

ERICO STRAPASSON

**O USO DO ÁCIDO ALL-TRANS RETINÓICO COMO AGENTE INDUTOR DE
REMISSÃO EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
PROMIELOCÍTICA AGUDA**

ESTUDO EM 34 PACIENTES

Dissertação apresentada para conclusão do curso
de Mestrado em Medicina Interna, do
Departamento de Clínica Médica do Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Paraná.

Orientador: Prof. Dr Ricardo Pasquini.

Curitiba
1996

Dedico aos meus pais:

Natal e Rosmari,

e à minha esposa:

Ana Cristina.

AGRADECIMENTOS:

A todos que de maneira direta ou indireta contribuíram, através da Associação Alírio Pfiffer, para viabilizar a reforma do ambulatório de Hematologia e assim, propiciaram um melhor atendimento aos pacientes.

Ao Professor Dr Ricardo Pasquini, que acredita e luta para que a instituição pública possa oferecer a todos, indistintamente de condição social, econômica e cultural, atendimento digno e humanitário.

Aos Professores Dr. Carlos Roberto de Medeiros e Dra. Mariester Malvezzi, cujos ensinamentos foram fundamentais em minha formação profissional.

Ao Professor Dr Reginaldo José Andrade pela orientação na análise dos dados.

LISTA DE FIGURAS

1	Translocação entre os braços longos dos cromossomos 15 e 17.....	7
2	Regiões do receptor do ácido retinóico (RAR)	8
3	Pontos de quebra do ácido retinóico (RAR)	9
4	Esquema dos três possíveis genes formados a partir do ponto de quebra do gene PML	10
5	Fórmula estrutural do ácido all-trans retinóico (AATR)	13
6	Metabolismo do AATR e do ácido cis-retinóico	14
7	Esquema dos mecanismos potenciais de ação do AATR na correção da coagulopatia.....	17
8	Tratamento de consolidação e situação atual dos pacientes após o uso do AATR.....	34
9	Curva de sobrevida dos pacientes tratados com AATR.....	37

LISTA DE TABELAS

1	Avaliação de Doença Residual Mínima (DRM) em pacientes com diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LMA M3) após quimioterapia ou transplante de medula óssea (TMO)	21
2	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes ao diagnóstico.....	29
3	Causa de morte precoce.....	36
4	Utilização de hemocomponentes.....	39
5	Variáveis analisadas para o desenvolvimento de Síndrome Retinóide (SR).....	41
6	Efeitos colaterais do ácido all- trans retinóide (AATR)	42
7	Complicações do tratamento com AATR.....	42
8	Resposta a reindução de remissão com AATR.....	43

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	01
1.2 LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LMA M3)	02
1.2.3 Epidemiologia.....	02
1.2.4 Apresentação clínica e coagulopatia.....	03
1.2.5 Morfologia e imunofenotipagem.....	04
1.2.6 Citogenética e leucemogênese.....	06
1.2.7 Tratamento.....	11
1.3 ÁCIDO ALL-TRANS RETINÓICO (AATR)	12
1.3.4 Farmacocinética.....	12
1.3.5 Ação do AATR na correção da coagulopatia.....	16
1.3.6 Tratamento da LMA M3 com AATR.....	18
1.3.7 Avaliação de doença residual mínima (DRM).....	20
1.3.8 Efeitos colaterais do tratamento.....	21
1.3.9 Resistência ao AATR.....	24
2. OBJETIVOS	26
3. MATERIAL E MÉTODOS	27
3.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES AO DIAGNÓSTICO INICIAL	27
3.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL E DE MEDULA ÓSSEA	30
3.3 TRATAMENTO	31
3.3.1 AATR, hemocomponentes e tratamento das complicações.....	31
3.3.2 Critérios para a interrupção do tratamento.....	32
3.3.3 Tratamento pós remissão completa com AATR.....	32
3.3.4 Análise estatística.....	35

4.RESULTADOS.....	35
4.1 ANÁLISE DE REMISSÃO E SOBREVIDA.....	35
4.2 CORREÇÃO DA COAGULOPATIA.....	38
4.3 AVALIAÇÃO DA LEUCOMETRIA.....	38
4.4 USO DE HEMOCOMPONENTES,ANTIBIÓTICOS E TEMPO DE INTERNAMENTO.....	39
4.5 EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES.....	40
4.6 USO DO AATR NA RECIDIVA.....	43
5.DISSCUSSÃO.....	44
6.CONCLUSÕES.....	51
7.GLOSSÁRIO.....	52
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

A leucemia promielocítica aguda (LMA M3) possui características morfológicas, clínicas e citogenética que a tornam peculiar entre as leucemias mielóides agudas.

Hillestad descreveu pela primeira vez a LMA M3 em 1957 (1). Este autor relatou os casos de três pacientes com leucemia aguda fatal que apresentavam promielócitos anormais e coagulopatia grave .Galton e colaboradores (cols) descreveram a forma hipogranular da leucemia promielocítica em 1975 e Golomb e cols (2) demonstraram, em 1976 a presença de uma deleção parcial do braço longo do cromossomo 17 em dois pacientes com LMA M3. A translocação entre os cromossomos 15 e 17 foi caracterizada como uma alteração cromossômica consistente neste subtipo de leucemia mielóide aguda (LMA), por Janet Rowley em 1977(3).

A coagulopatia associada a LMA M3, descrita inicialmente por vários autores (4,5,6), é a principal causa de mortalidade precoce em pacientes tratados com quimioterapia de indução.

Huang e cols (7) publicaram, em 1988 um trabalho sobre a utilização do ácido all-trans retinóico como agente indutor de remissão em pacientes portadores de LMA M3 . Os bons resultados deste trabalho com a correção da coagulopatia em poucos dias e a remissão completa de 23 dos 24 pacientes, fizeram com que vários grupos repetissem a experiência.

O ácido all-trans retinóico (AATR) foi utilizado pela primeira vez em um paciente com diagnóstico de LMA M3 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPr), em 1992. Houve correção da coagulopatia no terceiro dia de tratamento e o paciente obteve remissão completa. Após esta experiência, com o objetivo de uniformizar o tratamento, foi escrito um protocolo para o uso do AATR como agente capaz de induzir remissão em pacientes com LMA M3 admitidos no HC UFPr e no Hospital Nossa Senhora das Graças.

Neste período tivemos a oportunidade de tratar 34 pacientes com diagnóstico de LMA M3 e este trabalho visa detalhar os resultados obtidos.

1.2 LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

1.2.1 Epidemiologia

A LMA M3 representa 5-15% de todas as LMA em adultos(8). A doença é mais freqüente ao redor de 30 a 35 anos , uma mediana de idade menor a encontrada em outros subtipos de leucemia mielóide aguda (9). A forma variante é menos frequente sendo cerca de 20% das LMA M3 (10,11).

A incidência em crianças é de 4-7% (12,13) sendo raros casos descritos da forma variante (14,15), porém nos negros e em certas regiões como a Venezuela, a incidência tanto da forma hipergranular e da variante são semelhantes à do adulto (16-19).

1.2.2 Apresentação clínica e coagulopatia

A característica clínica mais importante da LMA M3 é a coagulopatia, causando hemorragia na maioria dos pacientes ao diagnóstico, enquanto os fenômenos trombóticos raramente ocorrem (20-22). O sistema nervoso central (SNC) é local freqüente de hemorragia, e é a causa de morte em 10-30% dos pacientes tratados com quimioterapia ao diagnóstico (23,24).

Aproximadamente 30% dos pacientes se apresenta com febre ao diagnóstico, sem foco infeccioso definido. Hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenomegalia são menos freqüentes quando comparadas a outros subtipos de leucemia mielóide aguda. É raro encontrar-se infiltração cutânea ou de SNC por blastos (25).

A observação de que a coagulação intravascular disseminada (CIVD) era a principal causa da coagulopatia na LMA M3 fez com que vários autores, nas décadas de 70 e 80, sugerissem o emprego da heparina, porém estes dados não foram comprovados em nenhum estudo prospectivo (26-30).

A CIVD é induzida pelo fator tissular (FT) (31,32), que é liberado diretamente pelos blastos ou tem sua expressão aumentada nas células endoteliais pela ação de interleucinas como a interleucina I (IL I), fator de necrose tumoral (FNT) e o fator de permeabilidade vascular (FPV) (33-36). Especula-se o papel de outras substâncias procoagulantes liberadas pelos blastos ("CP- Cancer Procoagulante") na gênese da CIVD (37).

Os blastos também liberam substâncias com atividade proteolítica como o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), ativador do plasminogênio tipo uroquinase (u-PA), além de proteases, elastase e catepsina G(38-41). Estas proteases clivam o inibidor do ativador do plasminogênio tipos I e II (IAP-I, IAP-II), a anti-trombina III (ATIII), o inibidor alfa-2 da plasmina (IPa2), fatores XII e VII além do fator de von Willebrand. Estes mecanismos levam à tendência de hemorragia ou trombose que caracterizam a leucemia promielocítica aguda.

A anexina VIII, proteína com função de inibir a ativação da protrombina pelo fator X a. (42), está aumentada na LMA M3. Além da atividade anticoagulante da anexina VIII, especula-se sua participação na proliferação e diferenciação celular (43,44).

