

STUDIAREA PARTICULARITĂȚILOR CLINICO-HEMATOLOGICE ȘI A REZULTATELOR TRATAMENTULUI LEUCEMIEI ACUTE PROMIELOCITARĂ LA PERSOANELE DE DIFERITĂ VÂRSTĂ

Valentina Gladîș¹, dr. în med., conf. cercet.,

Ion Corcimar² – dr. hab. în med., prof. univ., membru cor. al AȘM,

Maria Robu², dr. în med., conf. univ.,

Irina Plaschevici¹, șef-sec. Hematologie Pediatrică,

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova¹,

Catedra Oncologie, Hematologie și Radiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”²

E –mail : vgladish@mail.ru, 022 85-26-14

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinico-hematologice și eficacitatea tratamentului la 96 pacienți cu leucemie acută promielocitară (LAP) în 5 grupuri de vârstă: 3-12 ani, 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și de peste 60 ani. La toți bolnavii s-a efectuat tratament cu acidul all-trans-retinoic (ATRA) în combinație cu cicluri de polichimioterapie „5+2”, „7+3”. A fost constatat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 19-40 ani. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în grupurile de vârstă 13-18 ani, 19-40 ani și peste 60 ani (80%, 85,7%, 85,7%, respectiv). La 34 (35,4%) pacienți s-a dezvoltat sindromul de diferențiere (SD). Forma gravă a SD a fost înregistrată la 10 (29,4%) bolnavi, forma de gravitate medie – în 24 (70,6%) cazuri. În majoritatea cazurilor (64,7%) s-a înregistrat SD tardiv. Numărul de leucocite mai mare de $5,0 \times 10^9/l$ constituie un factor prognostic nefavorabil pentru dezvoltarea SD. Recidivele LAP au avut loc mai frecvent la copiii cu vârsta 3-12 ani (60%) și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%). Vârsta pacienților cu LAP de 3-12 ani poate fi considerată ca un factor de prognostic nefavorabil.

Cuvinte-cheie: leucemie acută promielocitară, acid all-trans-retinoic, sindrom de diferențiere.

Summary. Research of features clinic-hematologic and results of treatment of acute promyelocytic leukemia of patients in different ages

Efficacy of the treatment was studied in 96 patients with acute promyelocytic leukemia (APL) in five age groups: 3-12 years, 13-18 years, 19-40 years, 41-60 years and above 60 years. The treatment with all-trans retinoid acid (ATRA) in combination with cycles polichimioterapie „5+2”, „7+3” was performed in all patients. It was found that LAP has developed more frequently in people aged 19-40. Efficacy of the treatment was higher in age groups 13-18 years, 19-40 years and over 60 years (80%, 85,7%, 85,7% respectively). Differentiation syndrome (DS) was identified in 34 (35,4%) patients. Severe DS was registered in 10 (29,4%) patients, moderate DS - 24 (70,6%) cases. In most causes (64,7%) there were registered late DS. WBC count greater than $5,0 \times 10^9/l$ was appeared as unfavorable factor of developing DS. Relapses occurred more frequently in children aged 3-12 years (60%) and patients aged over 60 years (66,7%). Age of patients with APL 3-12 years may be considered as an unfavorable prognostic factor.

Key words: acute promyelocytic leukemia, all-trans retinoid acid, differentiation syndrome

Резюме. Изучение клинико-гематологических особенностей и результаты лечения у больных с острым промиелоцитарным лейкозом в различных возрастных группах

Изучены клинико-гематологические особенности и результаты лечения у 96 больных с острым промиелоцитарным лейкозом (ОПрЛ) в 5 возрастных группах: 3-12 лет, 13-18 лет, 19-40 лет, 41-60 лет и старше 60 лет. У всех больных проводилось лечение all-транс-ретиновой кислотой (АТРА) в комбинации с курсами полихимиотерапии по схемам «7+3», «5+2». Выявлено, что ОПрЛ чаще развивается у больных в возрастной группе 19-40 лет. Эффективность лечения была выше в возрастных группах 13-18, 19-40 лет и старше 60 лет (80%, 85,7%, 85,7% соответственно). У 34 (35,4%) пациентов развился синдром дифференцировки (СД). У 10 (29,4%) больных выявлена тяжелая форма СД, у 24 (70,6%) - СД средней тяжести. В большинстве случаев (64,7%) встречалась поздняя форма СД. Количество лейкоцитов выше $5,0 \times 10^9/l$ является неблагоприятным прогностическим фактором развития СД. Рецидивы ОПрЛ чаще встречались у детей в возрасте 3-12 лет (60%) и у больных старше 60 лет (66,7%). У больных с ОПрЛ возраст 3-12 лет является неблагоприятным прогностическим фактором.

