ТКМ выполнена 1 больно-

му во 2-й молекулярной ремиссии. Этот пациент жив, у него сохраняется молекулярная ремиссия (табл. 3).

Из 5 пациентов группы высокого риска ремиссия была достигнута у 4. Двое из них живы в ремиссии продолжительностью 16 и 57 мес (1 пациенту выполнена ауто-ТКМ), у 2 развились повторные рецидивы, у 1 больного ремиссия не была достигнута. Из 6 пациентов группы низкого риска 3 живы в ремиссии (продолжительность 25, 57, 89 мес), в том числе 2 больных, которым была выполнена алло-ТКМ. В группе низкого риска 1 пациент умер в ремиссии, достигнутой на АТО, продолжительностью 80 мес и 1 больная умерла в ремиссии, достигнутой после трансфузии лимфоцитов донора, продолжительностью 24 мес. У 2 пациентов из группы низкого риска не было достигнуто ремиссии на терапии АТО в дозе 0,1 мг/кг курсами 14 и 24 дня. Повторных рецидивов после достижения ремиссии на терапии АТО у больных из группы низкого риска не было.

Обсуждение

После введения в практику лечения ОПЛ сочетания антрациклиновых антибиотиков и АТРА эффективность лечения впервые выявленных случаев ОПЛ стала исключительно высокой, и рецидивы стали сравнительно редки, однако их лечение остается сложной проблемой. В современной гематологии основной терапией рецидивов ОПЛ является АТО. Вероятность достижения повторных ремиссий составляет 80–91 % при использовании АТО как в качестве монотерапии, так и в сочетании с АТРА. Однако долгосрочные результаты остаются неудовлетворительными, почти в половине случаев развиваются повторные рецидивы, и 2–3-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 56–66 % [8–12]. Использование трансплантации аутологичных стволовых клеток у больных рецидивами ОПЛ во 2-й молекулярной ремиссии показывает обнадеживающие результаты, включая многоцентровые исследования, — 5–7-летняя ОВ может

Таблица 3. Результаты лечения рецидивов ОПЛ с использованием АТО

№	Длительность индукции АТО	Молекулярная ремиссия на АТО, статус	Доза АТО в индукции	Поддерживающая терапия: да/нет, длительность	АТО в поддерживающей терапии	Трансплантация костного мозга
1	35 дней	Да (на 14-й день), смерть в 3-м рецидиве	0,1 мг/кг	Да, 12 мес	0,1 мг/кг, 4-недельные курсы	Нет
2	14 дней, б/э 2 трансфузии лимфоцитов донора → ремиссия	Нет, смерть в 3-й ремиссии от реакции «трансплантат против хозяина»	0,1 мг/кг	Нет	Нет	Алло-ТКМ во 2-й ремиссии
3	24 дня + АТРА	Нет, смерть	0,1 мг/кг	Нет	Нет	Нет
4	14 дней	Да, умер во 2-й молекулярной ремиссии > 80 мес	0,1 мг/кг	Да, 10 мес	0,1 мг/кг, 2-недельные курсы	Нет
5	14 дней	Да (на 14-й день), жив во 2-й молекулярной ремиссии 89 мес	0,1 мг/кг	Да, 15 мес	0,1 мг/кг, 2-недельные курсы	Нет
6	60 дней + АТРА 14 дней	Нет (на 30-й день) Да (на 60-й день), жив 57 мес	0,15 мг/кг	Да, 12 мес	0,1 мг/кг, 2-недельные курсы	Нет
7	28 дней → б/э 21 день + АТРА 36 дней	Нет (на 28-й день) Да (на 64-й день), жив во 2-й ремиссии 36 мес	0,1 мг/кг	Нет	Нет	Алло-ТКМ после индукции ремиссии АТО + АТРА
8	60 дней	Да (на 60-й день), жива во 2-й ремиссии 25 мес	0,15 мг/кг	Да, 30 дней	0,15 мг/кг, 2-недельные курсы	Алло-ТКМ
9	60 дней	Нет (на 28-й день) Да (на 60-й день), ремиссия 12 мес, умер в 3-м рецидиве	0,15 мг/кг	Да, 12 мес	0,15 мг/кг, 2-недельные курсы	Нет
10	60 дней	Да (на 60-й день), жив во 2-й ремиссии 16 мес	0,15 мг/кг → 0,1 мг/кг	Да, 4+ мес	0,15 мг/кг, 2-недельные курсы	Ауто-ТКМ во 2-й молекулярной ремиссии
11	60 дней, 2 курса	Не достигнута молекулярная ремиссия, жив 10 мес	0,15 мг/кг	Нет	Нет	Нет