Concluindo, acredita-se que o principal mecanismo da diátese hemorrágica na LMA M3 seja a fibrinólise mediada por ativadores do plasminogênio liberados pelos blastos, entretanto também ocorre a participação do FT no desencadeamento da CIVD e de proteases que clivam diversos fatores da coagulação.

1.2.3 Morfologia e Imunofenotipagem

Ambas as formas, hipergranular e variante têm características morfológicas típicas (45,46). Na forma hipergranular, os promielócitos anormais tem diâmetro que varia de 14 a 25 u, apresentam citoplasma hipergranular com múltiplos bastonetes de Auer (47,48). Blastos com mais de 10 bastonetes de Auer, designados como células em paliçada são encontrados em virtualmente todos os casos. Os grânulos são densos e se coram fortemente com mieloperoxidase e cloroacetato esterase. Também podem apresentar positividade com a coloração alfa-naftil acetato esterase (ANAE), interpretado por alguns autores (49,50) como indício

de diferenciação de linhagem mista, monocítica e granulocítica, embora a análise das isoenzimas não sugeriu diferenciação para linhagem monocítica (51). O núcleo geralmente é bilobado ou reniforme e contém vários nucléolos (52). A maioria dos pacientes tem menos de 3.000 leucócitos/ ul no sangue periférico ao diagnóstico (9,52,53).

A forma variante difere da forma hipergranular por apresentar menos grânulos não visíveis à microscopia óptica (9, 54-55). As células em paliçada também são encontradas virtualmente em todos os casos. O núcleo tem aspecto monocítico com dobra ou lobulação. Os blastos coram com mieloperoxidase e cloroacetato esterase, porém raramente coram com alfa-naftil acetato esterase (54). A mediana do número de leucócitos ao diagnóstico é maior na forma variante (83.000 leucócitos/ ul) (9).

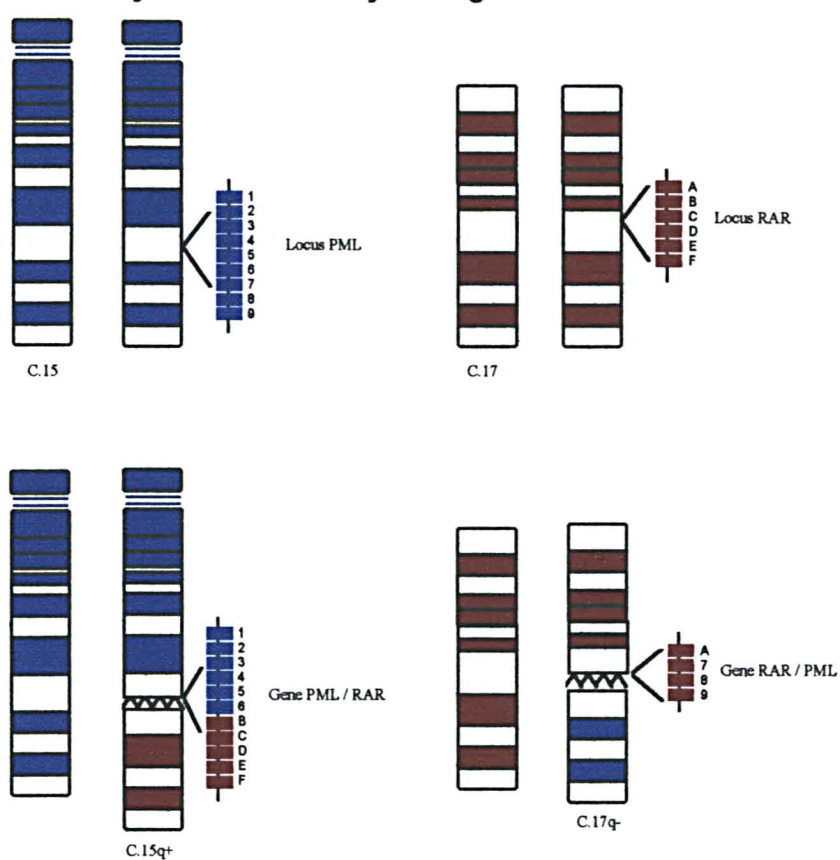
Os blastos das LMA M1 e M2 expressam em sua superfície CD 34, CD15, CD 13 e HLA DR. Já nos promielócitos há perda da expressão do HLA Dr e do CD 34. A baixa expressão ou ausência do HLA- DR e CD34 é o achado imunofenotípico mais característico da LMA M3 (17,19,56-58). O CD14 e CD 11b geralmente são negativos (58-59). Embora possa haver expressão de CD14 e CD11b, marcadores de linhagem monocítica, não há correlação com a expressão de esterases não específicas pelos blastos. A LMA M3 hipogranular geralmente expressa CD2 (58).

1.2.4 Citogenética e leucemogênese

As alterações cromossômicas, detectadas nas LMA, se tornaram fatores prognósticos independentes e de grande importância (60). Pacientes com LMA e cariótipo normal tem melhor prognóstico do que aqueles com alterações numéricas ou estruturais, porém os pacientes com $t(15;17)$, $t(8;21)$ e $inv\ 16$ tem prognóstico favorável (61).

A $t(15;17)(q22;q12-21)$, detectada em mais de 95% dos pacientes com LMA M3 (62,63), é a alteração citogenética mais específica encontrada em um subtipo de LMA. Foi observada em cultura de células hematopoéticas tanto em colônias granulocítica/macrofágica ("GM-CSF") quanto em colônias eritróides, demonstrando que a alteração citogenética ocorre em uma célula precursora pluripotente (64). Esta translocação, balanceada e recíproca, entre os braços longos dos cromossomos 15 e 17 envolve o gene do receptor nuclear alfa do ácido retinóico (RAR α), no cromossomo 17 (65) e o gene PML ("Promyelocytic Leukemia"), no cromossomo 15 (66,67). (figura 1) Análise com hibridização "in situ" de pacientes com diagnóstico de LMA M3 sem a $t(15;17)$ mostrou rearranjos nestes genes (68).

FIGURA 1 : Translocação entre os braços longos dos cromossomos 15 e 17.



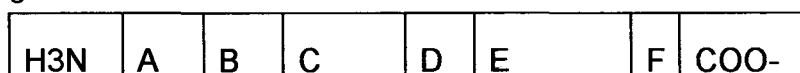
Translocação entre os braços longos dos cromossomos 15 e 17 envolvendo o gene PML no cromossomo 15 e o gene RAR no cromossomo 17. No cromossomo 15 há formação de um gene híbrido que codifica a formação da proteína PML - RAR .

Translocações variantes como a t(11,17) (70-71), t(5;17) (72), t(8;17) (73) ou translocações complexas envolvendo o braço curto do cromossomo 3 (74) são raras. Na t(11;17) o ponto de quebra está localizado no gene PLZF (“Promyelocytic Leukemia Zinc Finger”) que apresenta similaridades estruturais com o gene PML (71).

O receptor alfa do ácido retinóico pertence à superfamília dos receptores hormonais esteróides, assim como os receptores dos hormônios tireoidianos e da vitamina D3 (75,76). Outros membros da família do receptor do ácido retinóico são os receptores X do ácido retinóico (RXR) (77-79) nas suas formas alfa, beta e gama (81-83) cada qual com algum grau de especificidade tecidual. O RAR alfa tem expressão elevada em células hematopoéticas (81-83), e é o que tem menor afinidade para o ácido retinóico. O receptor beta tem expressão variável em diversos tecidos (85,86) e o receptor gama tem maior expressão na pele (84,85). Os receptores X do ácido retinóico interagem com RAR, receptores dos hormônios tireoidianos e receptor da vitamina D3 aumentando significativamente a ligação a sítios específicos do DNA (87-90). Os RXR não se ligam ao AATR e sim ao 9-cis RA (91,92).

O RAR alfa possui 6 regiões com propriedades bioquímicas diferentes.(figura 2)

FIGURA 2 : Regiões do RAR



As regiões A e B possuem função de ativação. A região C tem duas sequências de zinco que se ligam a regiões promotoras de genes responsivos ao ácido retinóico. A região D é importante na localização nuclear enquanto a região E tem a propriedade de se ligar ao AR. A região F forma dímeros com os RXR ou com o próprio RAR.

O ponto de quebra no gene que codifica o RAR (cromossomo 17) ocorre no segundo intron (93-95) em uma região de 200 kb(100) e pode ocorrer tanto na porção terminal 3' ou 5' sem diferença no quadro clínico e nas possíveis complicações relacionadas ao uso do AATR.

O gene PML, localizado no cromossomo 15 tem 9 exons e suas funções não são bem definidas. Acredita-se que o PML codifique um fator de transcrição, devido à homologia estrutural que apresenta com outras proteínas de funções conhecidas tais como fatores de transcrição e do oncogene *c-fos* (97,98).

