

MAI 2019
INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
CENTRUL DE HEMATOLOGIE SI TRANSPLANT MEDULAR
DEPARTAMENT LEUCEMII ACUTE

***PROTOCOL DE DIAGNOSTIC ȘI
TRATAMENT LEUCEMIA ACUTĂ
PROMIELOCITARĂ***

Elaborat de: Alexandra Ghiaur, Camelia Stăncioaica, Roxana Hârjan, Ana Maria Chirilă,
Alexandru Bardaș, Bogdan Ionescu, Daniel Coriu

Adresa mail contact: ghiaur.alexandra@gmail.com

INSTITUTUL CLINIC FUNDENI
CENTRUL DE HEMATOLOGIE SI TRANSPLANT MEDULAR
DEPARTAMENTUL LEUCEMII ACUTE

CUPRINS

- 1.Introducere
- 2.Metode de diagnostic
- 3.Clasificarea prognostică
- 4.Atitudine terapeutica
 - Leucemia acuta promielocitară low-risk
 - Leucemia acuta promielocitară high-risk
- 5.Evaluarea răspunsului post-inducție/postconsolidări
- 6.Tratamentul de menținere
- 7.LAP recădere
- 8.Interacțiuni ATRA-alte medicamente
- 9.Manifestări în perioada de inducție și tratamentul suportiv
- 10.Bibliografie

Recomandările privind diagnosticul și tratamentul leucemiei acute promielocitare au la baza ghidurile europene ELN și ESMO, dar și Ghidul intergrupului de lucru german.

1. Introducere

- Leucemia acută promielocitară este o patologie rară, caracterizată prin prezența translocăției t(15;17)(q22;q12), ce determină fuziunea genei PML de pe cromozomul 15 la receptorul alfa al acidului retinoic (RARA) de pe cromozomul 17. Conform clasificării FAB este denumită LAM3, iar în clasificarea WHO este inclusă în categoria leucemiilor acute cu anomalii genetice recurente – “LAM cu t(15;17)(q22;q12)(PML-RARA) și variantele”.

- Incidența LAP depinde de vârstă: este foarte rară la copii <10 ani, atinge un platou la adulți, iar după vârsta de 60 ani descrește ca frecvența [1].

-Tratamentul unui pacient cu LAP depinde atât de asocierea de agenți de diferențiere și chimioterapie standard, dar mai ales de tratamentul suportiv ce implică cunoașterea fiziopatologiei acestei boli, cât și cunoașterea complicațiilor agenților de diferențiere [1].

-LAP reprezintă o urgență medicală, suspiciunea unui astfel de diagnostic impune începerea cât mai rapidă a tratamentului cu ATRA cu **monitorizarea atentă** a sindromului de diferențiere și a coagulopatiei de consum. Tulburările de coagulare sunt cauza majoră de mortalitate inițială. Ulterior, dacă suspiciunea de LAP este înfirmată (examen FISH/biologie moleculară), se oprește ATRA, se continuă tratamentul de inducție pentru leucemia acută mieloidă.

2. Metode de diagnostic

-Hemograma +formula leucocitară+ frotiu de sânge periferic (majoritatea pacienților se prezintă cu pancitopenie); coagulare cu profil de CID (frecvent există tulburări de coagulare de tipul coagulării diseminate intravasculare, hiperfibrinoliză) ; biochimie cu evaluarea funcției hepatice/renale/LDH, ionograma ; markeri de inflamație (CRP/ procalcitonina) și markeri virali;

- Examen medular (colorații May – Grumwald-Giemsa, mieloperoxidaza);

- Biopsie osteomedulară – în cazul în care aspiratul medular este alb, iar în sângele periferic nu sunt suficiente celule pentru a susține un diagnostic morfologic și molecular;

- Imunofenotipare: CD33/CD117/CD13 intens pozitivi; expresia de HLA-DR/CD11a/CD14 absentă;

- Confirmarea genetică este obligatorie – de preferat din aspiratul medular – prin următoarele metode: examen FISH [t(15;17)(q22;q11-12)], cariotip medular, RT-PCR calitativ (gold standard în confirmarea diagnosticului de LAP; oferă informații despre izoforma de PML/RARA – utilă în monitorizarea BMR), anticorpi monoclonali anti-PML (se poate realiza pe frotiul de MO/SP) [1]. Alți parteneri de fuziune ai genei PML: PLZF, NPM, NUMA, STAT5b – de importanță terapeutică;

- Evaluarea funcției cardiace (ecografie cardiaca/ECG) înainte de începerea tratamentului;

- Evaluări imagistice: radiografie pulmonara, ecografie abdominala, CT cerebral/RMN cerebral (suspiciune clinică de hemoragie/tromboză).