Ключевые слова: острый промиелоцитарный лейкоз, all-транс ретиновая кислота, синдром дифференцировки

Actualitatea temei. Leucemia acută promielocitară (LAP) datorită tratamentului contemporan cu acidul all-trans-retinoic (АТРА) în combinație cu polichimioterapie (PChT) se consideră una dintre cele mai curabile forme ale leucemiilor acute [1,5,6,7,10]. Remisiunile complete în LAP pot fi obținute în 85-90% cazuri [1,2,3,4,14]. Cauzele principale ale decesului pacienților cu LAP în perioada inducerii remisiunii sunt hemoragiile, complicațiile infecțioase și sindromul de diferențiere (SD) [4,6,7,8,12]. LAP mai frecvent se dezvoltă la adulți în comparație cu copiii [1,3].

Conform datelor literaturii frecvența LAP la copii constituie 10-12% [3]. Posibil din aceste considerente majoritatea publicațiilor sunt consacrate rezultatelor tratamentului la adulți. Însă din datele literaturii care sunt puține la număr se poate de evidențiat că în cazurile de LAP la copii în analiza sângelui periferic se observă leucocitoza, procentul remisiunilor complete este mai mic și frecvența recidivelor LAP este mai înaltă [3,12].

SD cunoscut anterior ca sindromul acidului all-trans-retinoic (АТРА) este una din cele mai periculoase complicații a tratamentului în LAP [5,6,8,9,11]. Conform datelor literaturii acest sindrom se caracterizează prin febră, dereglare ponderală, edeme periferice, dispnee, infiltrare interstițială a țesutului pulmonar, hipotonie, insuficiența renală acută [7,11,14]. La prezența a patru și mai mult din semnele enumerate se determină forma gravă, 2-3 simptome – forma de gravitate medie a SD. În funcție de perioada apariției a SD pe fondalul tratamentului se împarte în perioada precoce (până la 7 zile) și tardivă (mai mult de 7 zile) [1,4,6,8]. SD se poate dezvolta în 2-27% cazuri [5,8,9,11]. Aceste variații largi posibil sunt cauzate de diagnosticarea incorectă. Letalitatea în perioada inducerii remisiunii mai frecvent are loc în forma gravă decât în forma de gravitate medie a SD sau fără acest sindrom (26%, 6% și 7%, respectiv) [4].

Unii autori menționează că dezvoltarea formei grave a SD corelează cu riscul de apariție a recidivelor și scăderea supraviețuirii [4,7].

Este cunoscut că unicul factor prognostic nefavorabil de dezvoltare a SD este nivelul primar al leucocitelor mai mult de $10,0 \times 10^9/l$ pentru forma de gravitate medie și mai mult de $5,0 \times 10^9/l$ pentru forma gravă [1,2,4,7].

Metoda principală de tratament a SD este administrarea intravenoasă de dexametazon câte 10 mg x 2 ori în zi la apariția primelor simptome a SD. Tratamentul se efectuează până la dispariția tuturor semnelor SD. În formele grave temporar se anulează АТРА [1,2,6,8,10,11].

Studierea comparativă a rezultatelor tratamentului LAP în aspect de vârstă este actuală și prezintă interes.

Scopul lucrării. Studierea particularităților clinico-hematologice, eficacității tratamentului, frecvenței și caracteristicii clinice a SD în perioada de inducere a remisiunii la pacienții cu LAP în diverse grupuri de vârstă.

Material și metode. A fost studiată eficacitatea tratamentului la 96 pacienți cu LAP în vârstă de la 3 ani până la 72 ani (vârsta medie 37,9 ani).

În funcție de vârstă pacienții cu LAP au fost repartizați în 5 grupuri: 3-12 ani, 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani și cu vârsta de peste 60 ani.