A t(15;17) (q22;q12-21) pode levar à formação de 3 genes, dependendo do ponto de quebra no gene PML, o qual ocorre em 45% das vezes no intron 6 (bcr 1), 45% no intron 3 (bcr 3) e em 10% das vezes no exon 6 (bcr 2) (99). A incidência do bcr 3 é maior na forma hipogranular da LMA M3(100). Os dois pontos de quebra mais freqüentes, no intron ou exon 6 e no intron 3, levam à formação de um gene PML/RAR longo e curto , respectivamente.(figura 3) O significado clínico destes diversos pontos de quebra ainda não está esclarecido.

FIGURA 3: Pontos de quebra no gene PML

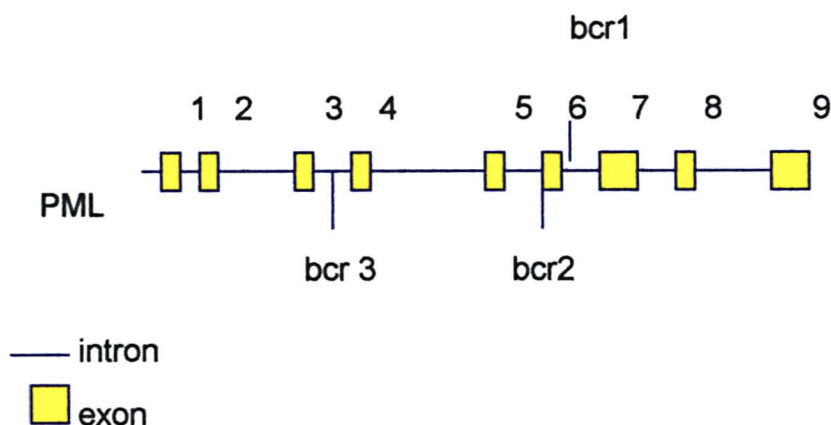
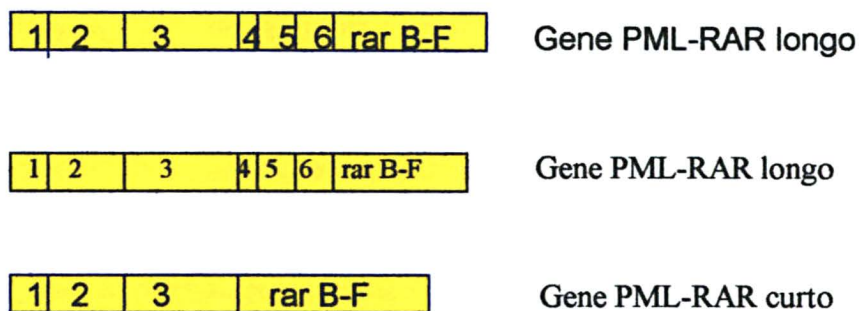


FIGURA 4: Esquema dos 3 possíveis genes formados a partir dos pontos de quebra no gene PML



As proteínas aberrantes codificadas a partir dos genes PML e PML/RARa são detectadas em 100% dos casos de LMA M3, enquanto a proteína do gene RARa/PML é expressa em 70-80% (100,101).

A proteína PML/RARa tem sítios estruturais importantes dos dois receptores. Do RAR possui os sítios de ligação ao DNA e ao ácido retinóico e do PML sítios ricos em prolina com função virtual de transcrição e sítios contendo cisteína

com função de ligação ao DNA. Acredita-se que a porção carboxil terminal da proteína PML seja o sítio de fosforilação e que quebras na porção 3' poderiam remover este sítio deixando-a sem esta função. Este fato pode ter importância biológica na apoptose celular (102-106). A proteína PML/RARa exibe função do RARa quando em presença de ácido retinóico, entretanto na ausência do ácido retinóico atua como proteína supressora da transcrição (103-105).

A proteína PML/RARa forma heterodímeros com PML mas não com o RARa, diminuindo a função normal da PML (106).

A diminuição da função do PML pode ser o evento chave para a leucemogênese e este fato é descrito por Goddard e cols em um dos seus pacientes que não apresentava a t(15;17) porém tinha rearranjo no gene PML e nenhuma anormalidade no gene RARa (107).

Assim as principais teorias para a leucemogênese são:

1. A PML/RARa sem AR atua como supressor da transcrição de proteínas importantes na apoptose celular.
2. A PML/RARa forma dímeros com PML bloqueando uma possível função de diferenciação celular da PML.

1.2.5 Tratamento

A remissão completa é atingida em cerca de 60-80% dos pacientes e a sobrevida global é de 35-40% em 5 anos (24,26,108-112). A falha em não alcançar a RC é principalmente por mortalidade precoce, devido a hemorragia em SNC e raramente por resistência ao tratamento. Alguns autores (113,114) observaram que

não há necessariamente a habitual aplasia medular com quimioterapia de indução.

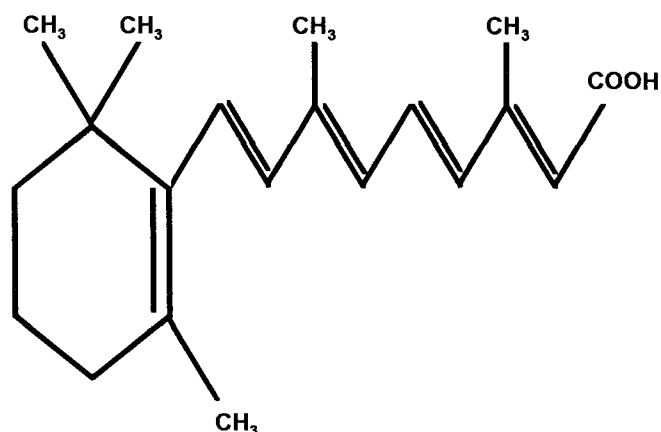
Recentemente a LMA M3 se tornou o principal modelo de diferenciação celular devido a alta sensibilidade dos blastos ao AR. O tratamento da LMA M3 com AR será revisado com mais detalhes adiante. (ítem 1.3.3)

1.3 ÁCIDO ALL-TRANS RETINÓICO

1.3.1 Farmacocinética

Os retinóides, derivados naturais da vitamina A, são importantes na regulação de várias funções biológicas como visão, proliferação e diferenciação celular, e morfogênese (115). O AATR (figura 5) , um dos derivados dos retinóides, origina-se da oxidação intra-celular do retinol (116) e é detectado no plasma em concentrações de 1,5-3 ng/ml (10^{-9} mol/l). A maior parte ligado a proteínas plasmáticas (117).

FIGURA 5: Fórmula estrutural do AATR



Todos os radicais metil se localizam na posição trans.

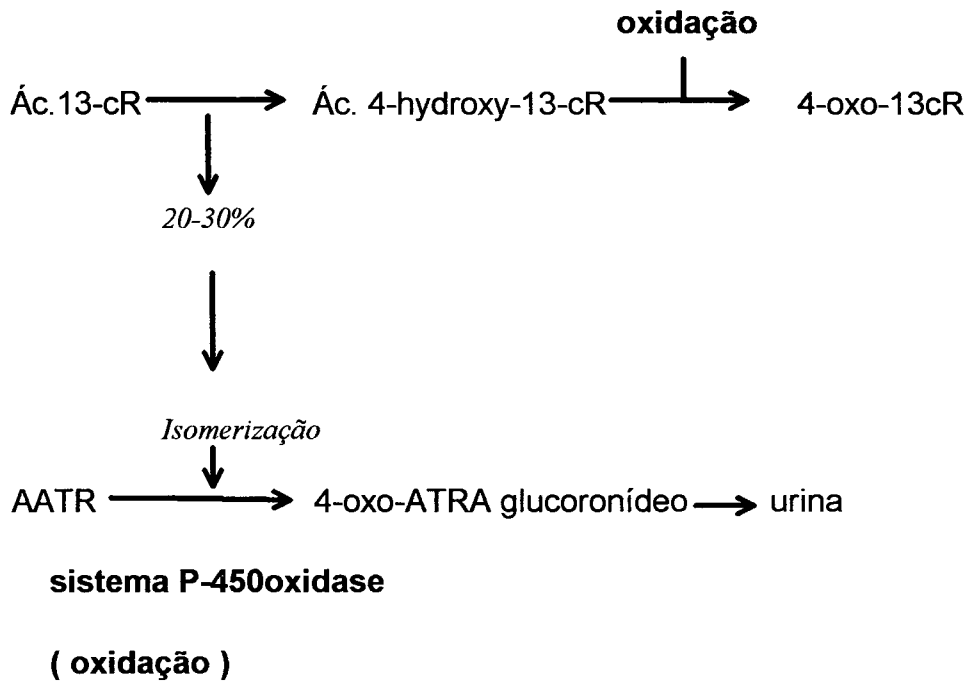
A absorção no trato gastrointestinal é por processo passivo quando são administradas doses de 45 mg/m² a 90 mg/m² (118).

Inicialmente o AATR foi utilizado 2 vezes ao dia (119-121) na suposição que sua farmacocinética fosse semelhante ao ácido cis-retinóico, porém estudos posteriores demonstraram diferenças de metabolização das duas drogas.

A meia vida plasmática do AATR é de 45 minutos (122-124) enquanto do ácido cis-retinóico é de 12-24 horas. Outro dado relevante é que a concentração plasmática do AATR diminui com a administração oral contínua, pois este tem efeito de induzir aumento da capacidade oxidativa para ácido 4-oxo-all-trans retinóico, o que não ocorre com o ácido cis-retinóico.

