

AKUT MYELOİD LÖSEMİ (APL DIŐI AML) TANI VE TEDAVİ KLAVUZU

Tanı:

- Kemik iliğinde 500 çekirdekli hücre sayılması önerilir
- Akut lösemi tanısının konulabilmesi için kemik iliğinde blast oranının \geq %20 olması gerekmektedir {t(8;21), inv(16) veya t(16;16) ve bazı eritrolösemi olguları hariç}

AML tanısı ile başvuran olguda yapılması gereken işlemler

- Tam kan sayımı
- Periferik yayma
- Kemik iliği aspirasyonu
- Kemik iliği biyopsisi (aspirasyon ile partikül-hücre çekilememesi durumunda)
- İmmüfenotipleme
- Sitogenetik (zorunludur)
- C-KIT, FLT3-ITD, NPM, CEBPA mutasyonları bir grup hastada prognozu belirlemede önemlidir (kategori 2A) ve terapötik yaklaşıma yol gösterebilir (kategori 2B),
- Biyokimyasal testler, koagülasyon testleri, idrar analizi
- Gebelik testi
- Hepatit A, B, C; HIV, CMV
- PA AC grafi
- EKG
- Ekokardiyografi (endikasyon durumunda)
- HLA doku tiplendirmesi
- Lomber ponksiyon (nörolojik bulguları olan olgularda)

Tablo 1. AML sitogenetik risk değerlendirmesi

<ul style="list-style-type: none">• İyi risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ inv (16) veya t(16;16)○ t(8:21)○ t(15;17)○ Normal sitogenetikli olgularda FLT3 yokluğunda NPM1 mutasyonu veya CEBPA mutasyonu olan olgular
<ul style="list-style-type: none">• Orta risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ Normal sitogenetik○ +8○ t(9;11)○ diğer tanımlanamayanlar○ inv (16) veya t(16;16), t (8:21) olup c-KIT mutasyonu olanlar○ Normal sitogenetik olup NPM1 yokluğunda FLT3-ITD mutasyonu olması (bazı klavuzlarda kötü risk grubunda yer almaktadır.)
<ul style="list-style-type: none">• Kötü risk grubu<ul style="list-style-type: none">○ Kompleks (\geq 3 anormal klon olması)○ -5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, non t(9;11), inv(3), t(3;3), t(6;9), t(9;22)

Altmış yaş altı (<60) hastalarda tedavi

Remisyon indüksiyon tedavisi (3+7) (kategori 1)

- ARA-C 100-200 mg/m²/gün (7 gün) devamlı infüzyon şeklinde olmalıdır (panelin önerisi 100 mg/m²/gün dozu)
- Daunorubicin dozu 60-90 mg/m²/gün (3 gün) olmalıdır (minimum doz 60 mg/m²) , veya idarubicin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya mitoxantrone 10-12 mg/m²/gün (3gün)
- Tedavi sırasında G-CSF rutin olarak önerilmez. Seçilmiş hastalarda kullanılabilir.
- İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon değerlendirmesi için kemik iliği aspirasyonu hemopoetik toparlanma olduğunda yapılmalı ve indüksiyon tedavisi başlangıcından sonra 30 günü geçmemelidir
- Erken ara değerlendirme isteyen merkezlerde 14-17. günlerde yapılabilir.
- İndüksiyon tedavisi sırasında G-CSF kullanıldıysa kemik iliği değerlendirmesi ilaç kesildikten en az 7 gün sonra yapılmalıdır
- Remisyon değerlendirmesi için en az 200 (200-500) çekirdekli hücre sayılmalıdır

Tablo 2. AML için cevap değerlendirmesi

- Morfolojik lösemisiz durum
 - Partiküllü ve hücre içeriği iyi olan kemik iliği aspirasyonunda blast oranının <%5 olması
 - Auer cisimciği içeren blast olmaması
 - Ekstramedüller hastalık olmaması
- Kemik iliği aspirasyonu partikül ve hücre açısından yetersiz ise kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.
- Tam Cevap (TC)
 - Morfolojik TC
 - Mutlak nötrofil sayısının >1000/mm³ olması
 - Trombosit sayısının >100,000/mm³ olması
 - Eritrosit transfüzyon bağımsızlığı olması
 - Ekstramedüller hastalık bulgusu olmaması
 - İnkomplet cevap
 - Mutlak nötrofil sayısının <1000/mm³ veya trombosit sayısının <100000/mm³ olması haricinde diğer tüm tam remisyon kriterlerinin olması
- Tedavi ile tam cevap sağlanamayan hastalar dirençli olarak kabul edilir.
- Nüks hastalık
 - Tam cevap sonrası periferik kanda tekrar lösemik hücre görülmesi veya kemik iliği aspirasyonunda blast oranının tekrar %5'in üzerine çıkması