Diagnosticul în toate cazurile a fost confirmat prin cercetarea punctatului medular în care celulele blastice au constituit mai mult de 20% (de la 76% până la 92%).

În scopul inducerii remisiunii a fost folosit di-amalin firma Sindan, România) și vesanoid (firma „La Roche”), care prezintă acidul all-trans-retinoic (АТРА). Preparatul a fost indicat în doza 45 mg /m²/zi. Inducerea remisiunii a fost efectuată cu monoterapie cu АТРА la 35 bolnavi, tratamentul combinat

Tabelul 1

Distribuirea pacienţilor cu LAP în funcţie de vârstă și sex

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Frecvența %	Sex	
			Femei abs. (%)	Bărbați abs. (%)
3 - 12	7	7,3	3 (42,9)	4 (57,1)
13 - 18	10	10,4	8 (80,0)	2 (20,0)
19 - 40	42	43,7	23 (54,8)	19 (45,2)
41 - 60	30	31,3	23 (76,7)	7 (23,3)
> 60	7	7,3	6 (85,7)	1 (14,3)
În total	96	100	63 (65,6)	33 (34,4)

Tabelul 2

Distribuirea pacienţilor cu LAP în funcţie de vârstă și numărul de leucocite

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Numărul de leucocite		
		<1,0x10 ⁹ /l abs.(%)	1,0-10,0x10 ⁹ /l abs. (%)	>10,0x10 ⁹ /l abs.(%)
3-12	7	1 (14,3)	4 (57,1)	2 (28,6)
13-18	10	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)
19-40	42	7 (16,7)	22 (52,4)	13 (30,9)
41-60	30	4 (13,3)	21 (70,0)	5 (16,7)
> 60	7	--	5 (71,4)	2 (28,6)
În total	96	13 (13,5)	58 (60,4)	25 (26,1)

(ATRA și PChT după schema „7+3” sau „5+2”) la 61 bolnavi. La pacienții cu remisiuni complete în scopul consolidării remisiunii, au fost administrate 2-3 cicluri de PChT după aceleași scheme în ambele grupuri de bolnavi. Pentru tratamentul de menținere au fost folosite cicluri de PChT conform principiilor de tratament al leucemiilor acute mieloide concomitent cu ATRA în 55 cazuri și doar PChT la 19 bolnavi în decurs de 2-3 ani. Într-un caz, luând în considerație patologia cardiacă severă, tratamentul de menținere s-a efectuat doar cu ATRA.

Rezultate și discuții. Repartizarea bolnavilor în funcție de vârstă și sex a evidențiat că LAP s-a dezvoltat mai frecvent în grupul de vârstă 19-40 ani (43,7%), după care au urmat persoanele cu vârsta 41-60 ani (31,3%). LAP rar s-a dezvoltat la copii și pacienții cu vârsta de peste 60 ani (tab.1).

În grupurile de vârstă 13-18 ani, 41-60 ani și de peste 60 ani LAP a predominat la femei (80,0%, 76,7% și 85,7%, respectiv). La persoanele cu vârsta de 19-40 ani LAP s-a dezvoltat apoximativ cu aceeași frecvență la femei și bărbați (54,8% și 45,2% corespunzător) ca și la copiii cu vârsta de 3-12 ani (42,9% și 57,1%).

La studierea manifestărilor clinice s-a constatat, că la toți pacienții au fost prezente sindromul anemic și hemoragic. Manifestările clinice au fost identice în toate grupurile de pacienții și nu s-au deosebit în funcție de vârstă.

În analizele sângelui periferic numărul de leucocite a variat de la 0,6 până la 50,0x10⁹/l. Distribuția

pacienților cu LAP în funcție de vârstă și numărul de leucocite (care prezintă un factor prognostic) a arătat că indiferent de vârstă, la majoritatea pacienților au predominat leucocitele de la 1,0x10⁹/l până la 10,0x10⁹/l. Mai rar în toate grupurile de vârstă în sângele periferic leucocitele au fost mai mult de 10,0x10⁹/l. Rar la momentul diagnosticării LAP au fost constatate leucocitele mai puțin de 1,0x10⁹/l apoximativ cu aceeași frecvență în toate grupurile de pacienți (tab. 2).

