

Обзоры

ՀՏԴ 616-006.446

DOI:10.54503/0514-7484-2024-64.1-3

**Սուր պրոմիելոցիտային լեյկեմիայի ընդհանուր
բնութագիրը, կլինիկական պատկերը և բուժման
մոտեցումները**

**Ք.Ֆ. Ստեփանյանս, Ն. Ս. Սարգսյան, Հ.Գ. Գրիգորյան,
Լ.Հ. Վաղարշակյան, Լ.Մ. Քրմոյան, Հ.Ս. Խաչատրյան,
Ս.Հ. Դանեղյան**

*Պրոֆեսոր Ռ.Հ. Յոլյանի անվան արյունաբանական կենտրոն
0014, Երևան, Ներսիսյան փ., 7*

Բանալի բառեր. սուր պրոմիելոցիտային լեյկեմիա, բուժում, արյունաստեղծ
համակարգի չարորակ նորագոյացություններ

Ներածական մաս

Սուր միելոիդ լեյկեմիան (ՍՄԼ) արյունաստեղծ համակարգի չարորակ նորագոյացությունների հետերոգեն խումբ է, որոնց դեպքում ախտահարվում են միելոիդ ուղղվածության նախորդող բջիջները: Սուր պրոմիելոցիտային լեյկեմիան (ՍՊԼ), ի հաշիվ իր կենսաբանական և կլինիկական առանձնահատկությունների, համարվում է սուր միելոիդ լեյկեմիայի (ՍՄԼ) առանձին ենթատեսակ: Այն նախկինում ֆրանս-ամերիկա-բրիտանական (FAB) դասակարգման մեջ անվանված էր AML-M3: Ներկայումս ԱՀԿ-ի կողմից դասակարգված է որպես սուր պրոմիելոցիտային լեյկեմիա t(15,17)(q24.1,q21.2), PML-RARA տրանսլոկացիայով [1]:

ՍՊԼ-ի տարածվածությունը տարբեր է՝ կախված աշխարհագրական տեղակայումից, այն կազմում է սուր միելոիդ լեյկեմիաների 5-20%-ը: ԱՄՆ-ում տարեկան գրանցվում է 600-800 նոր դեպք [7,33]: Տարբեր հետազոտություններից արձանագրվել է ՍՊԼ հիվանդացության չափավոր աճ վերջին երկու տասնամյակներում [5,20]: Տարիքային բաշխումը ՍՊԼ հիվանդների շրջանում տարբերվում է այլ տեսակի սուր միելոիդ լեյկեմիաներից: Կյանքի առաջին տասնամյակում այն գրանցվում է հազվադեպ, հանդիպման հաճախականությունը մեծանում է երկրորդ տասնամյակից սկսած և հասնում է համեմատաբար կայուն մակարդակի մինչև 60 տարեկանը, իսկ այնուհետև

սկսում է նվազել: Հարկ է նշել, որ սեռային տարբերություններ չեն արձանագրվել [30]:

ՄՊԼ-ն առաջին անգամ նկարագրվել է 1950-ականների վերջին Նորվեգիայում և Ֆրանսիայում՝ որպես ֆուլմինանտ ծանր ընթացք ունեցող հիվանդություն՝ ասոցացված հեմոռագիկ համախտանիշով: 1959թ.-ին նկարագրվել է ՄՊԼ-ի կապը ծանր հեմոռագիկ դիաթեզի հետ, որն ի վերջո հանգեցրել է տարածուն ներանոթային մակարդման (SUS) համախտանիշի և հիպերֆիբրինոլիզի: Արդեն 1973թ.-ին կային տվյալներ դաունոռոբիցին ստացած հիվանդների շրջանում հիվանդության ամբողջական ռեմիսիայի վերաբերյալ: 1974թ.-ին նկարագրվել է ռետինոիդների (ATRA) էֆեկտիվությունը, իսկ 1990-ականներին մի քանի պարբերականներ հրապարակեցին ՄՊԼ-ի ախտածագման հիմքում ընկած գենետիկ խաթարումը՝ տրանսլոկացիան 15-րդ և 17-րդ քրոմոսոմների միջև: Այսպիսով, ՄՊԼ-ն վերջին 50 տարիների ընթացքում վերածվել է բարձր մահացության ցուցանիշ ունեցող հիվանդությունից դեպի ավելի բուժելի և բարենպաստ կանխատեսում ունեցող հիվանդության [4,14]:

Սուր պրոմիելոցիտար լեյկեմիայով հիվանդների երկարաժամկետ ապրելիությունը հասնում է 90%-ի, թեև վաղ պատահարների թիվը դեռևս մնում է բարձր: Հիվանդների շուրջ 29%-ը մահանում են ախտորոշման հաստատման պահից 30 օրվա ընթացքում, իսկ վաղ մահացածների 35%-ը դեռևս ռետինոիդներ ստացած չեն լինում: Մահվան հաճախակի պատճառներն են արյունահոսությունները, տարբերակման համախտանիշը և վարակները [6,11,32,34]:

ՄՊԼ-ի ժամանակ լեյկեմիկ բջիջներում առկա է բնորոշ $t(15,17)$, (q24,q21,1) բալանսավորված տրանսլոկացիան, որն ընդգրկում է RARA-ն՝ ռետինոյաթթվի ընկալիչ ալֆա գենը 17-րդ քրոմոսոմում: Այն էքսպրեսիայի է ենթարկվում հիմնականում արյունաստեղծ բջիջներում և PML (պրոմիելոցիտար լեյկեմիա) գենը՝ համապատասխանաբար 15-րդ քրոմոսոմում: Հիվանդների փոքր մասի մոտ (5%) հնարավոր են RARA գենի միաձուլման այլ տարբերակներ, որոնց մի մասը կայուն են ռետինոիդների նկատմամբ: Դրանցից են՝ PZLF/RARA $t(11,17)$, (q23,q21,1), NPM/RARA $t(5,17)(q35,q21,1)$, NuMA/RARA $t(11,17)$, (q13,q21,1) և STAT5B/RARA (17,17), (q11,q21): Մասնավորապես PZLF/RARA և STAT5B/RARA դրական ՄՊԼ-ն կայուն է նաև արսենի եռօքսիդի նկատմամբ: Այս ենթատեսակներն ընդհանուր առմամբ ունեն ավելի վատ երկարաժամկետ կանխատեսում [9,10,17]:

ՄՊԼ-ն բնորոշվում է ատիպիկ պրոմիելոցիտների առկայությամբ ոսկրածուծում և ծայրամասային արյան մեջ: Պրոմիելոցիտները մեծ (սովորաբար տրամագիծը > 20 միկրոն) միելոիդ ուղղվածության նա-

խորդող բջիջներ են: Հաճախ առկա են բարձր կորիզ-ցիտոպլազմային հարաբերություն, նուրբ քրոմատին և արտահայտիչ կորիզակ: Կարևորագույն հատկանիշը պրոմիելոցիտի՝ բազմաթիվ մանուշակագույն հատիկների առկայությունն է ցիտոպլազմայում, որոնք հաճախ ծածկում են կորիզը: ՄՊԼ բջիջները ձևաբանորեն տարբերվում են նորմալ պրոմիելոցիտներից հետևյալ հատկանիշներով, նախ՝ չափսերով ավելի մեծ են, իսկ երկրորդը, սովորաբար ունեն ծալքավորված, երկբիլթ, երիկամանման կամ զանգակաձև կորիզ: ՄՊԼ-ի ժամանակ ուռուցքային պրոմիելոցիտները ոսկրածուծում կազմում են միելոիդ բջիջների 30%-ը ու ավելին և էքվիվալենտ են բլաստային բջիջներին [22]:

ՄՊԼ ֆենոտիպը համարվում է CD34 բացասական կամ թույլ դրական, HLA-DR բացասական, CD13 և CD33 դրական, CD11b բացասական, CD15 թույլ դրական կամ բացասական, CD117 թույլ դրական/վարիաբել և երբեմն CD2 և CD56 դրական [18,22,23]:

Ձևաբանորեն առանձնացվում են ՄՊԼ-ի երկու ենթատեսակներ՝ հիպերգրանուլյար և միկրոգրանուլյար: Կլինիցիստները պետք է իրազեկ լինեն այս տարբերակների առկայությանը՝ հնարավորինս վաղ ախտորոշման և բուժման արագ մեկնարկի համար:

Հիպերգրանուլյար կամ «տիպիկ» տեսակը ՄՊԼ-ի ամենատարածված ձևն է՝ կազմելով դեպքերի մոտավորապես 75%-ը: Ռայթով ներկված քսուկներում պրոմիելոցիտների ցիտոպլազման սովորաբար պարունակում է խիտ փաթեթավորված, վառ վարդագույն, կարմրակապտավուն կամ մուգ մանուշակագույն հատիկներ: Չարորակ պրոմիելոցիտները հաճախ պարունակում են Աուերի ցուպիկներ կամ նրանց կուտակումներ: Այս ենթատեսակի դեպքում հաճախ լինում են լեյկոցիտների ցածր քանակ և եզակի լեյկեմիկ բջիջներ ծայրամասային արյան մեջ[22]:

Միկրոգրանուլյար ձևը հանդիպում է 25% դեպքերում: Այս տեսակի ժամանակ բջիջները սովորաբար ունեն երկբիլթ կորիզ և լուսային մանրադիտակով չհայտնաբերվող հատիկներ: Առաջնային հատիկներն առկա են, սակայն տեսանելի լինելու նպատակով անհրաժեշտ է օգտագործել էլեկտրոնային մանրադիտակ [17]: Միկրոգրանուլյար պրոմիելոցիտները երբեմն կարող են շփոթության պատճառ հանդիսանալ և վերագրվեն որպես մոնոցիտային շարքի բջիջներ: Սակայն, ի տարբերություն մոնոցիտների, միելոպերօքսիդազային ռեակցիան խիստ դրական է հիպոգրանուլյար պրոմիելոցիտներում, իսկ ոչ յուրահատուկ էսթերազային ռեակցիան բացասական կամ թույլ դրական է: Տվյալ բջիջների առկայությունը որևէ պրոգնոստիկ արժեք չունի, բնորոշվում է պերիֆերիկ արյան մեջ բլաստների բարձր քա-

նակությամբ և հավանաբար ավելի արագ պրոլիֆերացիայի ունակությամբ [13,16]:

ՄՊԼ հիվանդները սովորաբար ներկայանում են պանցիտոպենիայի (անեմիա, նեյտրոպենիա և թրոմբոցիտոպենիա) հետևանքների հետ կապված գանգատներով: Հաճախակի հանդիպող գանգատներն են ընդհանուր թուլությունը, վարակների հանդեպ հակվածությունը և/կամ հեմոռագիկ համախտանիշը՝ լնդային և քթային արյունահոսություններ, մենոռագիա և էքսիմոզներ: Հիվանդությանը յուրահատուկ առաջնակի դրսևորումներից է գանգվածային արյունահոսությունը՝ պայմանավորված տարածուն ներանոթային մակարդման (ՏՆՄ) համախտանիշով [12]:

Մակարդման համակարգի խանգարումը ՄՊԼ-ի դեպքում ներառում է ՏՆՄ-ն և առաջնային ֆիբրինոլիզը: Կոագուլոպաթիան հայտնաբերվում է կա՛մ ախտորոշման պահին, կա՛մ էլ ինդուկցիոն թերապիան սկսելիս [15]: Այս բարդությունն անհապաղ բուժօգնություն պահանջող իրավիճակ է, քանի որ բուժման բացակայության պայմաններում կարող է առաջացնել թոքային արյունահոսություն կամ ներուղեղային արյունազեղում հիվանդների ընդհուպ մինչև 40%-ի շրջանում, իսկ 10-20%-ի մոտ՝ վաղ հեմոռագիկ մահվան պատճառ դառնալ: Հարկ է նշել, որ թրոմբոտիկ բարդությունները հազվադեպ են հանդիպում [3,8,21,28,31]:

Ուռուցքային բջիջների տարբերակման ինդուկցիան ռետինոիդներով և համապատասխան աջակցող թերապիան կարող են արագորեն բարելավել առաջնային կոագուլոպաթիան՝ իջեցնելով գերմակարդելիությունը, սակայն, որպես կանոն, ունեն նվազ ազդեցություն հիպերֆիբրինոլիզի վրա:

ՄՊԼ-ի ախտորոշումը հիմնված է կլինիկական պատկերի, ձևաբանության, իմունաֆենոտիպավորման, կարիոտիպի, RT-PCR, FISH և հակա-ՄՊԼ մոնոկլոնալ հակամարմիններով իմունաֆլյուրեսցենցիայի գնահատման վրա: Ախտորոշիչ թեստերի առատությունն անհրաժեշտ է՝ հաշվի առնելով հիվանդության բնորոշիչների բազմատեսակ և ոչ միանշանակ լինելը: Այնուամենայնիվ, PML- RARA տրանսլուկացիայի, կամ համապատասխան միաձուլված գենի հայտնաբերումը, կլինիկական, մորֆոլոգիական պատկերը և իմունաֆենոտիպավորման արդյունքները ՄՊԼ-ի ախտորոշման ոսկե ստանդարտն են [19]:

Լեյկոցիտների քանակը համարվում է կարևոր ցուցանիշ ՄՊԼ-ի կանխատեսման համար: Ըստ Ազգային համընդհանուր օնկոլոգիական ցանցի (NCCN)՝ հիվանդները բաժանվում են երկու ռիսկի խմբերի՝ հաշվի առնելով լեյկոցիտների քանակը՝ բարձր ռիսկ-լեյկոցիտներ $>10 \times 10^9/L$, ցածր ռիսկ-լեյկոցիտներ $\leq 10 \times 10^9/L$:

Որպես հավելում լեյկոցիտների բարձր քանակի՝ ստորև նշվածները ևս ճանաչվել են վաղ մահվան ռիսկի գործոններ՝ շիճուկային կրեատինինի բարձր մակարդակ, բարձր տարիք, արական սեռ և ֆիրրինոգենի բարձր մակարդակ:

Մոլեկուլային և իմունաֆենոտիպային հատկանիշները, որոնք ասոցացված են հիվանդության կրկնության բարձր հավանականության հետ, ներառում են CD34-ի և CD56-ի էքսպրեսիան պրոմիելոբլաստների կողմից և T բջջային անտիգեն CD2-ի կոէքսպրեսիան: Հաճախ այս մարկերների էքսպրեսիայի ժամանակ ծայրամասային արյան մեջ ունենում ենք լեյկոցիտների բարձր քանակ [2,11,29,34]:

Վաղ 1990-ականներից սկսած՝ նկարագրվել են հիվանդության արտաոսկրածուծային ռեցիդիվի դեպքեր մաշկի և ԿՆՀ-ի ախտահարումով, որոնք նույնպես ասոցացված են վատ կանխատեսման հետ:

Հաշվի առնելով ՍՊԼ-ի ծանր սկիզբը և հեմոռագիկ պատահարների բարձր ռիսկը՝ անհապաղ ցուցված են տրանստեոինոյաթթվի (ATRA) նշանակումը և համապատասխան աջակցող թերապիան՝ վաղ մահվան դեպքերից խուսափելու համար: Ժամանակակից ուղեցույցները խորհուրդ են տալիս սկսել վերոնշյալ միջոցառումները ՍՊԼ-ի կասկածի դեպքում, մինչև ախտորոշման գենետիկական հաստատումը: Բուժումը կազմված է ռեմիսիայի խթանման, ամրապնդման և պահպանողական փուլերից: ATRA-ն համարվում է առանցքային դեղամիջոց բոլոր փուլերում, այն նպաստում է չարորակ պրոմիելոցիտների վերջնական տարբերակմանը: Այդուհանդերձ, ATRA-ն միայնակ չի կարող ամբողջովին վերացնել չարորակ բջջային կլոնը: Լիարժեք արյունաբանական և մոլեկուլային ռեմիսիայի հասնելու համար անհրաժեշտ է բուժմանն ավելացնել արսենի եռօքսիդ (ATO) կամ քիմիաթերապիա [24-27]:

ՍՊԼ-ի ախտորոշման կասկածի դեպքում խստորեն խորհուրդ է տրվում անհապաղ, առանց հետաձգելու, սկսել տարբերակող ազնոտով բուժումը՝ հաշվի առնելով կլինիկական և բջջաբանական պատկերները, նույնիսկ մինչև վերջնական ախտորոշման հաստատումը բջջագենետիկ, գենետիկ և իմունաֆենոտիպավորման եղանակներով: Եթե այնուամենայնիվ ախտորոշումը չի հաստատվում, ATRA-ն կարելի է չեղարկել և բուժումը փոխել համապատասխան այլ սուր միելոիդ լեյկեմիայի ենթատեսակի:

ՍՊԼ-ի ախտորոշումը ենթադրվում է, երբ առկա են լեյկեմիկ բջիջների բնորոշ ձևաբանական հատկանիշներ, իմունաֆենոտիպավորման տվյալներ կամ ծանր կոագուլոպաթիա: ՍՊԼ հիպերգրանուլյար տարբերակի դեպքում դիտվում է լեյկոպենիա: Ախտորոշումը հաստատվում է *PML-RARA միաձուլված գենի և/կամ ասոցացված*

ըրրոմստմային տրանսլոկացիաների, կամ այլ ավելի հազվադեպ տարբերակների հայտնաբերմամբ: Գենետիկական հաստատումն անհրաժեշտ է, որպեսզի ՄՊԼ-ն տարբերակվի սուր միելոիդային լեյկեմիաների այլ տեսակներից:

Հնդրունված է 24.07.23

Острый промиелоцитарный лейкоз: общее описание, клинические данные и подходы к лечению

**К.Ф. Степанянс, Н. С. Саргсян, А.Г. Григорян, Л.А. Вагаршакян,
Л. М. Крмойан, А.С. Хачатрян, С.О. Данелян**

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) относится к группе гематопозитических новообразований, в которых участвуют клетки, относящиеся к миелоидному клону. Острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ) был классифицирован как AML-M3 в старой французско-американо-британской системе классификации (FAB) и в настоящее время классифицируется как $t(15; 17)(q24.1; q21.2)$; PML-RARA в системе классификации ВОЗ. Лейкозные клетки примерно у 92 % пациентов с ОПЛ имеют сбалансированную транслокацию $t(15; 17)(q24.1; q21.1)$ с участием RARA, альфа-гена рецептора ретиноевой кислоты 17-й хромосомы и гена PML (промиелоцитарный лейкоз) 15-й хромосомы.

ОПЛ характеризуется наличием атипичных промиелоцитов в костном мозге и периферической крови. Промиелоциты – это крупные (обычно > 20 микрон в диаметре) миелоидные предшественники с различной морфологией. Пациенты с ОПЛ обычно имеют симптомы, связанные с осложнениями панцитопении (анемия, нейтропения и тромбоцитопения), включая слабость и легкую утомляемость, инфекции различной степени тяжести и/или геморрагические осложнения, такие как десневое кровотечение, экхимозы, носовые кровотечения или меноррагия. Уникальным для ОПЛ является кровотечение, связанное с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.

Acute Promyelocytic Leukemia, General Description, Clinical Findings and Treatment Approaches

**C. F. Stepanians, N. S. Sargsyan, H. G. Grigoryan, L. H. Vagharshakyan,
L. M. Krmoyan, H. S. Khachatryan, S. H. Danelyan**

Acute myeloid leukemia (AML) refers to a group of hematopoietic neoplasms involving cells committed to the myeloid lineage. Acute promyelocytic leukemia (APL) was classified as AML-M3 in the older French-American-British (FAB) classification system and is currently classified as acute promyelocytic leukemia with $t(15;17)(q24.1;q21.2)$; PML-RARA in the World Health Organization classification system. The leukemic cells in approximately 92 % of patients with APL have the balanced translocation $t(15;17)(q24.1;q21.1)$ involving RARA, the retinoic acid receptor alpha

gene on chromosome 17 and the PML (promyelocytic leukemia) gene on chromosome 15.