A isomerização do ácido cis-retinóico para AATR ocorre em 20-30% enquanto que o inverso ocorre em quantidades mínimas (125-128). (Figura 6)

FIGURA 6: Metabolismo do AATR e do ácido cis-retinóico



A concentração necessária para a diferenciação celular "in vitro" é de 10^{-7} até 10^{-6} mol / l , concentração esta não atingida na maioria das vezes com a administração oral (125),o que deixa dúvida de qual seja a dose ideal para tratamento de pacientes com LMA M3.

Castaigne e cols, (129) em 1990, utilizaram a dose de 25 mg/m² como terapia de indução em 30 pacientes com LMA M3 e verificaram que os níveis plasmáticos da droga, as taxas de RC e os efeitos colaterais foram comparáveis aos pacientes que receberam 45 mg/m². Os autores obtiveram os mesmos resultados com a dose de 15 mg/m².

O ácido cis-retinóico também é eficaz em induzir diferenciação celular , porém a concentração necessária para diferenciação de blastos “in vitro” é 10 vezes maior do que a do AATR (130,131).

A dose máxima tolerada é de 60 mg/m²/dia para crianças(123) e para adultos é de 150 mg/m²/dia (132). Esta diferença de metabolização entre crianças e adultos pode ser responsável pela maior toxicidade observada nos pacientes de menor idade.

O nível plasmático do AATR diminui significativamente após 2-6 semanas de administração oral contínua o que se associa a um aumento de 10 vezes do 4-oxo-ATRA glucoronídeo urinário (122, 133). Rigas e cols. (134) demonstraram que a adição de ketoconazole, na dose de 400 mg/dia, na 4^a semana de uso do AATR aumenta sua concentração sérica.

Adamson e cols. (135) utilizaram preparação endovenosa de AATR em macacos Rhesus e observaram um aumento da proteína citoplasmática ligadora do AATR em até 3 vezes o seu valor basal. Com a retirada da droga por 7 dias o nível desta proteína baixava novamente mas não ao valor basal. Baseado neste estudo os mesmos autores conduziram um estudo de fase I em pacientes pediátricos utilizando doses intermitentes de AATR (3 dias por semana por 4 semanas). O nível da droga diminuiu no 3^o dia da 1^o semana, porém voltou aos valores basais no 1^o dia da 4^a semana.

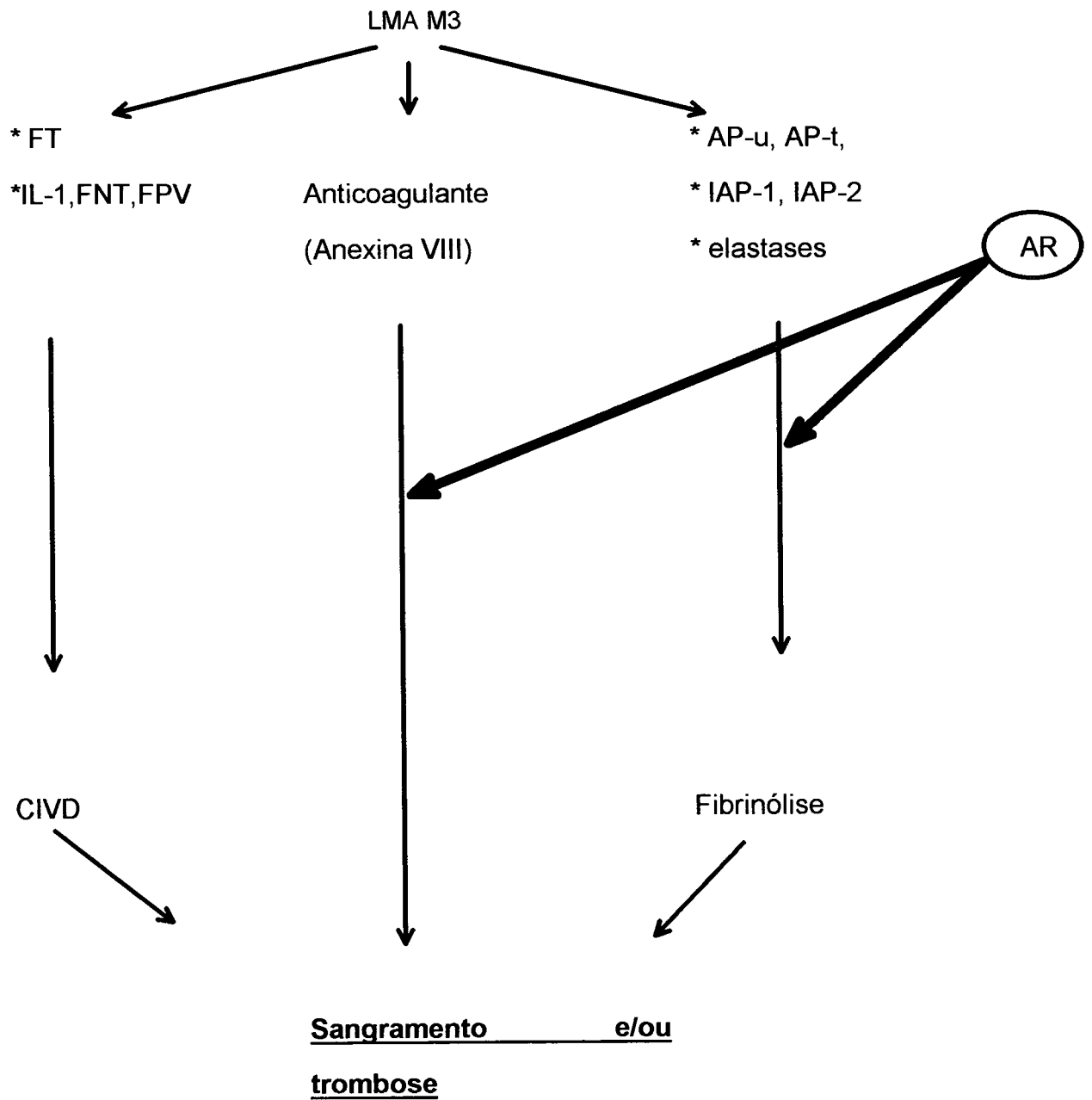
1.3.2 Ação do AATR na Correção da Coagulopatia

A primeira evidência de resposta ao tratamento com AATR é a correção da coagulopatia, que ocorre em poucos dias. Os mecanismos de atuação do AR na correção da coagulopatia não estão estabelecidos.

Estudos “in vitro” com culturas de células NB4 demonstram diminuição da expressão do gene que codifica a anexina VIII, 8 horas após exposição ao AR. O AR altera a expressão dos genes da trombosmodulina e do FT em resposta ao FNT (136).

O AATR reverte a fibrinólise (137) dentro de 1 semana, mas não a CIVD e a liberação de enzimas lisossomais (catepsina G e elastase), que permanecem elevadas após a correção da fibrinopenia (138). A diátese hemorrágica desaparece durante a primeira semana e então há tendência à trombose durante o primeiro mês devido à atividade procoagulante (139).

FIGURA 7:ESQUEMA DOS MECANISMOS POTENCIAIS DE AÇÃO DO AR NA CORREÇÃO DA COAGULOPATIA DA LMA M3 (140)



O AATR altera a expressão dos genes que codificam a anexina VIII e as proteínas com atividade proteolítica.

1.3.3 Tratamento da LMA M3 com AATR

Em 1925, Wolbach e cols. (141) estudaram o papel da vitamina A na diferenciação celular. No início da década de 80, o ácido retinóico foi utilizado em cultura de células, demonstrando atividade na diferenciação celular (142-144). Os resultados com o uso do ácido 13-cis retinóico na indução de remissão em pacientes com diagnóstico de LMA M3 são controversos(145-149).

O AATR foi utilizado pela primeira vez em um paciente com LMA M3 em 1985 (150), sem resposta. Evidências morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares comprovam o papel diferenciador do AR na LMA M3. As células maduras derivadas do clone leucêmico têm função normal (151,152).

No trabalho descrito por Huang e cols. (7)em 1988, foi observado a presença de células com assincronismo de maturação núcleo-citoplasmático em cultura de células destes pacientes com a adição de AATR.

Castaigne e cols. (153) obtiveram RC em 14 de 22 pacientes com o AATR e relataram bastonetes de Auer em células maduras.

Outros grupos comprovaram a eficácia do AATR em induzir remissão completa em pacientes com LMA M3 (154-156).

A taxa média de remissão completa varia de 50-96% (média de 84%), incluindo pacientes com diagnóstico recente de LMA M3 e em recidiva após quimioterapia(157).

A expressão de marcadores de células imaturas (CD33) e maduras (CD16), bem como o rearranjo do gene do receptor do AR no cromossomo 17 foram observados nas células intermediárias durante o uso de AR (154), porém desapareciam quando o paciente alcançava RC.

Lo Coco e cols. (158) relataram o desaparecimento do rearranjo no locus do RARa, após 5 a 8 semanas. Outros trabalhos, com análise de isoenzimas do cromossomo X, demonstram o desaparecimento do clone leucêmico e o reaparecimento da hematopoese policlonal (159,160).