3. Clasificarea prognostica în funcție de numărul de leucocite

- Pentru că studiile au demonstrat că prognosticul pacientului cu **risc intermediar și risc scăzut** este același, cele două subcategorii sunt reunite într-una singură (scorul Sanz)[2]:

- Risc scăzut (LAP non-high risk) - Leucocite < 10.000/mmc;
- Risc înalt - Leucocite > 10.000/mmc.

4. Atitudine terapeutică

- Se recomandă ca tratamentul pacientului cu leucemie acută să fie realizat într-un centru care tratează cel puțin 5 pacienți/an cu chimioterapie intensivă. Tratamentul optim al unui pacient cu leucemie acută promielocitară depinde de accesul rapid la metodele de diagnostic, dar și de existența și accesul imediat la tratament cu Acid All- Trans- Retinoic (ATRA), cât și de accesul la substituție cu produși de sânge [1].

- Tratamentul trebuie să fie realizat în centre specializate, cu personal calificat, proceduristandardizate. Următoarele medicamente sunt utilizate în inducție și se folosesc de obicei în combinație: ATRA, antraciclina, ATO.

- Tratamentul LAP a fost revoluționat de introducerea a 2 medicamente esențiale: ATRA și recent ATO, care au transformat managementul acestei patologii într-un succes terapeutic [3].

- Cel mai utilizat regim de inducție este asocierea ATRA+Idarubicin, care deși are o rată ridicată de vindecare, este asociat frecvent cu toxicitate hematologică severă și apariția la proximitativ 2% din pacienți a neoplaziilor mieloide secundare [1],[2],[4],[6]. ATRA determină diferențierea promielocitelor anormale către neutrofile mature. În unele cazuri accelerarea diferențierii determină o creștere bruscă a leucocitelor și astfel poate să apară „sindromul de ATRA” asociat cu o mortalitate ridicată [3].

- *Trioxidul de Arsenic* (ATO) este aprobat în Europa pentru LAP refractar/recădere, dar și în tratamentul de primă linie pentru LAP non-high risk [9], cu rata de remisiune și supraviețuire similare ATRA+chimioterapie, dar cu reducerea semnificativă a toxicității hematologice [4]. Două studii importante *APL0406* și *UK AML17* au demonstrat că tratamentul ATO+ATRA este cel puțin la fel de eficient ca ATRA+chimioterapie la pacienții LAP non-high risk, iar mortalitatea inițială a fost aproape absentă în brațul ATO+ATRA [4],[5].

*Atenție!!! – medicamentele marcate cu * sunt aprobate în România, dar nu sunt rambursate de către CNAS pentru această indicație.*

*- medicamentele marcate cu ** nu sunt aprobate în România.*

4a. LAP risc scăzut/intermediary

ATRA + Idarubicina[2],[6], [7]

Inducția:

- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) până la remisiune morfologică completă (maxim 60 zile);
- Idarubicina 12mg/mp/zi Z2,4,6,8.

Consolidarea (recuperare hematologică completă):

- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) Z1-15 +Idarubicina 5 mg/mp/zi Z1-4 (1 ciclu);
- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) Z1-15 + Mitoxantrone 10mg/mp/zi Z1-5 (1 ciclu);
- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) Z1-15 + Idarubicina 12 mg/mp/zi Z1 (1 ciclu).

4b. RISC ÎNALT (leucocite> 10 000/mmc):

- Pentru pacienții care prezintă/ dezvoltă hiperleucocitoza (> 10 000/mmc) se recomandă profilaxia sindromului de diferențiere cu Dexametazona 2.5 mg/mp/la 12 ore, 15 zile.