TAM CEVAP SONRASI TEDAVİ

İyi risk sitogenetik grubu:

- Yüksek doz ARA-C 3 g/m² 12 saatte bir (3 saatte infüzyon) 1,3,5. günler (HiDAC) 3-4 siklus uygulanır (kategori 1)
- Bu grupta oto ve allojeneik kök hücre naklinin ilk basamak tedavide HiDAC'a üstünlüğü yoktur.

Orta risk sitogenetik grubu:

- Transplantasyon riski düşük-orta olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojeneik kök hücre nakli veya
- Hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus HiDAC sonrası otolog kök hücre transplantasyonu veya
- HiDAC 3-4 siklus uygulanır.

Kötü risk sitogenetik grubu:

- Allojeneik kök hücre nakli (Tam uyumlu akraba verici veya alternatif donör) veya
- Transplantasyon şansı yoksa klinik araştırma protokolleri veya
- 1-2 siklus HiDAC sonrası otolog kemik iliği nakli uygulanır.

Altmış yaş ve üstü (≥60) AML'de tedavi

- ≥60 yaş AML'li hastalar için tedavi seçiminde sadece kronolojik yaşın kullanılmasından ziyade hastanın performans durumu, klinik özellikleri, sitogenetik risk grubu ve komorbid hastalıkları dikkate alınmalıdır. Ciddi komorbidite durumunda sadece destek tedavisi önerilir. Diğer olgular için:

60-75 yaş arası hastalar

- Standard doz (100-200mg/m²/gün) ARA-C (7 gün) sürekli infüzyon + idarubicin 12mg/m²/gün 3 gün veya daunorubicin 45-60mg/m²/gün 3 gün (60-65 yaş grubunda daunorubicin 90 mg/m²/gün dozu tercih edilebilir) veya
- Düşük yoğunluklu tedavi; s.c. cytarabin, 5-azacytidine** (Kategori 2B), decitabine** (Kategori 2B) veya
- Orta yoğunluklu tedavi; Clofarabin* (Kategori 2B) veya
- Çalışma protokolü varsa hasta çalışma protokolüne yönlendirilir.
- Kötü sitogenetik risk grubunda olan hastalar, varsa çalışma protokollerine alınır ya da destek tedavisi verilir.
- **Azacytidine Türkiye'de mevcut endikasyonda kullanılamamaktadır, **decitabine Türkiye'de bulunmamaktadır

75 yaş üstü hastalar

- Düşük yoğunluklu tedavi (s.c. cytarabin, 5-azacytidine (kategori 2B), decitabine (kategori 2B)
veya
- Destek tedavisi (Hydroxyurea ve transfüzyon desteği)
veya
- Standart tedavi 3+7 (Ciddi komorbiditesi olmayan olgularda uygulanabilir).

60 yaş üstü hastalarda remisyon sonrası tedavi

- Standard doz cytarabin 5-7 gün ± antrasiklin (idarubicin veya daunorubicin) 1-2 kür
veya
- İyi risk hastalarda cytarabin 1-1,5gr/m²/gün 4-6 doz 1-2 kür
veya
- Azaltılmış dozda hazırlama rejimi ile allojeneik kök hücre nakli
veya
- Düşük yoğunluklu tedavilere (4-6 haftada bir) devam edilir.

Tedavi sonrası izlem

- Tam kan sayımı ilk 2 yıl 1-3 ayda bir, daha sonra 5. yıla kadar 3-6 ayda bir yapılır.
- Periferik yayma anormal olduğunda veya sitopeni geliştiğinde kemik iliği aspirasyon kontrolü yapılır.