O AATR também é eficaz em LMA M3 secundária à quimioterapia anterior (161), crise blástica promielocítica de LMC (162) e em doença extra-medular (163-164).

Os trabalhos iniciais com o uso do AATR geraram grande entusiasmo devido à redução da mortalidade precoce por hemorragia de SNC, pois o AR corrige a coagulopatia em poucos dias. Estudos posteriores não confirmaram estes achados.

Frankel e cols. (165) compararam 56 pacientes portadores de LMA M3 induzidos com AR com controle histórico de 80 pacientes tratados somente com quimioterapia e verificaram que não houve diferença na mortalidade precoce, entretanto a sobrevida global foi maior no grupo do AATR.

Fenau e cols. (166) obtiveram os mesmos resultados em um estudo prospectivo e randomizado onde 47 pacientes receberam terapia de indução com AATR e quimioterapia (citosina arabinosídeo + daunoblastina) e 54 pacientes receberam somente quimioterapia. Ambos os grupos receberam como tratamento de consolidação de remissão 2 ciclos de citosina arabinosídeo e daunoblastina. A

mortalidade precoce foi semelhante nos 2 grupos, mas a sobrevida global foi maior no grupo do AR o que motivou o término do trabalho .

Devido à correção da coagulopatia com o AATR e ao menor período de neutropenia, a análise de custo demonstrou benefício do mesmo em comparação à quimioterapia em vista da menor necessidade de hemocomponentes e antibióticos (167,168).

Embora o emprego do AATR leve a maioria dos pacientes a RC, todos os pacientes recidivam, em razão da resistência à droga. Assim, a melhor estratégia parece ser a utilização de drogas que tenham mecanismos de ação diferentes do AATR (quimioterapia) quando a população de células neoplásicas for a menor possível. Não há dúvida da importância da consolidação com quimioterapia nos pacientes induzidos com AR, entretanto qual o melhor regime e quantos ciclos de quimioterapia não estão estabelecidos.

1.3.4 Avaliação de Doença Residual Mínima (DRM)

Recentemente foi demonstrado que a detecção de pequenas quantidades de ácido ribonucleico mensageiro para PML/RARa com a técnica PCR possui valor na identificação de pacientes com alto risco de recidiva (169-173). Isto pode permitir que esses pacientes possam se beneficiar de tratamento adicional como transplante de medula óssea alogênico ou autólogo. Após RC com AATR todos os pacientes apresentam DRM detectada por RT-PCR e invariavelmente recidivam. A PML-RAR não é detectada por PCR em 50% dos pacientes submetidos a quimioterapia de consolidação enquanto os pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO) alogênico não apresentam evidência de doença residual mínima (174-178)(tabela 1) .

TABELA 1: AVALIAÇÃO DE DRM E RECIDIVA EM PACIENTES COM LMA M3 APÓS QUIMIOTERAPIA OU TMO

Teste realizado após consolidação	Número de pacientes estudados	Recidiva até 6 m do último RT-PCR
PCR+	36	27
PCR-	86	5*

*** Destes 5 pacientes 4 se converteram em PCR + antes da recidiva.**

1.3.5 Efeitos Colaterais do Tratamento

Os efeitos colaterais do ácido retinóico mais comuns são xerose, xerostomia e queilite angular, observados na maioria dos pacientes (119-121). Escoriações de pênis e bolsa escrotal são encontrados em poucos pacientes. Erupção cutânea, devido a vasculite leucocitoclástica (179), eritema nodoso e infecções de pele são raros (180).

Dores ósseas podem ocorrer em até 30% dos pacientes e são decorrentes da expansão da população de células hematopoéticas com aumento de pressão no canal medular. Cefaléia transitória após algumas horas do uso do AATR, é geralmente de

leve a moderada intensidade e cede com analgésicos comuns, porém deve-se descartar a possibilidade de pseudotumor cerebral, mais comum em crianças, e que pode requerer tratamento com punção lombar e corticóides (181).

Alterações metabólicas, como aumento de triglicerídeos e colesterol são frequentes e não exigem nenhum tipo de tratamento (119,121,182).O mecanismo pelo qual o AATR induz estas alterações é desconhecido (183). Hipercalcemia é rara e provavelmente seja causada pela ativação de osteoclastos (184,185).

Toxicidade hepática geralmente é transitória e cursa com aumento de bilirrubinas,transaminases e fosfatase alcalina. Hepatomegalia raramente ocorre. Farrel e cols. (186) relataram aumento de células gordurosas em biópsia hepática de pacientes com intoxicação por vitamina A.

Outras complicações raras como pancreatite aguda e choque hiperhistamínico foram descritos (187,188).

Pseudotumor cerebral, síndrome retinóide e hiperleucocitose são mais frequentes em crianças , possivelmente por diferença no metabolismo da droga(181).

O AR pode causar malformações fetais como anormalidades craniofaciais, tímicas e de estruturas do sistema nervoso central (189,190), assim seu uso deve ser evitado durante o primeiro trimestre da gravidez. No único caso descrito do uso do AATR em gestação do último trimestre não houve malformações ou quaisquer outros efeitos colaterais (191).

A hiperleucocitose foi relacionada com o reaparecimento da CIVD e também com a ocorrência de trombose (192) porém esta associação não foi observada por outros autores (165,193, 194).

Fenaux e cols. (195) relataram que a hiperleucocitose, causando leucostase ou síndrome retinóide (SR), foi a causa de morte em 10 de 13 pacientes (194). A partir desta observação os pacientes com leucócitos superior a 5.000 ul no diagnóstico, 6.000 ul no d+5, 10.000 ul no d+10 e 15.000 ul no d+15 passaram a receber quimioterapia. Com esta abordagem 71% dos pacientes necessitaram de quimioterapia não sendo observada SR. A SR foi diagnosticada em em 3 de 49 pacientes que não receberam quimioterapia citorrredutora.

Chen e cols. (196) também observaram leucocitose em seus pacientes, mas esta foi transitória (2-3 dias) e não foi correlacionada com leucostase, CIVD ou síndrome retinóide (SR) .A quimioterapia citorrredutora (Homoharringtonine) foi realizada nos pacientes com leucometria maior de 50.000 ul . Chen acredita que esta diferença se deva a fatores raciais ou diferentes fontes do AATR .

Ohno e cols.(158) observaram menor taxa de remissão em pacientes com leucometria superior a 20.000 mm³ ao diagnóstico (p<0.01), assim sendo iniciavam quimioterapia citorrredutora quando leucócitos > 20.000 ul e após reiniciavam AR.A complicação mais grave com o uso do AATR é a SR que ocorre em até 27% dos pacientes tão precocemente quanto o 2^o dia até ao dia 28^o dia do tratamento. Foi descrita pela primeira vez por Frankel e cols. em 1992 (197). É caracterizada por febre, dificuldade respiratória, ganho de peso, edema de membros inferiores. Radiologicamente observa-se infiltrado intersticial pulmonar e derrame pleural. Insuficiências renal e hepática são descritas.

A mortalidade da SR, se não detectada precocemente, é alta, principalmente por insuficiência respiratória e de múltiplos órgãos. Embora a maioria dos pacientes com SR tenha hiperleucocitose, cerca de 1/3 dos pacientes não a apresentam e somente metade dos pacientes com leucócitos acima de 20.000 ul vão

apresentá-la. Autópsias de pacientes que foram a óbito pela SR demonstraram infiltração de células mielóides em vários órgãos como pele, fígado, pulmões, rins e linfonodos (197).

A causa da SR é desconhecida, porém há alguns mecanismos propostos como a liberação de interleucinas (198), aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície das células mielóides (199-201) e a aquisição de propriedades migratórias pelas células leucêmicas (200).

O uso de dexametasona reverte o quadro clínico na maioria dos pacientes quando utilizado precocemente (202). Sua suposta ação é inibir a vasodilatação induzida por citocinas ou diminuir a expressão de integrinas na superfície das células.

Vahdat e cols (203) descreveram 78 pacientes com diagnóstico de LMA M3 tratados com AATR. 21 pacientes (27%) desenvolveram a SR. Foram analisados o número de leucócitos inicial e máximo, coagulopatia ao diagnóstico, morfologia, ponto de quebra no PML/RARa, taxa do aumento de leucócitos e marcadores de membrana como fatores preditivos da SR. O único parâmetro que se correlacionou com o desenvolvimento da SR foi a presença de CD13.

1.3.6 Resistência ao AATR

O AATR induz remissão completa na maioria dos pacientes, porém estes recidivam em poucos meses mesmo em vigência do AATR. Poucos pacientes permanecem em RC por mais de 1 ano (204,205).

Embora haja resistência "in vivo" ao AR quando os pacientes recidivam as células em cultura mantém a sensibilidade ao AR, o que demonstra que a resistência

depende mais da farmacocinética da droga do que do aparecimento de um clone resistente (133).