APL is characterized by the presence of atypical promyelocytes in the bone marrow and peripheral blood. Promyelocytes are large (usually >20 microns in diameter) myeloid precursors with variable morphology. Patients with APL typically present with symptoms related to complications of pancytopenia (anemia, neutropenia, and thrombocytopenia), including weakness and easy fatigability, infections of variable severity, and/or hemorrhagic findings such as gingival bleeding, ecchymoses, epistaxis, or menorrhagia. Unique to APL is a presentation with bleeding secondary to disseminated intravascular coagulation.

Գրականություն

1. Arber D., Orazi A., Hasserjian J., Thiele J., Borowitz M. J., Le Beau M. M., Bloomfield C. D., Cazzola M. & Vardiman J.W. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016, vol. 127, pp. 2391-2405.
2. Asou N., Adachi K., Tamura J., Kanamaru A., Kageyama S., Hiraoka A., Omoto E., Akiyama H., Tsubaki K., Saito K., Kuriyama K., Oh H., Kitano K., Miyawaki S., Takeyama K., Yamada O., Nishikawa K., Takahashi M., Matsuda S., Ohtake S., Suzushima H., Emi N., Ohno R. Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.*, 1998, vol. 16, pp.78-85.
3. Barbui T., Finazzi G., Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1998, vol. 91, pp. 3093-3102.
4. Bernard J. History of promyelocytic leukaemia. *Leukemia*, 1994, vol. 8, pp.1-5.
5. Chen Y., Kantarjian H., Wang H., Cortes J., Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: a population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer*, 2012, vol. 118, pp. 5811-5818.
6. Cicconi L., Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Ann Oncol.*, 2016, vol. 27, pp. 1474-1481.
7. Dore M. G., Devesa S. S., Curtis E. R., Linet S. M. & Morton M. L. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*, 2012, vol. 119, pp. 34-43.
8. Fenaux P., Le Deley MC., Castaigne S., Archimbaud E., Chomienne C., Link H., Guerci A., Duarte M., Daniel MT., Bowen D. et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*, 1993, vol. 82, pp. 3241-3249.
9. Grignani F., Fagioli M., Alcalay M., Longo L., Pandolfi PP., Donti E., Biondi A., Lo Coco F., Grignani F., Pelicci PG. Acute promyelocytic leukemia: from genetics to treatment. *Blood*, 1994, vol. 83, pp. 10-25.
10. Grimwade D., Biondi A., Mozziconacci MJ., Hagemeijer A., Berger R., Neat M., Howe K., Dastugue N., Jansen J., Radford-Weiss I., Lo Coco F., Lessard M., Hernandez JM., Delabesse E., Head D., Liso V., Sainty D., Flandrin G., Solomon E., Birg F., Lafage-Pochitaloff M. Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, Groupe de Français d'Hématologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies". *Blood*, 2000, vol. 96, pp. 1297-308.
11. Hou J., Wang S., Zhang Y., Fan D., Li H., Yang Y., Ge F., Hou W., Fu J., Wang P., Zhao H., Sun J., Yang K., Zhou J., Li X. Causes and prognostic factors for early death