Nüks AML'de tedavi

<60 yaş olgularda erken nüks (<12 ay) durumunda tedavi

- Kurtarma tedavisi (yüksek doz ARA-C + antrasiklin±etoposid, fludarabin+ARA-C+idarubicin) ± G-CSF ve ardından kök hücre nakli yapılır
veya
- Devam eden bir klinik çalışma protokolüne alınır.

<60 yaş olgularda geç nüks (>12 ay) durumunda tedavi

- Kurtarma tedavisi ve ardından kök hücre nakli yapılır
veya
- İlk başarılı indüksiyon rejimi tekrar verilir
veya
- Devam eden bir klinik çalışma protokolüne alınır.

≥ 60 yaş olgularda erken nüks (<12 ay) durumunda tedavi

- Devam eden bir klinik çalışma protokolüne alınır
veya
- destek tedavisi verilir
veya
- gemtuzumab ozogamisın verilir
veya
- Kurtarma tedavisi ve ardından allojeneik kök hücre nakli (düşük yoğunluklu) yapılabilir.

≥ 60 yaş olgularda geç nüks (>12 ay) durumunda tedavi

- Klinik çalışma
veya
- İlk başarılı indüksiyon rejimi tekrar edilebilir
veya
- Gemtuzumab ozogamisın
Veya
- Kurtarma tedavisi ve ardından allojeneik kök hücre nakli (düşük yoğunluklu)
yapılabilir
veya
- Destek tedavisi verilir.

Dirençli AML olgularında tedavi

- Kurtarma tedavisi sonrası allojeneik kök hücre nakli uygulanır .

İzlem ve Destek Tedavisi

- Büyüme faktörleri rutin olarak önerilmez. Seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Yaşlı hastalarda kemoterapi bittikten sonra başlanabilir. G-CSF veya GM-CSF alan hastalarda kemik iliğinde yanlış değerlendirmelere sebep olabileceğinden kemik iliği aspirasyonu bu büyüme faktörleri kesildikten en erken 7 gün sonra yapılmalıdır.
- Antibiyotik seçimi, genel kurallara uyulması koşulu ile kliniklerin üreme paterni ve direnç durumuna göre yapılabilir.
- Kan ürünleri
 - Transfüzyonlarda lökositten arındırılmış ürünler kullanılmalı.
 - Eritrosit ve trombosit süspansiyonları mutlaka ışınlanmalıdır.
 - Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik değer 8gr/dl olmakla beraber kliniğin insiyatifi ve anemi semptomları da dikkate alınmalıdır.
 - Trombosit süspansiyonu transfüzyonu için eşik değer $\leq 10,000/\text{mm}^3$ olmakla birlikte, ateşli hastalarda bu değer $\leq 15,000/\text{mm}^3$ olabilir.
 - Kök hücre transplantasyon adaylarında CMV taraması yapılmalıdır.
- Tümör liziz profilaksisi için hidrasyon ve yeterli diürez yanında allopurinol verilmelidir.
- Yüksek doz cytarabine alan hastalara steroid içeren göz damlaları günde 4 kez verilmeli ve cytarabine son dozundan 24 saat sonrasına kadar devam edilmelidir.
- Yüksek doz cytarabine alan hastalarda serebellar toksisite riski vardır. Bu nedenle yüksek doz cytarabine alan hastalarda ayrıntılı nörolojik değerlendirme (özellikle serebellar testler) her cytarabine dozundan önce yapılmalıdır.
 - Serebellar toksisite gelişen vakalarda cytarabine kesilmeli ve sonraki tedavilerde de tekrar yüksek doz cytarabine denenmemelidir.

Kaynaklar

1. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:396-405.
2. Grimwade D, Hills RK. Independent prognostic factors for AML outcome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:385-95.
3. Döhner H, et al. European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115:453-74.
4. Hamadani M, Awan FT. Remission induction, consolidation and novel agents in development for adults with acute myeloid leukaemia. *Hematol Oncol*. 2010;28:3-12.
5. Klepin HD, Balducci L. Acute myelogenous leukemia in older adults. *Oncologist*. 2009;14:222-32.
6. Cheson BD, et al. International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:4642-9.
7. Berman E, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1991;77:1666-74.
8. Wiernik PH, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79:313-9
9. Rowe JM, et al. Eastern Cooperative Oncology. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004;103:479-85.
10. Mayer RJ et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994;331:896-903.
11. Byrd JC, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol*. 1999;17:3767-75
12. Byrd JC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol*. 2004;22:1087-94.
13. Cornelissen JJ, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007;109: 3658-66.