A identificação de uma linhagem celular, derivada de colônias NB4 (206), resistente ao AATR (NB4 - AR') (207) demonstrou-se que ocorre uma alteração na expressão da proteína PML/RAR (supressão da expressão ou expressão de uma proteína mutante)(208). Também estudos com a linhagem celular HL 60 demonstraram haver uma mutação em ponto no RARa(209,210). Não foi detectada alteração no gene PML/RAR em pacientes refratários ao AATR.

O uso contínuo do AATR faz com que sua concentração plasmática diminua (133) possivelmente por aumento do seu metabolismo(211,212) ou pelo aumento da concentração da proteína citoplasmática ligadora do ácido retinóico (213-215) a qual se liga ao AR facilitando sua metabolização pelo sistema P-450 oxidase.

Frankel e cols.(165) avaliaram a resposta em 19 pacientes tratados previamente com AATR. Destes 19 pacientes, 10 recidivaram em uso AR e 9 estavam sem AR em média de 6 meses da RC. O primeiro grupo foi manejado com aumento da dose do AR de 45 mg/m² para 90 mg/m², porém nenhum paciente respondeu. No segundo grupo apenas três pacientes responderam ao AR. Estes estavam sem AR 4, 10 e 25 meses .

Baseado em informações de farmacocinética do AR em pacientes em recidiva, algumas estratégias foram propostas para vencer esta resistência, como o uso de inibidores do citocromo P-450 (ketoconazole, liarozole) (216,217), baixas doses de AR, doses intermitentes, encapsulação lipossomal(218), uso de interferon alfa (219,220), porém o papel na prática clínica destes agentes ainda está por ser estabelecido.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar o AATR como tratamento de indução de remissão em pacientes com diagnóstico de LMA M3 .
2. Avaliar seus efeitos colaterais.
3. Avaliar a influência de diversos fatores nas complicações do tratamento e mortalidade precoce.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES AO DIAGNÓSTICO INICIAL

No Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e no Hospital Nossa Sra. das Graças foram avaliados 41 pacientes com diagnóstico de LMA M3 num período entre 11/03/92 e 01/11/95. Destes, 7 foram a óbito antes do início do tratamento, 5 por hemorragia em SNC associado a leucocitose (M= 113.500 leucócitos/ul), 1 por broncopneumonia (leucócitos = 3.100 ul) e 1 por sepsis por *Escherichia coli* (leucócitos de 900 /ul) . Os pacientes com leucocitose tiveram diagnóstico de LMA M3 variante.

Os dados a seguir são referentes aos 34 pacientes que iniciaram o tratamento com AATR. Houve 16 pacientes do sexo masculino e 18 do sexo feminino. A idade variou de 9 a 69 anos (mediana de 27,5 anos). Somente 1 paciente teve o diagnóstico de LMA M3 em recidiva após tratamento quimioterápico, os demais não tinham tratamentos prévios. Trinta e tres pacientes tiveram o diagnóstico de LMA M3 hipergranular e 1 paciente de LMA M3 hipogranular.

A manifestação clínica mais freqüente foi sangramento em pele e mucosas, observado em 30 dos 34 pacientes. Metrorragia em 3 das 18 pacientes do sexo feminino. 2 pacientes internaram com acidente vascular cerebral hemorrágico e 1 com sangramento em retina. Febre foi encontrada em 9 pacientes e destes, 1 paciente teve o diagnóstico de broncopneumonia. Os demais não apresentavam infecção. O

tempo de história das manifestações clínicas até o diagnóstico variou de 3 a 210 dias (mediana de 14 dias).

O número de leucócitos dos pacientes com LMA M3 hipergranular variou de 600 à 51.200 /ul (mediana de 3.000 / ul), enquanto que o número de leucócitos do paciente com a forma hipogranular foi de 5.600 / ul. A concentração de hemoglobina variou de 4-12,3 gr/dl (M=8 gr/dl) e a contagem de plaquetas foi de 9.000 a 162.000 / ul (M=21.000 / ul).

O estudo da coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e tempo de trombina) estava alterado em 32 dos 34 pacientes. A dosagem do fibrinogênio foi realizada em 22 pacientes e se encontrava dentro dos limites normais (200-400 mg/dl) em 5 pacientes. Somente 1 paciente apresentava o tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, tempo de trombina e fibrinogênio normais.

O aspirado de medula óssea foi hipercelular em todos os casos apresentando contagem de blastos que variou de 49 - 100% (M=93%). Bastonetes de Auer foram evidenciados em 30 dos 34 pacientes. A coloração de peroxidase foi positiva nos 26 casos em que foi realizada enquanto a esterase não específica (alfa naftil acetato esterase) foi positiva em 2 casos. Em 1 paciente com diagnóstico da forma variante, a positividade foi de 100% enquanto em outro, com a forma hipergranular, foi de 32%.

A imunofenotipagem foi realizada em 18 dos 34 pacientes. Somente 1 paciente apresentou 60% dos blastos positivos para CD34. 1 paciente apresentou 50% dos blastos positivos para o DR. O CD 33 foi positivo (acima de 20% dos blastos) em 13 dos 18 pacientes.

O estudo citogenético com bandeamento G foi realizado em 28 pacientes. Destes, 17 apresentaram $t(15;17)$ e 1 apresentava também uma deleção do braço curto do cromossomo 17 [$t(15;17) + 17p-$]. 1 caso tinha citogenética normal. Em 10 pacientes o estudo citogenético não foi possível devido à ausência de metáfases.

TABELA 2 : CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES AO DIAGNÓSTICO

CARACTERÍSTICA	NÚMERO(%)
PACIENTES :	34
SEXO :	
Masculino:	16 (47)
Feminino:	18 (53)
IDADE :	
09-18:	07 (20,5)
(anos) 18-30:	14 (41)
30-40:	07 (20,5)
40-69:	06 (18)
TIPO CELULAR :	
Hipergranular :	33 (97)
Variante:	01 (03)
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS AO DIAGNÓSTICO:	
Petéquias e equimoses:	30 (90)
Febre:	10 (29)
Epistaxe :	04 (12)
Gengivorragia:	04 (12)
AVC:	02 (06)
LEUCÓCITOS INICIAIS(ul) :	
forma hipergranular :	600- 51.200 (M=3.000)
forma hipogranular:	5.600
HEMOGLOBINA(gr/dl)	4-12,3 (M=8)
PLAQUETAS(ul)	9.000- 162.000 (M=21.000)
BLASTOS SANGUE PERIFÉRICO	0-94 (M=56)

3.2 AVALIAÇÃO LABORATORIAL E DE MEDULA ÓSSEA

Os exames realizados na admissão dos pacientes foram: hemograma, estudo da coagulação, funções hepática e renal, cálcio, ácido úrico, colesterol, triglicérides e aspirado de medula óssea. Marcadores de membrana foram realizados em 18 pacientes e análise citogenética em 28 pacientes.

Após o início do tratamento o hemograma foi realizado diariamente até estabilização da leucometria, plaquetometria e concentração de hemoglobina. Depois, foi realizado semanalmente até o dia + 50 do início do tratamento. O estudo da coagulação foi realizado diariamente até a normalização e, quinzenalmente até o dia + 50. Dosagens de triglicérides, colesterol, cálcio, bilirrubinas, transaminases e fosfatase alcalina foram realizados semanalmente durante o período de internação e após, quinzenalmente.

Aspirado e biópsia de medula óssea foram feitos nos dias 30 e 50 após início do tratamento com o objetivo de avaliar resposta ao tratamento.

Remissão completa foi definida como menos de 5% de blastos em medula óssea, hemograma com mais de 1.000 granulócitos / μ l, concentração de hemoglobina maior de 8 g/dl e contagem de plaquetas maior de 100.000/ μ l sem hemotransfusões.

Remissão parcial foi definida como aumento do número de neutrófilos maduros, da concentração de hemoglobina, da plaquetometria e diminuição do número de blastos na medula óssea, entretanto sem alcançar os critérios de remissão completa.

3.3 *TRATAMENTO :*

3.3.1 AATR, hemocomponentes e tratamento das complicações

O AATR foi administrado por via oral na dose de 45 mg/m² dividido em duas tomadas (de 12/12 horas). As cápsulas foram preparadas para cada paciente com sua respectiva dosagem. O protocolo previa o aumento da dose de AATR para 90 mg/m²/dia no dia + 10 do tratamento para os pacientes que persistissem com evidências laboratoriais de coagulopatia.

Concentrados de plaquetas foram administrados sempre que a plaquetometria estivesse abaixo de 20.000 ul, papa de hemácias com concentração de hemoglobina abaixo de 8 gr/dl e crioprecipitado com concentração de fibrinogênio abaixo de 100 mg/dl. Plasma fresco congelado foi administrado em pacientes com tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e tempo de trombina alterados.

Os pacientes que desenvolveram fenômenos trombóticos foram manejados com heparina na dose de 5.000 u endovenosa de 4/4 horas por 7 a 10 dias, seguida de heparina por via subcutânea, 5.000 u de 12/12 horas até o término do tratamento com AATR.

Os pacientes que apresentaram leucocitose, considerada como 40.000 ul ou mais, foram tratados com quimioterapia com objetivo de diminuir o número de leucócitos. A quimioterapia consistiu de citosina arabinosídeo (500 mg/m² em infusão de 4 horas) e daunoblastina (60 mg/m² em bolo).