În rezultatul tratamentului efectuat remisiuni complete au fost obținute la 75 (78,0%) bolnavi. Eficacitatea tratamentului a fost înaltă în toate grupurile de pacienți. Însă se poate de menționat că remisiunile complete au fost obținute mai frecvent la pacienții cu vârsta 13-18 ani, 19-40 ani și de peste 60 ani (80%, 83,3% și 85,7%, respectiv). Procentul remisiunilor complete a fost mai mic la copiii cu vârsta de 3-12 ani (71,4%) și pacienții cu vârsta de 41-60 ani (70,0%) (tab. 3).

Tabelul 3

Eficacitatea tratamentului pacienţilor cu LAP în funcţie de vârstă

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Remisiuni complete	
		abs.	%
3-12	7	5	71,4
13-18	10	8	80,0
19-40	42	35	83,3
41-60	30	21	70,0
>60	7	6	85,7
În total	96	75	78,0

În timpul inducerii remisiunii au decedat 21 (22%) pacienții: 10 - în rezultatul dezvoltării sindromului de diferențiere, 6 - în urma sindromului hemoragic, 3 - rezistenți la chimioterapie, 2 - de complicații infectioase.

În perioada de inducere a remisiunii pe fondalul tratamentului efectuat SD s-a dezvoltat la 34 din 96 bolnavi (35,4%). S-a observat că SD a fost înregistrat mai frecvent la pacienții cu vârsta 19-40 ani și de peste 60 ani (44,7% și 57,1%, respectiv) cu o descreștere ușoară la persoanele cu vârsta 41-60 ani (33,3%). Mai rar a apărut SD la bolnavii cu vârsta 13-18 ani și copii (20,3% și 14,2%, corespunzător). Așadar riscul de dezvoltare a SD este mai mare la adulți decât la copii (tab.4).

Tabelul 4

Frecvența dezvoltării SD la pacienții cu LAP în funcție de vârstă

Vârsta, (ani)	Numărul de bolnavi	Pacienții cu LAP la care s-a dezvoltat SD	
		abs.	%
3-12	7	1	14,2
13-18	10	2	20,0
19-40	42	17	44,7
41-60	30	10	33,3
≥ 60	7	4	57,1
În total	96	34	35,4

Repartizarea pacienților cu SD în funcție de gradul de gravitate a arătat că mai frecvent s-a dezvoltat SD de gravitate medie (70,6%), care a predominat în toate grupurile de vârstă. Însa se poate de menționat că mai frecvent SD de gravitate medie a avut loc la pacienții cu vârstă de 19-40 ani și de peste 60 ani (76,5% și 75,0%, respectiv).

Forma gravă a SD a fost constatată preponderent la persoanele cu vârsta 13-18 ani și 41-60 ani (50,0% și 40,0%, corespunzător) (tab. 5).

Tabelul 5

Distribuirea pacienților cu SD în perioada tratamentului de inducere a remisiunii în funcție de gradul de gravitate și vârstă

Vârsta (ani)	Numărul de bolnavi	Sindromul de diferențiere			
		Forma medie		Forma gravă	
		abs.	%	abs.	%
3-12	1	1	100	--	--
13-18	2	1	50,0	1	50,0
19-40	17	13	76,5	4	23,5
41-60	10	6	60,0	4	40,0
>60	4	3	75,0	1	25,0
În total	34	24	70,6	10	29,4

Studierea perioadei de apariție a SD indică că la majoritatea pacienților SD (64,7%) s-a dezvoltat în perioada tardivă, după 7 zile de la începutul tratamentului (tab. 6).

Tabelul 6

Distribuirea pacienților în funcție de gradul de gravitate și perioada de dezvoltare a SD

Forma SD conform gradului de gravitate	Numărul de bolnavi cu SD	Perioada de apariție a SD			
		precoce		tardivă	
		abs.	%	abs.	%
Gravă	10	2	20,0	8	80,0
Medie	24	10	41,7	14	58,3
În total	34	12	35,3	22	64,7

SD de gravitate medie la 34,8% bolnavi a apărut în prima săptămână începând cu a treia zi, la 30,5% - în a doua săptămână, la 21,7% - la a treia săptămână și la 13,0% - la a patra săptămână. Forma gravă a SD la majoritatea pacienților (88,9%) a fost înregistrată în a treia și a patra săptămână (55,6% și 33,3%, respectiv). În prima săptămână SD grav s-a dezvoltat doar la 11,1% bolnavi, iar în a doua săptămână nu a avut loc nici într-un caz (figura 1).