14. Yanada M, et al. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005;103:1652-8.

15. Basara N, et al. East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO). Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia*. 2009;23:635-40.

16. Farag SS, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*. 2006 Jul 1;108(1):63-73.

17. Wheatley K, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) as supportive care after induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a study of the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol*. 2009;146:54-63.

APL TEDAVİ KILAVUZU

Genel Öneriler:

APL şüphesi varsa tedaviye gecikmeksizin başlanması önerilir.

ATRA tedavisi 45mg/m²/gün (dozu ikiye bölerek) başlanır.

Lökosit sayısı $\geq 10.000/\text{mm}^3$ ise yüksek risk, lökosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $< 40.000/\text{mm}^3$ ise orta risk ve lökosit sayısı $< 10.000/\text{mm}^3$ ve trombosit sayısı $\geq 40.000/\text{mm}^3$ ise düşük risk olarak kabul edilmektedir.

Antrasiklinlerin kullanılmadığı olgularda ATRA'ya ATO (0.15mg/kg) ilavesi önerilir.

ATRA sendromu göz ardı edilmemelidir.

Tam remisyon değerlendirilmesi diğer AML alt tiplerinden farklıdır: değerlendirme 50 günden önce yapılmamalıdır.

Yüksek Riskli Hastalarda Tedavi

A. İndüksiyon

1. ATRA 45mg/m² +daunorubisin 60mg/m² x3gün + sitarabin 200mg/m² 7 gün devamlı infüzyon veya

2. ATRA 45mg/m²+ idarubisin 12mg/m² 2,4,6,8. günler kullanılabilir.

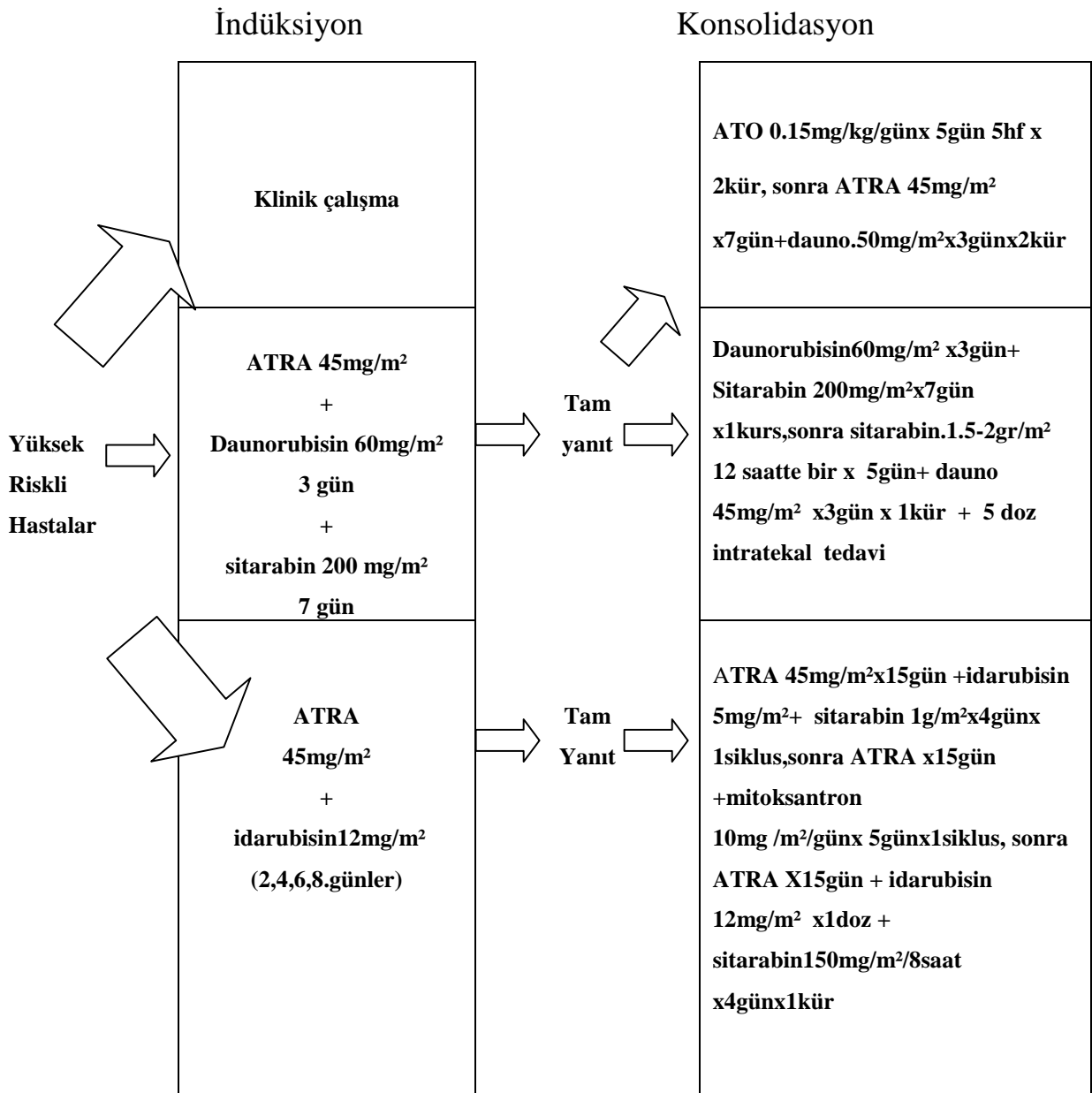
* Antrasiklinin, tedavinin ilk günü ATRA dan birkaç saat sonra ATRA sendromunu engellemek için başlanması önerilir.