Os pacientes que desenvolveram SR foram tratados com dexametasona na dose de 10 mg endovenosa de 12/12 horas por no mínimo 3 dias.

3.3.2 Critérios para a Interrupção do Tratamento

Os critérios abaixo foram considerados para a interrupção do tratamento com AATR:

- a) Intolerância ao AATR;
- b) Persistência da coagulopatia mesmo 5 dias após o aumento da dose do AATR para 90 mg/m²/dia;
- c) Progressão da doença com aumento do número de blastos em sangue periférico após quimioterapia citorrredutora;
- d) Avaliação do D+50 sem remissão completa;
- e) Desenvolvimento de resistência ao AATR, caracterizado por reaparecimento dos blastos em sangue periférico e da coagulopatia em vigência de AATR.

3.3.3 Tratamento após remissão completa com AATR:

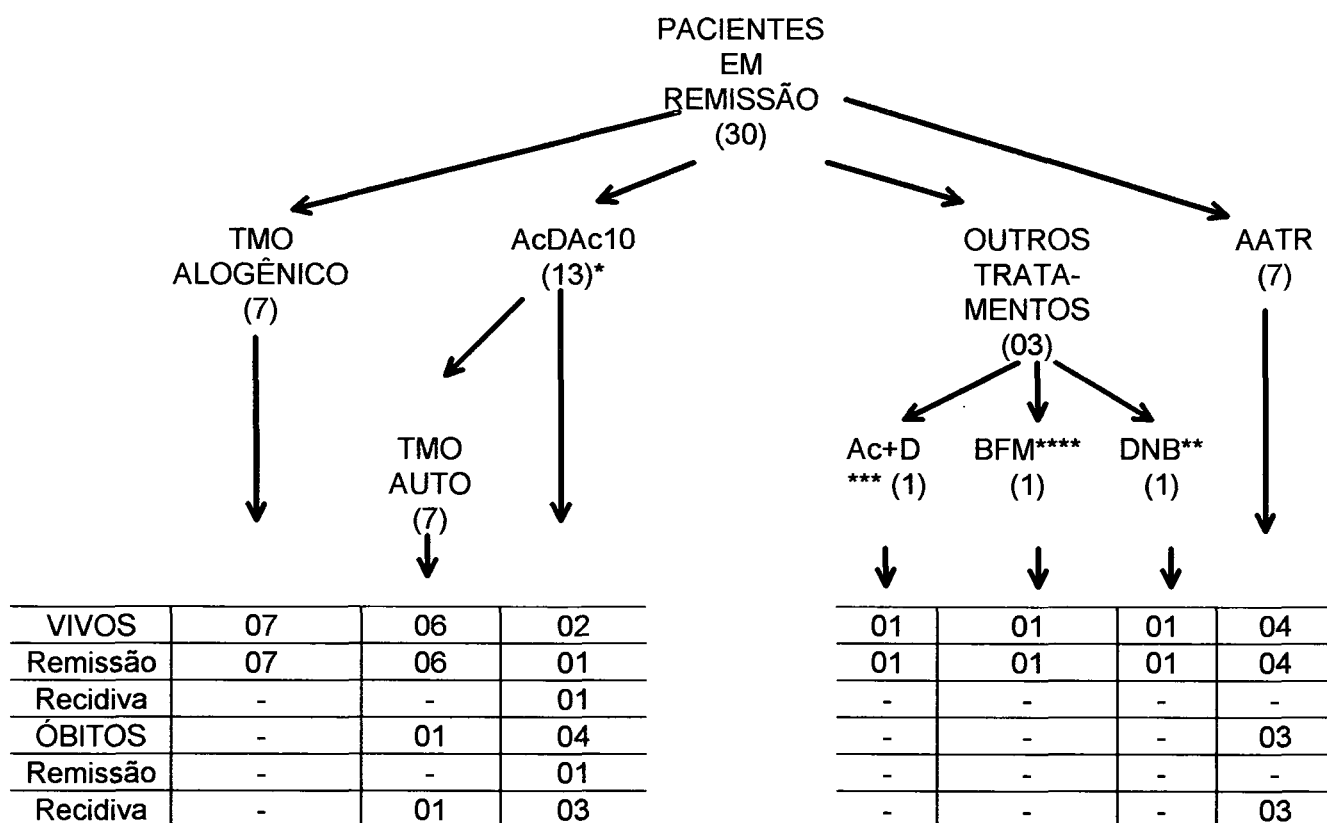
Os pacientes em remissão completa no D+30 ou no D+50 foram encaminhados para avaliação de transplante de medula óssea alogênico. Os pacientes com doador de medula óssea compatível foram mantidos com AATR enquanto aguardavam o procedimento. Os pacientes sem doador compatível foram encaminhados para avaliação de transplante de medula óssea autólogo. O transplante de medula óssea alogênico foi realizado em 7 pacientes. Não houve mortalidade relacionada ao procedimento e todos os pacientes estão em remissão completa em um período que varia de 137 dias a 1058 dias. Quatro pacientes ainda estão fazendo estudos de histocompatibilidade para definir tratamento de

consolidação. Sete pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea autólogo . Após remissão com AATR estes pacientes foram submetidos à quimioterapia com citosina arabinosídeo em dose intermediária e daunoblastina. A medula óssea foi coletada e congelada durante a recuperação medular. Não houve mortalidade relacionada ao procedimento. 6 pacientes estão em remissão completa em um período que varia de 163 dias a 1019 dias. Um paciente recidivou e foi a óbito após o TMO.

Dos demais pacientes, três fizeram uso somente de AATR e recidivaram 8,13 e 14 meses após remissão completa, respectivamente. Os outros realizaram diferentes esquemas de quimioterapia de consolidação. (figura 9)

O número de pacientes é pequeno em cada grupo e também não é o objetivo do trabalho a análise mais detalhada dos resultados dos diversos tratamentos de consolidação.

Figura 8: TRATAMENTO DE CONSOLIDAÇÃO E SITUAÇÃO ATUAL DOS PACIENTES APÓS USO DO AATR



- ACDAC 10 : Citosina Arabinosídeo, 2 g/m² / dia / 3dias contínuo + daunoblastina, 45 mg/m² / dia/ 3 dias. Após 7 dias, Citosina Arabinosídeo foi administrado conforme leucometria: < 500 leucócitos = 500 mg/m² / dia por 3 dias, 500 - 1500 ul = 1.000 mg/m²/dia por 3dias e se > 1.500 = 2 g/m² /dia por 3 dias.

** Daunoblastina : 45 mg/m² / dia por 3 dias.

*** Citosina Arabinososideo : 150 mg/m² / dia por 7 dias contínuo e daunoblastina, 45 mg/m²/dia por 3 dias.

**** BFM: Protocolo alemão de 1983 para tratamento de leucemia mielóide aguda que utiliza Citosina arabinosídeo, etoposide e daunoblastina na indução.

3.3.4. Análise estatística

O estudo estatístico foi dirigido à pesquisa das variáveis que influenciaram a taxa de RC, mortalidade precoce, leucocitose, SR e trombose. A análise de sobrevida foi feita com curva de Kaplan e Meier. Para a comparação entre as variáveis foram utilizados os testes de Fisher e Mann Whitney com nível de significância de 5% ($p=0.05$).

4. RESULTADOS

4.1 Análise de remissão e sobrevida

A remissão completa (RC) foi alcançada em 28 pacientes (82%), 8 pacientes no D+50 e 20 no D+30. Em 6 pacientes a remissão não foi possível de avaliação: 2 por exclusão do programa (1 por SR e 1 por hepatotoxicidade), porém ambos alcançaram RC com quimioterapia; 4 por óbito (AVC nos dias +4,+5,+7,+18 do tratamento), todos com número de leucócitos superior a 40.000 ul (TABELA 3),

TABELA 3: CAUSA DE MORTE PRECOCE

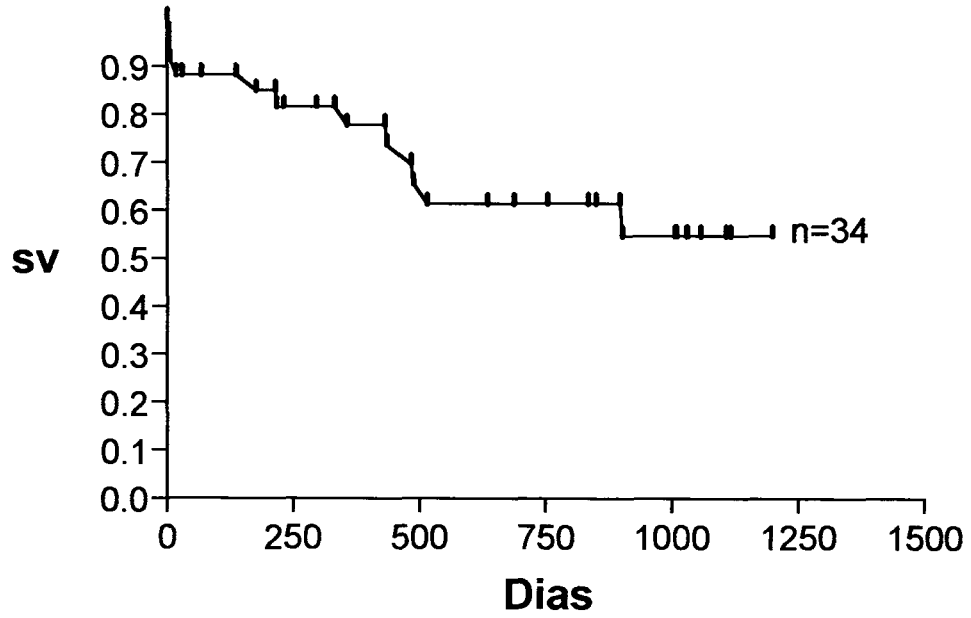
Paciente	Dia do óbito	Causa	Diagnóstico
3	5	AVC **	Clínico
25	18	Hematoma subdural	TAC *
28	7	AVC hemorrágico	TAC
30	4	AVC hemorrágico	TAC