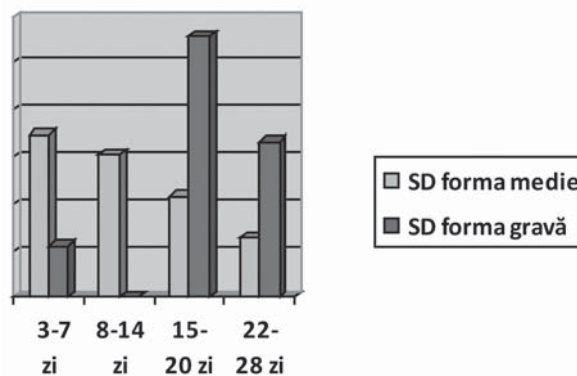


Figura 1. Distribuirea pacienților cu SD în funcție de perioada de apariție a lui.

Deci, forma medie a SD s-a dezvoltat preponderent în primele două săptămâni cu o scădere ulterioară, iar apariția SD grav a avut loc mai tardiv - în a treia și a patra săptămână.

La studiarea corelării dezvoltării SD cu numărul de leucocite s-a observat că la pacienții cu leucocitele mai mult de $5,0 \times 10^9/l$ SD s-a înregistrat în 58,3% cazuri dintre care forma gravă și medie cu aceeași frecvență (50,0%). La bolnavii cu leucocitele mai mult de $10,0 \times 10^9/l$ SD a apărut în 37,5% cazuri, majoritatea din ele (66,7%) au fost forma gravă și doar 33,3% - forma medie.

Se poate de menționat că SD s-a dezvoltat mai

frecvent la pacienții cu leucocitele mai mult de $5,0 \times 10^9/l$, însă forma gravă a SD a fost înregistrată mai des în cazurile cu leucocitele mai mult de $10,0 \times 10^9/l$.

Din anul 2005 în scop profilactic din prima zi de tratament cu ATRA al pacienților cu LAP a fost utilizat administrarea de dexametazon în doza de 8 mg de 2 ori în zi intravenos, care a micșorat dezvoltarea SD de la 38,1% până la 30,3%.

Este important de accentuat că a diminuat frecvența formei grave a SD care a avut loc doar în 20,0% cazuri (tab.7).

Tabelul 7

Distribuirea pacienților cu SD în funcție de administrarea tratamentului profilactic cu dexametazon

Perioada investigării, anii	Numărul de bolnavi	Sindromul de diferențiere		
		Frecvența abs. (%)	Forma gravă abs. (%)	Forma medie abs. (%)
1995-2004	63	24 (38,1)	8 (33,3)	16 (66,7)
2005 -2014	33	10 (30,3)	2 (20,0)	8 (80,0)
În total	96	34 (35,4)	10 (29,4)	24 (70,6)

Aceste date ne confirmă necesitatea efectuării tratamentului profilactic cu dexametazon deoarece forma gravă a SD constituie cauza principală a decesului pacienților cu LAP.

Din 75 bolnavi de LAP cu remisiuni complete recidive s-au dezvoltat în 31(41,3%) cazuri. Recidivele mai frecvent au avut loc la pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%) și la copiii cu vârsta de 3-12 ani (60%). Puțin mai rar au fost înregistrate recidive ale LAP la pacienții cu vârsta 13-18 ani, 19-40 ani, 41-60 ani, care au avut loc aproximativ cu aceeași frecvență (tab. 8).

Tabelul 8

Frecvența recidivelor la pacienții cu LAP în funcție de vârstă

Vârsta, ani	Numărul de bolnavi cu remisiuni complete	Recidive	
		abs.	%
3-12	5	3	60,0
13-18	8	3	37,5
19-40	35	14	40,0
41-60	21	7	33,3
>60	6	4	66,7
În total	75	31	41,3

Așadar, cea mai mică rată a remisiunilor complete a fost constatată la copii cu vârsta 3-12 ani și tot la ei

a fost mai mare procentul de dezvoltare a recidivelor LAP. Aceasta ne permite să evidențiem acest grup de pacienți cu un prognostic mai puțin favorabil atât în plan de obținere a remisiunilor complete, cât și de menținere a lor.