B. Konsolidasyon

1. Daunorubisin $60\text{mg}/\text{m}^2$ x 3gün+ sitarabin $200\text{mg}/\text{m}^2$ x 7gün x1kür, sonra sitarabin $1.5-2\text{gr}/\text{m}^2$ 12 saatte bir x 5gün+ daunorubisin $45\text{mg}/\text{m}^2$ x 3gün x1kür ve 5 doz intratekal tedavi veya

ATO $0.15\text{mg}/\text{kg}/\text{gün}$ x 5gün 5hf x 2kür, sonra ATRA $45\text{mg}/\text{m}^2$ x 7gün+ daunorubisin $50\text{mg}/\text{m}^2$ x 3gün x 2kür

2. ATRA $45\text{mg}/\text{m}^2$ x 15gün+ idarubisin $5\text{mg}/\text{m}^2$ + sitarabin $1\text{g}/\text{m}^2$ x 4gün x 1siklus, sonra ATRA x 15gün + mitoksantron $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{gün}$ x 5gün x 1siklus, sonra ATRA X 15gün + idarubisin $12\text{mg}/\text{m}^2$ x 1doz + sitarabin $150\text{mg}/\text{m}^2/8\text{saat}$ x 4gün x 1kür önerilir.



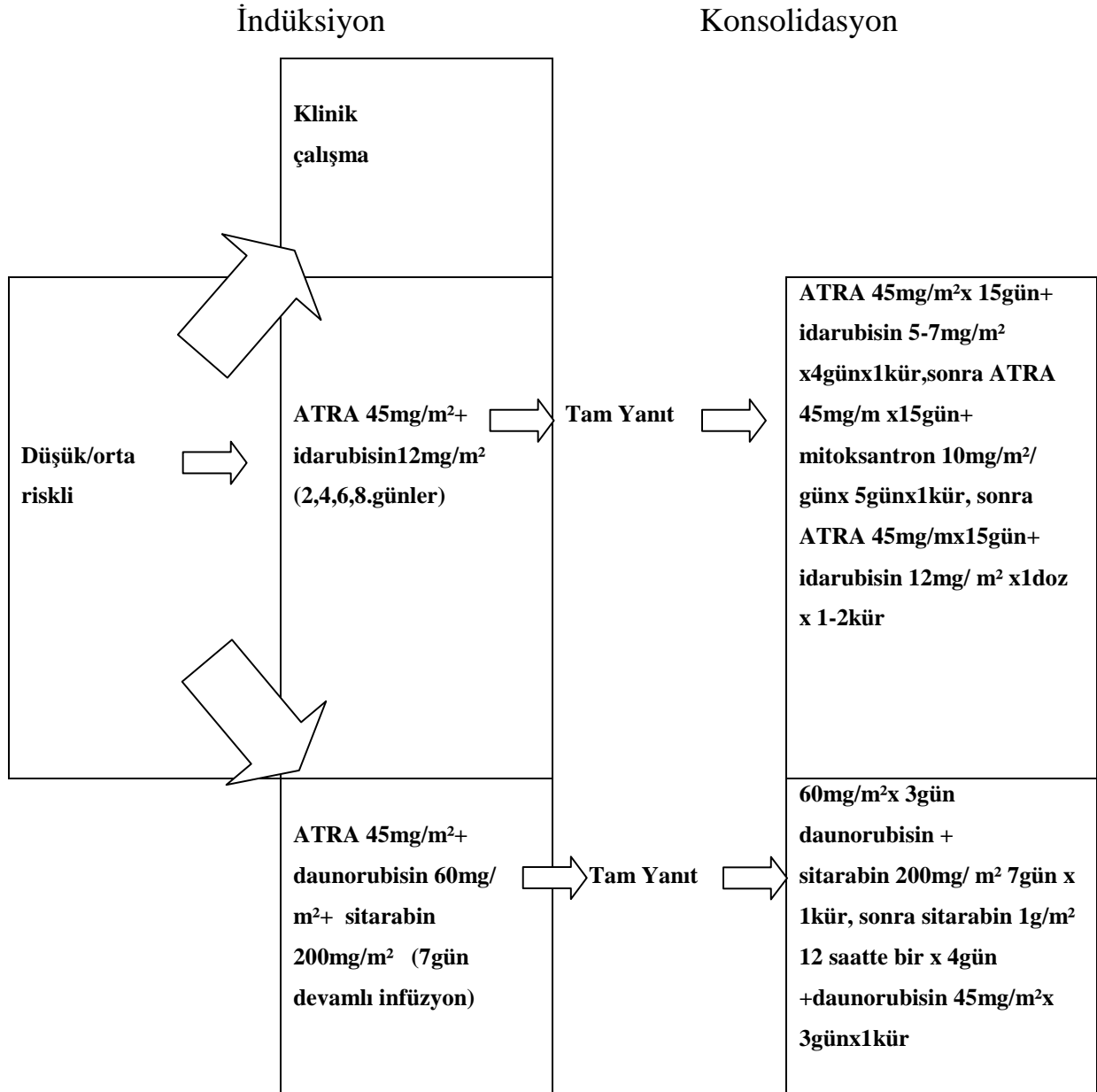
Düşük/orta Riskli Grupta Tedavi

A. İndüksiyon

1. ATRA 45mg/m² + idarubisin 12mg/m² 2,4,6,8. günler kullanılabilir.
2. ATRA 45mg/m² +daunorubisin 60mg/m² + sitarabin 200mg/m² 7 gün devamlı infüzyon veya

B. Konsolidasyon