Inducția[2],[6],[7]:

- ATRA 45mg/mp/zi (în două doze) până la remisiunea morfologică completă;
- Idarubicina 12mg/mp/zi Z1,3,5,7;
- Dexametazona 2.5 mg/mp/la 12 ore, 15 zile.

Consolidarea (recuperare hematologică completă și controlul LCR):

- ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 + Idarubicin 5mg/mp/zi Z1-4 + Citarabină pev 6 ore 1g/mp/zi Z1-4 (1 ciclu);
- ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 + Mitoxantrone10mg/mp/zi Z1-5 (1 ciclu);

- ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 + Idarubicin 12 mg/mp/zi Z1+ Citarabină 150mg/mp/8 ore sc Z1-4 (1ciclu).

5. Evaluarea răspunsului

Evaluarea hematologică a răspunsului	Remisiune completă (RC): <5% blaști fără promielocite atipice N>1000 Trombocite>100.000/mmc
	Remisiune completă fără recuperare hematologică (RCi): <5% blaști fără promielocite atipice N<1000 Trombocite<100.000/mmc
	Fără răspuns: >5% blaști și promielocite atipice la sfârșitul inducției (Z60)
Evaluarea moleculară	Remisiune completă moleculară: Absența transcriptului PML-RARA prin RT-PCR din aspiratul medular
	Fără răspuns molecular: Prezența PML-RARA la sfârșitul consolidărilor. Trebuie verificată în 2 probe din aspiratul medular la interval de 2 săptămâni
	Recădere moleculară: Prezența PML-RARA în proba recoltată la orice moment după ce a fost nedetectabil. Trebuie verificată în 2 probe din aspiratul medular la interval de 2 săptămâni

5a. Evaluare Post- inducție:

- Teoretic toți pacienții cu PML-RARA intră în remisiune completă morfologică la sfârșitul inducției [1];
- Prima evaluare morfologică nu trebuie să fie făcută mai devreme de 4-6 săptămâni, în general la 40-50 zile;
- Examenul citogenetic devine de obicei negativ post-inducție;
- Biologia moleculară nu are nici o valoare imediat după inducție, însă rezultatul acestei investigații după consolidare poate fi factor predictiv pentru recădere [1].

5b. Evaluare Post-consolidare – Monitorizarea moleculară a BMR

-Prima verificare a remisiunii moleculare ar trebui efectuată la sfârșitul consolidărilor (PCR aspirat medular). Dacă PCR din măduvă este pozitiv, se va repeta peste 2 săptămâni. Este acceptat ca un pacient pozitiv la 2 determinări succesive va recădea morfologic dacă nu face tratament [1];

- Verificările ulterioare pot fi făcute prin PCR din SP, deși e mai sensibil pentru recădere PCR mo;

- PCR Mo/SP la fiecare 3 luni timp de 2 ani.

6. MENȚINERE (2 ani)

– se incepe la o luna de la recuperarea hematologica post-consolidare

-**ATRA 45mg/mp/zi Z1-15 la fiecare 3 luni.** Pe parcursul tratamentului cu ATRA se vor intrerupe Metotrexatul si 6-Mercaptopurina.

-**Methotrexat 15 mg/mp/zi** (o data pe saptamana, se va administra intr-o singura prize dimineata, inainte de micul dejun)

-**6-Mercaptopurina 50mg/mp/zi** (intr-o singura administrare in timpul sau dupa masa)

-ajustare in functie de toxicitatea hematologica/hepatica

Leucocite >3500/mmc	100% din doza
Leucocite 2500-3500/mmc	Se reduce doza cu 50%
Leucocite <2500/mmc	Nu se administreaza, se reincepe la cresterea numarului de leucocite cu 50% din doza, care se poate creste progresiv in functie de toleranta

-Daca bilirubina > 2.9 mg/dl – se va opri administrarea de metotrexat si purinethol pana la scaderea bilirubinei la 1.16mg/dl, cand se va relua tratamentul cu jumatate din doza anterioara, care se poate creste treptat la doza terapeutica (in interval de 10 zile)

-Daca AST/ALT > 2 x LSN – se va opri tratamentul cu metotrexat. Se va relua cu 50% din doza anterioara, care se poate creste treptat la 100%