Примечание. Б/э — без эффекта.

составить 77–87 % [13–16]. В российском педиатрическом исследовании ОПЛ-2003 ОВ и бессобытийная выживаемость при использовании такого подхода в лечении рецидивов ОПЛ составили 93 и 76 % [17]. Существует также и проблема резистентности к лечению АТО. В частности, точечные мутации в домене В2 гена *PML* были выявлены в клетках ОПЛ у больных с рефрактерностью к АТО. Мутация приводит к нарушению связывания АТО с *PML*, что препятствует дальнейшей деградации *PML-RARA* [18]. Имеются данные об эффективности бортезомиба в сочетании с АТО в экспериментах *in vitro* и *in vivo* в клеточных линиях ОПЛ, рефрактерных к монотерапии, в том числе за счет индукции в клетках механизма аутофагии. Авторы этих экспериментов инициировали клиническое исследование сочетания бортезомиба и АТО у больных с рецидивами ОПЛ, было продемонстрировано быстрое достижение 2-й молекулярной ремиссии (медиана – 45 дней) у всех 11 включенных пациентов [19].

В нашем небольшом ретроспективном исследовании рецидивы ОПЛ были, как правило, поздние (медиана – 19 мес), что соответствует и мировому опыту при условии использования химиотерапии в сочетании с АТРА в лечении впервые выявленного ОПЛ [5, 12–14]. В отличие от поздних рецидивов других вариантов острых миелоидных лейкозов [20] программа 7+3 *Ida* малоэффективна. Программа интерферон α + АТРА неэффективна даже в лечении молекулярных рецидивов ОПЛ. АТО в нашем исследовании оказался эффективным у 7 из 11 пациентов. Тот факт, что из 5 больных, которым проводились 60-дневные курсы АТО (и у которых в результате была достигнута ремиссия), у 3 пациентов на сроке лечения 28–30 дней не был достигнут эффект, говорит о том, что длительность индукции должна составлять не менее 60 дней. У боль-

ных с рецидивами ОПЛ из группы высокого риска результаты лечения с использованием АТО без трансплантации костного мозга неудовлетворительные. Роль трансплантации костного мозга в лечении этой группы пациентов особенно значима. В группе низкого риска возможно достижение продолжительных ремиссий, в том числе и без выполнения трансплантации.

Остается не вполне понятной роль АТРА в сочетании с АТО. Возможно, сочетание АТО с АТРА является более эффективным методом лечения рецидивов ОПЛ, чем монотерапия АТО, хотя рандомизированных исследований, сравнивающих монотерапию АТО и сочетание его с АТРА в лечении рецидивов ОПЛ, проведено не было. В лечении случаев ОПЛ, резистентных к АТО, в будущем возможно использование новых препаратов, в частности сочетания АТО и бортезомиба.