Supraviețuirea fără recidive a pacienților cu LAP peste 3 și 5 ani a constituit 64,2% și 60,8% (respectiv). Supraviețuirea generală în aceași termeni a fost egală cu 67,0% și 65,5% (corespunzător).

Concluzii.

1. LAP s-a dezvoltat mai frecvent la persoanele cu vârsta 19-40 ani.

2. Eficacitatea tratamentului a fost mai înaltă în grupurile de vârstă 13-18 ani, 19-40 ani și de peste 60 ani (80%, 83,3%, 85,7%, respectiv).

3. În perioada de inducere a remisiunii pe fondul tratamentului efectuat SD s-a dezvoltat la 34 (35,4%) bolnavi cu LAP, dintre care mai frecvent - SD de gravitate medie (70,6%).

4. SD de gravitate medie mai frecvent a avut loc la pacienții cu vârsta de 19-40 ani și de peste 60 ani (76,5% și 75,0%, respectiv).

5. Forma gravă a SD a fost constatată preponderent la persoanele cu vârsta 13-18 ani și 41-60 ani (50,0% și 40,0%, corespunzător).

6. La pacienții cu LAP SD forma medie s-a dezvoltat preponderent în primele 2 săptămâni ale tratamentului de inducere a remisiunii; forma gravă - în a treia și a patra săptămână.

7. Numărul inițial al leucocitelor mai mare de $5,0 \times 10^9/l$ poate fi considerat ca un factor de risc de dezvoltare a SD.

8. Tratamentul profilactic cu dexametazon în perioada de inducere a remisiunii la pacienții cu LAP a contribuit la micșorarea dezvoltării SD.

9. Recidivele LAP au avut loc mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 60 ani (66,7%) și la copii cu vârsta 3-12 ani (60,0%).

10. Vârsta pacienților cu LAP de 3-12 ani poate fi considerată ca un factor de prognostic nefavorabil.

Bibliografie

1. Ades L., Guerci A., Raffoux E. et al. *Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European ALP Group experience*, Blood, 2010;115 (9), p.1690-6.

2. Avvisati G., Lo-Coco F., Paoloni P. et al. *AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance*, Blood, 2011;117 (6), p. 4716-25.

3. Bally C., Fudlallah J., Leverger G., et al. *Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis trials of the European APL Group*, Jour. Clin. Oncology, 2012; 30(14), p. 1641-6.

4. Breccia M., Mazzarella L., Bagbardi V., et al. *Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols*, Blood, 2012; 119, p.49-54.
5. De Botton S., Dombert H., Sanz M., et al. *Incidence, clinical features, and outcome of all-trans-retinoid acid syndromes in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia*, Blood, 1998; 92, p.1712-18.
6. De Botton S., Chevret S., Coiteux V., et al. *Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) with low white blood cell counts: results from APL 93 trial*, Leukemia, 2003; 17, p.339-42.
7. 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, p.3395-3402.
8. Frankel S.R., Eardley A., Lauwers G., Weiss M., Warrell R. *The „retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia*, Ann Intern Med., 1992; 117, p. 292-6.
9. Montesinos P., Bergua J., 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, p.775- 82.
10. Montesinos P., Gomyalis J. et al. *Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy*, Jour.Clin.Oncology, 2010; 28(14), p.3872-79.
11. Park J.H., Qiao B., Panageas K. et al. *Early death rate in acute promyelocytic leukemia high despite all-trans retinoic acid*, Blood, 2011; 118, p.1248-54.
12. Sanz M.A., Lo Coco F., Martin G. et al. *Definision 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, 2009; 96, p.1247-53.
13. Sanz M.A., Lo Coco F. et al. *Modern approaches to therapy acute promyelocytic leukemia*, Jour.Clin.Oncology, 2011; 29(5), p.495-503.
14. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. *Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome*, Blood, 2009; 95, p.90-5.