Leucemia acuta promielocitara low-risk (L<10.000/mmc)	
Optiunea nr.1 (recomandata, dar inca nu este aprobata si rambursata in Romania) – protocol detaliat mai jos	Optiunea nr.2
Inductie: ATRA+ATO**	Inductie: ATRA+Idarubicin
Consolidare: ATRA+ATO x4	Consolidare x3 1.ATRA+Idarubicin 2.ATRA+Mitoxatrone 3.ATRA+Idarubicin
Mentinere: Daca PCR negativ la sfarsitul consolidarilor nu se recomanda mentinere	Mentinere : Purinethol +Metotrexat+ATRA (daca PCR negativ inainte de mentinere)

LAP non-high risk: ATRA + Trioxid de Arsenic

Inductia

- ATRA 45mg/mp/zi (in doua doze) –maxim 60 zile³
- Trioxid de Arsenic 0.15 mg/kg/zi (pev 2 ore in 250ml SF)
- Prednison 0.5mg-1mg/kg (10 zile sau L<10.000/mmc)

Pana la remisiuneamorfologicacompleta
Prima evaluareamorfologica nu mai devreme de 4-6 saptamani

Consolidarea (recuperare hematologica completa)

- Trioxid de Arsenic 0.15 mg/kg- 5 zile/saptamna timp de 4 saptamani, ulterior pauza 4 saptmani (in total 4 cicluri)
- ATRA 45mg/mp/zi timp de 2 saptamani, la fiecare 4 saptamani – in total 7 cicluri

1 ciclu ATRA

	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
ATRA 45 mg/mp/zi	Zilnic	zilnic			zilnic	zilnic		
Trioxid de Arsenic 0.15mg/kg/zi, 5 zile	5 zile	5zile	5zile	5zile				

1 ciclu Trioxid de Arsenic

Leucemia acuta promielocitara high-risk (L>10.000/mmc)

Inductie: ATRA+Idarubicin

Consolidare x3

1.ATRA+Idarubicin+Citarabina

2.ATRA+Mitoxantrone

3.ATRA+Idarubicin +Citarabina

Mentinere : Purinethol +Metotrexat+ATRA

(daca PCR negativ inainte de mentinere)

7. LAP recadere [8]

-Majoritatea recaderilor apar in primii 3 ani dupa terminarea consolidarilor. Recaderea moleculara trebuie sa fie confirmata de o a doua proba recoltata la distanta de 2-4 saptamani

-ATO** cea mai buna optiune in caz de recadere , rata de RC este de aproape 80% dupa 2 cicluri de ATO[1], [6]. In general se asociaza ATRA, ATO si/sau chimioterapie. Nu exista recomandari clare privind ulterior consolidarea remisiunii complete, prin autotransplant sau transplant allogeneic de CSP [1]

A. Fara expunere anterioara la trioxid de arsenic sau recadere>6 luni de la expunerea anterioara

-ATRA 45mg/mp (in doua prize)

-Trioxid de arsenic 0.15mg/kg

Pana la remisiuneamorfologica complete
si recuperarehematologica

B. Recadere precoce (<6 luni) dupa ATRA si Trioxid de Arsenic (fara expunere la antraciclina) – se recomanda un regim de tratament care sa includa antraciclina

- ATRA 45mg/mp (in doua prize)
- Trioxid de Arsenic 0.15 mg/kg
- Idarubicin 12 mg/mp *

Pana la
remisiune morfologica complete si recuper
hematologica

*ajustarea dozelor de Idarubicina in functie de varsta ⁴

Varsta	Doza de Idarubicina
<60 ani	12 mg/mp
61-70 ani	9 mg/mp
>70 ani	6 mg/mp

C. Recadere precoce (<6 luni) dupa expunerea anterioara la Trioxid de Arsenic/ antraciclina

-Trioxid de Arsenic 0.15mg/kg +/- ATRA 45mg/mp +/- gemtuzumab ozogamicin pana la remisiune morfologica complete si recuperare hematologica

-Pentru pacientii neeligibili pentru procedura de transplant, si care au recazut doar molecular, exista dovezi ca tratamentul cu gemtuzumab ozogamicin** (anticorp monoclonal anti-CD33) induce o rata mare de remisiune moleculara, chiar si in monoterapie [1].