В заключение следует сказать, что препарат АТО является высокоэффективным в лечении больных с рецидивами ОПЛ. Не может не вызывать сожаления то, что он до сих пор не зарегистрирован в России. Сегодня в каждом отдельном случае требуется специальное разрешение Минздрава России на ввоз незарегистрированного препарата. Тот факт, что рецидивы ОПЛ развиваются на поздних сроках наблюдения, говорит о необходимости длительного молекулярного мониторинга на протяжении нескольких лет у больных в 1-й ремиссии ОПЛ. Приоритетом лечения и молекулярных, и костномозговых рецидивов ОПЛ является достижение 2-й молекулярной ремиссии на терапии АТО в сочетании с АТРА длительностью 60 дней, консолидация АТО + АТРА (30–60 дней, 2–3 курса), выполнение затем ауто-ТКМ с последующей поддерживающей терапией АТО + АТРА 14-дневными курсами в течение 1 года.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sun H.D., Ma L., Hu X.C., Zhang T.D. Ai-Lin I treated 32 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Integr Chin West Med* 1992(Chinese);12:170.
2. Zhang P., Wang S.Y., Hu L.H. et al. Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chin J Hematol* 1996;2:58.
3. Zhou J. Arsenic trioxide: an ancient drug revived. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(19):3556–60.
4. Alimoghaddam K. A review of arsenic trioxide and acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol-Oncol & Stem Cell Res* 2014;8(3):44–54.
5. Mathews V., Chendamarai E., George B. et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with single-agent arsenic trioxide. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011;3(1):e2011056.
6. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Программное лечение острых лейкозов. М., 2002. С. 88–101. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Isaev V.G. Program treatment of acute leukemia. М., 2002. Pp. 88–101. (In Russ.)].
7. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Программное лечение острых лейкозов. М., 2002. С. 102–115. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Isaev V.G. Program treatment of acute leukemia. М., 2002. Pp. 102–15. (In Russ.)].
8. Shen Z.X., Chen G.Q., Ni J.H. et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89(9):3354–60.
9. Hu J., Shen Z.X., Sun G.L. et al. Long-term survival and prognostic study in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, chemotherapy, and As_2O_3 : an experience of 120 patients at a single institution. *Int J Hematol* 1999;70(4):248–60.
10. Shigeno K., Naito K., Sahara N. et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol* 2005;82(3):224–9.
11. 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(12):2326–34.

12. Lengfelder E., Lo-Coco F., Ades L. et al. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: updated results of the European registry of relapsed APL (PROMYSE). *Blood* 2013;122(21):1406.
13. 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(11):1479–84.
14. Yanada M., Tsuzuki M., Fujita H. et al. Japan Adult Leukemia Study Group. Phase 2 study of arsenic trioxide followed by autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2013;121(16):3095–102.
15. Fujita H., Asou N., Iwanaga M. et al. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97. *Cancer Sci* 2013;104(10):1339–45.
16. Pemmaraju N., Tanaka M.F., Ravandi F. et al. Outcomes in patients with relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia treated with or without autologous or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13(4):485–92.
17. Байдильдина Д.Д., Масчан М.А., Скоробогатова Е.В. и др. Рецидивы острого промиелоцитарного лейкоза у детей: опыт терапии с применением триоксида мышьяка и трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток. *Терапевтический архив* 2010;7:20–5. [Baydildina D.D., Maschan M.A., Skorobogatova E.V. et al. Recurrences of acute promyelocytic leukemia in children: experience with arsenic trioxide therapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2010;7:20–5. (In Russ.)].
18. Goto E., Tomita A., Hayakawa F. et al. Missense mutations in *PML-RARα* are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. *Blood* 2011;118(6):1600–9.
19. Ganesan S., Alex A.A., Chendamarai E. et al. Proteasome Activity is Dispensable for the Degradation of PML-RARα: Efficacy of Bortezomib Along with Arsenic Trioxide in the Treatment of Arsenic Sensitive and Resistant Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood* 2014;124(21):3741.
20. Sokolov A., Parovichnikova E., Savchenko V. et al. Long Remissions after Late Relapse of Acute Myeloid Leukemia (AML) with Idarubicin + Cytarabine Conventional Doses Treatment. In: *Acute Leukemias IX. Basic Research, Experimental Approaches and Novel Therapies*. W. Hiddemann, T. Buchner, J. Ritter et al. (eds.). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2003. Pp. 404–407.