1. ATRA 45mg/m² x15gün+ idarubisin 5-7mg/ m²x4günx1kür, sonra ATRA x15gün + mitoksantron 10mg/m²/günx 5gün x1kür, sonra ATRA x15gün+ idarubisin 12mg/ m²x1dozx 1-2kür veya
2. Daunorubisin 60mg/m²x3gün+ sitarabin 200mg/m²x7günx1siklus, sonra sitarabin 1gr/m² 12 saatte bir x4gün+daunorubisin 45mg/m²x 3gün x1kür verilmesi önerilir.



Tedavi (Antrasiklin kullanılmayan olgularda)

İndüksiyon	konsolidasyon
Antrasiklinleri → ATRA 45mg/m ² → kullanamaz ATO 0.15mg/kg (kemik iliği rem. kadar)	tam → ATRA 45mg/m ² yanıt po 2 eşit dozda x2 hafta her 4 haftada bir 7kür+ ATO 0.15mg/kg iv gün 5gün/hafta 4 hafta boyunca 8 haftada bir
	toplam 4 kür

İdame ve İzlem

Konsolidasyon sonrası remisyon değerlendirilmesinde PCR negatif ise 1-2 yıl ATRA ± 6 merkaptopurin+ metotreksat ile idame önerilir. İlk iki yıl her 3 ayda bir PCR ile monitorizasyon yapılmalı PCR negatif ise izleme devam edilmelidir. PCR pozitif saptanırsa 4 hafta içinde kemik iliğinden PCR sonucu teyit edilmeli negatif ise izleme devam edilmesi, pozitif ise ilk nüks olarak kabul edilmesi ve nüks tedavisine geçilmesi önerilir.