-In ceea ce priveste recaderea extramedulara, SNC este cel mai frecvent loc de recadere de boala , pe de alta parte cel putin 10% din recaderile hematologice sunt insotite de determinare in SNC

-Nu exista un standard in tratamentul recaderii in SNC, dar aplicatii saptamanale IT triple pana la normalizarea LCR, ulterior aplicatii intratecale ca tratament de consolidare +/- radioterapie craniospinala. Trebuie sa fie insotit de tratament sistemic.

Post-Obtinere Remisiune Completa II:

-profilaxia SNC (metotrexat sau citarabina)

PCR PML-RARalfa	Negativ	Pozitiv
Candidat pentru transplant	Auto-TCSH	Allo-TCSH
Neeligibil pentru transplant	Consolidare cu Trioxid de Arsenic (6 cicluri)	Trial clinic

8.INTERACTIUNI ATRA-ALTE MEDICAMENTE [3]

Interactiuni majore	-Fluconazol -Itraconazol -Voriconazol/azoli -Acid tranexamic -Minociclina -Tetraciclina	Risc de pseudotumor cerebri (cefalee, varsaturi, tulburari de vedere, fotosensibilitate, acufene) -asocierea cu azoli: hipercalcemie,insuficientarenala
Interactiuni moderate	-Ciprofloxacina -Claritromicina -Deferasirox -Atazanavir/tenofovir -Emend/Indinavir -Moxifloxacin	

9. MANIFESTARI IN PERIOADA DE INDUCTIE SI TRATAMENTUL SUPORTIV [1],[3]

- Neutropenie si managementul neutropeniei febrile
- Disfunctie renala
- Toxicitate acuta la trioxidul de arsenic: convulsii, slabiciune musculara, confuzie, modificari ECG (prelungirea intervalului QT – risc de aritmii ventriculare/torsada)

varfurilor). 15% dintre pacienti care sunt tratati cu ATO pot dezvolta hipopotasemii si hiperglicemie [1]

- Leucocitoza:
 - De la diagnostic – nu are indicatie de leucafereza, deoarece poate exacerba coagulopatia si este asociata cu o mortalitate ridicata la inductie. Abordarea potrivita consta in asocierea de ATRA, chimioterapie si corticoterapie.
 - care apare pe parcursul inductiei – preventia/tratamentul SD si daca e cazul tratament citoreductor cu HydreaTratament
 - Sindromul de hipervitaminaza A: xeroderma, uscaciunea gurii, cheilita, rash, edeme, greata
 - Tromboze arteriale sau venoase: in prima luna de tratament
 - Sindromul de diferentiere (simptomatologia este precedata de cresterea leucocitelor)
 - Etiologia si fiziopatologia sunt incomplet explicate – eliberarea de citokine vasoactive ce determina “capillary leak”
 - Apare de obicei in primele 21 zile
 - Febra (53-74%) neexplicata
 - Dispnee, insotita de semne de supraincarcare lichidiana (edeme periferice, pleurezie, lichid pericardic) – 59-95%
 - Cardiovascular: Hipotensiune – 12-39%, Insuficienta cardiaca
 - Respirator: Hemoragie pulmonara, Infiltrate pulmonare
 - Renal: Insuficienta renala
 - Cresterea in greutate >5 kg
 - Daca exista ≥ 4 simptome- SD forma severa
- 2-3 simptome –SD forma moderata
- Atunci cand $WBC > 5.000/mm^3$ – exista studii care recomanda profilaxia
 - SD cu Dexametazona 2.5mg/12 ore , 15 zile

Simptome SD

-febra	-tendinta la desaturare
-L>10 000/mmc	-semne de supraincarcare lichidiana
-dispnee	-cresterea in greutate>5 kg

Monitorizare si Profilaxia

- monitorizare atenta a bilantului lichidian, a statusului pumonar**
- Se initiaza Dexametazona 10mg la 12 ore pentru 3-5 zile cu scaderea progresiva timp de 2 saptamani, la primul semn de afectare respiratorie**
- Intrerupere ATRA in caz de hipoxemie**

- Coagularea intravasculara diseminata:

- Hemoragia intracerebrala si pulmonara sunt cele mai intalnite complicatii [1]
- Tratament substitutive cu Mtr/PPC/Crioprecipitat pentru a mentine Numarul de Trombocite>30 000/mmc pana la corectia coagulopatiei, INR<1.5 si fibrinogen>100 mg/dl
- Monitorizare Hemograma si coagulare cel putin o data pe zi [1]
- Tratamentul cu ATRA se pare ca imbunatateste semnele biologice de coagulopatie, diminuand astfel riscul de hemoragie severa
- PPC contine atat factori pro-coagulanti cat si anticoagulanti, 10-15 ml/kg/zi
- Crioprecipitatul are o concentratie mai mare de factor VIII si fibrinogen. Se administreaza de obicei la 6 ore doza 10ml/kg

10. Bibliografie

1. Miguel A. Sanz,¹ David Grimwade,² Martin S. Tallman,³ Bob Lowenberg,⁴ Pierre Fenaux,⁵ Elihu H. Estey,⁶ Tomoki Naoe,⁷ Eva Lengfelder,⁸ Thomas Buchner,⁹ Hartmut Döhner,¹⁰ Alan K. Burnett,¹¹ and Francesco Lo-Coco, Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, (*Blood*. 2009;113:1875-1891)
2. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, Paoloni F, Fioritoni G, Ferrara F, Specchia G, Cimino G, Diverio D, Borlenghi E, Martinelli G, Di Raimondo F, Di Bona E, Fazi P, Peta A, Bosi A, Carella AM, Fabbiano F, Pogliani EM, Petti MC, Amadori S, Mandelli F; Italian GIMEMA Cooperative Group. 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 Oct 8;116(17):3171-9. Epub 2010 Jul 19
3. GERMAN INTERGROUP RECOMMENDATIONS ON THE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (APL) – 2015
4. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, Morgan YG, Lok J, Grech A, Jones G, Khwaja A, Friis L, McMullin MF, Hunter A, Clark RE, Grimwade D; UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1295-305. Epub 2015 Sep 14
5. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, Thiede C, Paoloni F, Vignetti M, Ferrara F, Divona M, Albano F, Efficace F, Fazi P, Sborgia M, Di Bona E, Breccia M, Borlenghi E, Cairoli R, Rambaldi A, Melillo L, La Nasa G, Fiedler W, Brossart P, Hertenstein B, Salih HR, Wattad M, Lübbert M, Brandts CH, Hänel M, Röllig C, Schmitz N, Link H, Frairia C, Pogliani EM, Fozza C, D'Arco AM, Di Renzo N, Cortelezzi A, Fabbiano F, Döhner K, Ganser A, Döhner H, Amadori S, Mandelli F, Ehninger G, Schlenk RF, Lo-Coco F. Improved outcomes with retinoic acid and arsenic trioxide compared with retinoic acid and chemotherapy in non-high-risk acute promyelocytic leukemia: final results of the randomized Italian-German APL0406 trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20;35(6):605-612. Epub 2016 Oct 31
6. Fey MF¹, Buske C; ESMO Guidelines Working Group: Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi138-43.
7. Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, de Lisa E, Brunet S, Rubio V, Ribera JM, Rivas C, Krsnik I, Bergua J, González J, Díaz-Mediavilla J, Rojas R, Manso F, Ossenkoppele G, González JD, Lowenberg B; PETHEMA and HOVON Groups. 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 Jun 24;115(25):5137-46. Epub 2010 Apr 14
8. NCCN Guidelines versiunea 2018

9. Miguel A. Sanz¹, Pierre Fenaux, Martin S. Tallman, Elihu H. Estey, Bob Löwenberg, Tomoki Naoe, Eva Lengfelder, Hartmut Döhner, Alan K. Burnett, Sai-Juan Chen, Vikram Mathews, Harry Iland, Eduardo Rego, Hagop Kantarjian, Lionel Adès, Giuseppe Avvisati, Pau Montesinos, Uwe Platzbecker, Farhad Ravandi, Nigel H. Russell, and Francesco Lo-Coco. Management of Acute Promyelocytic Leukemia: Updated Recommendations from an Expert Panel of the European LeukemiaNet, *Blood*, february 25, 2019