- in patients with acute promyelocytic leukemia treated with single-agent arsenic trioxide. *Ann Hematol.*, 2017, vol. 96, pp. 2005-2013.
12. *Larson R., & Gurbuxani S., (2021).* Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of acute promyelocytic leukemia in adults. In A. Rosmarin (Ed.), *UptoDate*
 13. *Larson RA., Kondo K., Vardiman JW., Butler AE., Golomb HM., Rowley JD.* Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *Am J Med.*, 1984, vol. 76, pp. 827-841.
 14. *Lo-Coco F., Cicconi L. & Voso T. M.* Progress and criticalities in the management of acute promyelocytic leukemia. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, pp. 99221-99222.
 15. *Mantha S., Tallman MS., Soff GA.* What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol.*, 2016, vol. 2, pp. 121-126.
 16. *McKenna RW., Parkin J., Bloomfield CD., Sundberg RD., Brunning RD.* Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol.*, 1982, vol. 50, pp. 201-214.
 17. *Melnick A., Licht JD.* Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1999, vol. 93, pp. 3167-215.
 18. *Montesinos P., Rayón C., Vellenga E., Brunet S., González J., González M., Holowiecka A., Esteve J., Bergua J., González JD., Rivas C., Tormo M., Rubio V., Bueno J., Manso F., Milone G., de la Serna J., Pérez I., Pérez-Encinas M., Krsnik I., Ribera JM., Escoda L., Lowenberg B., Sanz MA; PETHEMA; HOVON Groups.* Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood*, 2011, vol. 117, pp. 1799-1805.
 19. *Pagnano K. B., Rego E. M., Rohr S., Chauffaille M., Jacomo R. H., Bittencourt R., Firmato A. B., Fagundes E. M., Melo R. A., & Bernardo W. (2014).* Guidelines on the diagnosis and treatment for acute promyelocytic leukemia: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project: Associação Médica Brasileira - 2013. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2014, vol. 36, pp. 71-92.
 20. *Park JH., Qiao B., Panageas KS., Schymura MJ., Jurcic JG., Rosenblat TL., Altman JK., Douer D., Rowe JM., Tallman MS.* Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*, vol. 118, pp. 1248-1254.
 21. *Rodeghiero F., Avvisati G., Castaman G., Barbui T., Mandelli F.* Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood*, 1990, vol. 75, pp. 2112-2117.
 22. *Sainty D., Liso V., Cantù-Rajoldi A., Head D., Mozziconacci MJ., Arnoulet C., Benattar L., Fenu S., Mancini M., Duchayne E., Mahon FX., Gutierrez N., Birg F., Biondi A., Grimwade D., Lafage-Pochitaloff M., Hagemeijer A., Flandrin G; Groupe Français d'Hématologie Cellulaire; Groupe Français de Cytogénétique Hématologique; UK Cancer Cytogenetics Group; BIOMED 1 European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies".* A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood*, 2000, vol. 96, pp. 1287-96.
 23. *Sanz MA., Grimwade D., Tallman MS., Lowenberg B., Fenaux P., Estey EH., Naoe T., Lengfelder E., Büchner T., Döhner H., Burnett AK., Lo-Coco F.* Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2009, vol. 113, pp. 1875-1891.
 24. *Shen ZX., Shi ZZ., Fang J., Gu BW., Li JM., Zhu YM., Shi JY., Zheng PZ., Yan H., Liu YF., Chen Y., Shen Y., Wu W., Tang W., Waxman S., De Thé H., Wang ZY., Chen SJ., Chen Z.* All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004, vol. 101, pp. 5328-5335.

-
25. Shigeno K., Naito K., Sahara N., Kobayashi M., Nakamura S., Fujisawa S., Shinjo K., Takeshita A., Ohno R., Ohnishi K. 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, vol. 82, pp. 224-229.
 26. Tallman MS., Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 2009, vol. 114, pp. 5126-5135.
 27. Tallman MS., Andersen JW., Schiffer CA., Appelbaum FR., Feusner JH., Woods WG., Ogden A., Weinstein H., Shepherd L., Willman C., Bloomfield CD., Rowe JM., Wiernik PH. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*, 2002, vol. 100, pp. 4298-4302.
 28. Tallman MS., Kwaan HC. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1992, vol. 79, pp. 543-553.
 29. Testa U., Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients. *Ann Hematol.*, 2016, vol. 95, pp. 673-680.
 30. Vickers M., Jackson G. & Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia*, 2000, vol. 14, pp. 722-726.
 31. Warrell RP Jr, de Thé H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.*, 1993, vol. 329, pp. 177-189.
 32. Xu F., Wang C., Yin C., et al. Analysis of early death in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients. *Medicine (Baltimore)*, 2017, vol. 96, pp. 9324.
 33. Yamamoto F.J. & Goodman T.M. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control.*, 2008, vol. 19, pp. 379-390.
 34. Zhao H., Zhao Y., Zhang Y., Hou J., Yang H., Cao F., Yang Y., Hou W., Sun J., Jin B., Fu J., Li H., Wang P., Ge F., Zhou J. Difference in causes and prognostic factors of early death between cohorts with de novo and relapsed acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.*, 2018, vol. 97, pp. 409-416.