Konsolidasyon sonrası remisyon değerlendirilmesinde PCR pozitif ise 4 hafta içinde kemik iliğinden PCR sonucu teyit edilmeli negatif ise izleme devam edilip pozitif ise ilk nüks olarak kabul edilmeli ve nüks tedavisine geçilmelidir.

Nüks Tedavisi

İlk nükste ATO ve /veya ATRA verilmeli yanıt yoksa gemtuzumab ozogamisin yine yanıtızsızlık durumunda klinik çalışma veya HLA uyumlu kardeş veya alternatif donör ile transplantasyon önerilir.

İlk nükste ATO ve /veya ATRA verilmeli yanıt varsa SSS profilaksisi göz ardı edilmemelidir. Bu grupta PCR negatif saptanırsa transplant adayı ise otolog transplantasyon, transplant adayı değilse ATO ile 6 kürlük konsolidasyon önerilir. Sözü geçen grupta PCR pozitif saptanırsa transplant adayı ise HLA uyumlu kardeş veya alternatif donör ile transplantasyon önerilir. Transplant adayı değilse klinik çalışma veya gemtuzumab ozogamisin önerilir.

Destek Tedavisi

1. Klinik olarak aşikar kanama veya koagülopati varsa trombosit sayısı $\geq 50000/\text{mm}^3$ ve fibrinojen $> 150\text{mg}/\text{dl}$ olacak şekilde trombosit, kriyopresipitat ve TDP replasmanı önerilir. Günlük kanama ve koagülopati takibi yapılmalıdır.
2. APL diferansiyasyon sendromu şüphesi varsa (ateş, nefes darlığı, hipoksemi, plevral veya perikardiyal effüzyon) sıvı yüklenmesi ve pulmoner durum açısından değerlendirilmelidir. Hipoksi, pulmoner infiltrat, perikardiyal veya plevral effüzyon varsa $2 \times 10\text{mg}$ deksametazon 3-5 gün verilip 2 haftada azaltılarak kesilmesi önerilir. Hipoksi düzelene kadar ATRA tedavisine ara verilebilir.
3. ATO monitorizasyonu:
Tedaviye başlamadan önce EKG'de QTc aralığı değerlendirilmesi, serum elektrolitleri (Ca, K, Mg) ve kreatinin düzeylerine bakılmalıdır. Tedavi esnasında ise $\text{K} > 4\text{mEq}/\text{dl}$, $\text{Mg} > 1.8\text{mg}/\text{dl}$ olarak tutulmalı QTc aralığı > 500 milisaniye olan hastalar tekrar değerlendirilmelidir.
4. Myeloid büyüme faktörleri kullanılmamalıdır.
5. ATRA tedavisinden sonra nüks eden APL veya hiperlökositoz gelişenler SSS hastalığı açısından yüksek riskli hastalar olarak kabul edilip profilaktik intratekal tedavi önerilir.

Kaynaklar:

1. NCCN Practice Guidelines in Oncology –v.2.2010 Acute Myeloid Leukemia
2. Ravandi F, Estey E, Jones D, Faderl S, O'Brien S, Fiorentino J, Pierce S, Blamble D, Estrov Z, Wierda W, Ferrajoli A, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Cortes J, Kantarjian H. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. J Clin Oncol. 2009 ;27(4):504-510.
3. 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;100(13):4298-4302.

4. Adès L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, Vellenga E, Guerci A, Pigneux A, Huguet F, Rayon C, Stoppa AM, de la Serna J, Cahn JY, Meyer-Monard S, Pabst T, Thomas X, de Botton S, Parody R, Bergua J, Lamy T, Vekhoff A, Negri S, Ifrah N, Dombret H, Ferrant A, Bron D, Degos L, Fenaux P. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111(3):1078-1084.

5. 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. 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 Apr 14. [Epub ahead of print]

6. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, Daniel MT, Cassinat B, Delarue R, Taksin AL, Réa D, Buzyn A, Tibi A, Lebbé G, Cimerman P, Chomienne C, Fermand JP, de Thé H, Degos L, Hermine O, Dombret H. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 15; 21: 2326-2334.