*** TAC : Tomografia Axial Computadorizada**

**** Acidente Vascular Cerebral**

A estimativa de sobrevida dos pacientes que fizeram uso do AATR (34 pacientes) foi de 55% com uma mediana de acompanhamento de 480 dias. (Figura 9)

FIGURA 9: Curva de sobrevida (sv) dos pacientes tratados com AATR



Sobrevida em dias após diagnóstico

4.2 CORREÇÃO DA COAGULOPATIA:

A correção da coagulopatia foi a primeira evidência de resposta ao AATR e a mediana para correção foi de 3 dias (2 - 10 dias) em 31 pacientes avaliáveis. Dois pacientes morreram com coagulopatia e outro foi excluído do protocolo. Seis dos treze pacientes que foram submetidos à quimioterapia citorrredutora apresentaram reaparecimento da coagulopatia. Destes, 2 foram a óbito por AVC hemorrágico.

4.3 AVALIAÇÃO DA LEUCOMETRIA:

Houve elevação da leucometria com o início do tratamento atingindo valor de 4.200 a 100.600 ul (M= 24.300 ul) entre os dias+6 e +19 (M = 15 dias). Após o pico, observou-se diminuição da leucometria atingindo valores entre 1.700 ul - 4.900 ul (M=2.600) entre os dias +15 a +50 (M=30 d). Nesta análise foram excluídos os pacientes submetidos à quimioterapia citorrredutora e os pacientes com mortalidade precoce.

O leucometria ao diagnóstico não teve correlação com o número de leucócitos máximo durante o tratamento.

4.4 USO DE HEMOCOMPONENTES, ANTIBIOTICOTERAPIA. E TEMPO DE INTERNAMENTO

TABELA 4: UTILIZAÇÃO DE HEMOCOMPONENTES

Hemocomponente	Média das unidades (u) dos hemocomponentes/ paciente
Concentrado de Plaquetas*	37.2
Concentrado de hemácias	3.6
Crioprecipitado	26.4
Plasma fresco	180 **

***Obtidos por aferese ou de múltiplos doadores**

****em mililitros**

Em 13 pacientes foi necessário o uso de antibióticos. Um paciente apresentou periodontite, 1 paciente amigdalite e outro, celulite de bolsa escrotal. Nos demais, o antibiótico foi realizado por febre durante o período de leucopenia.

O tempo de internamento variou de 0 a 50 dias (m=19 dias)

4.5 EFEITOS COLATERAIS E COMPLICAÇÕES

Xerose e Xerostomia foram os efeitos colaterais mais freqüentes (82% dos pacientes) e ocorreram no final da primeira semana até a terceira semana .Dois pacientes evoluíram com úlceras em cavidade oral.

O aumento dos níveis de cálcio, triglicerídeos e colesterol foi discreto e transitório, mesmo com a continuidade do tratamento.

Uma paciente de 13 anos apresentou colestase intra-hepática a partir do D+8, atingindo níveis de bilirrubina de 7,1 mg/dl (bilirrubina direta = 6 mg/dl) e fosfatase alcalina de 1.082 u/l juntamente com o aparecimento de úlceras em cavidade oral e hipercalcemia (Ca=12,1 mg/dl).

Todos os pacientes com idade inferior a 18 anos (6) tiveram toxicidade a droga ou relacionada ao tratamento : SR (2) , cefaléia (2) , tromboembolismo pulmonar (1) , colestase intrahepática (1) , hemorragia em SNC (1) . Nenhum destes pacientes desenvolveu hipertensão intracraniana descrita nesta faixa etária(206).

Uma paciente teve diagnóstico com 7 semanas de gestação e foi induzida com AATR. Teve abortamento espontâneo no d+14 do tratamento quando não apresentava mais coagulopatia. A única paciente com gestação de terceiro trimestre foi a óbito no d+18 do tratamento por hemorragia em SNC.

Trombose ocorreu em 7 pacientes, apenas 1 com leucometria superior a 20.000 ul. Outras variáveis como sexo, idade e leucócitos ao diagnóstico não tiveram relação com o desenvolvimento de trombose.

A SR foi diagnosticada em 4/34 pacientes (12%) nos dias 3,5,10 e 15 do tratamento . A mediana do número de leucócitos máximo para o grupo que

desenvolveu a SR foi de 48.000 ul enquanto para os pacientes que não desenvolveram a SR foi de 22.500 ul. ($p > 0.05$). As variáveis descritas na tabela abaixo também não tiveram relação com o desenvolvimento da SR.

TABELA 5: Variáveis analisadas para o desenvolvimento de SR

Variáveis:

sexo
idade
morfologia: M3 ou M3 variante
número de leucócitos ao diagnóstico
taxa de aumento do número de leucócitos (número de leucócitos no dia do diagnóstico da SR - número de leucócitos do diagnóstico)
presença ou não de coagulopatia
marcadores de membrana

O tratamento de 3 pacientes foi com com dexametasona na dose de 10 mg ev de 12/12 horas por no mínimo 3 dias com reversão dos sintomas. 1 paciente teve a droga suspensa e foi tratado com quimioterapia. Um paciente que desenvolveu a SR recidivou após 15 meses e foi novamente manejado com AATR obtendo remissão no d+50 sem efeitos colaterais. Nenhum paciente foi a óbito pela SR.

TABELA 6: EFEITOS COLATERAIS DO AATR

Toxicidade:	Sintoma /Sinal	Número de pacientes (%)	Dias após o início do AATR
Mucosa:	Xerostomia: Queilite angular: Mucosite em cavidade oral:	28 (82) 16 (41) 02 (05)	5-26
Pele:	Xerose: Rash cutâneo:	28 (82) 02 (05)	5-28 15/20
Fígado:	Hepatomegalia: Hepatite medicamentosa: Colestase intrahepática:	01 (03) 06 (18) 01 (03)	5 5-18 8
Osso	dor:	05 (15)	5-40
Anormalidades Bioquímicas:	Hipertrigliceridemia: Hipercalcemia: Hipercolesterolemia:	07 (20) 03 (09) 01 (03)	11-30 5/15/60 12

TABELA 7: COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO COM AATR:

COMPLICAÇÕES:	Número (%)	Dias após início de tratamento
Tromboembolismo pulmonar:	03 (09)	6/14/18
Trombose venosa de membros inferiores:	02 (06)	19/25
Trombose de jugular:	02 (06)	6/15
Síndrome retinóide:	04 (12)	3/5/10/15

4.6 O USO DO AATR NA RECIDIVA:

Após RC com AATR 7 pacientes recidivaram. 6 foram submetidos a reindução com AATR e 1 com quimioterapia pois recidivou em uso da droga. Somente 2 pacientes entraram em remissão completa. (TABELA 8)

TABELA 8: RESPOSTA A REINDUÇÃO DE REMISSÃO AO AATR

Paciente	Tempo de utilização do AATR na 1ª indução (em meses)	Tempo da suspensão do AATR até recidiva (em meses)	Resposta a reindução com AATR
1	5	10	resistente
2	1	11	remissão
3	0.5	14	remissão
4	2	15	resistente
5	2	9	resistente
6	3	7	resistente

5. DISCUSSÃO

A LMA M3 é um subtipo de leucemia com características próprias e nos últimos anos o uso do AATR abriu novas perspectivas no tratamento e na compreensão do mecanismo de leucemogênese.

As características clínicas e laboratoriais de nossos pacientes são comparáveis a da literatura (8-10).

A remissão completa com AATR foi de 82% (28 de 34 pacientes), semelhante à da literatura que varia de 50-96% (m=84%) com uma estimativa de sobrevida de 55 % em 3 anos (155,157).

O primeiro sinal de resposta ao AATR foi a correção da coagulopatia com normalização do tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial , tempo de trombina e fibrinogênio. O tempo decorrido entre o início do tratamento e a correção da coagulopatia foi similar ao descrito por outros autores (M= 3 dias) (154,157). Considerando - se que os pacientes submetidos à quimioterapia de indução de remissão apresentam exacerbação da coagulopatia no início do tratamento, a necessidade de hemocomponentes é maior . Assim analisamos em nosso serviço 30 pacientes submetidos à quimioterapia de indução de remissão antes de 1992 e os 34 pacientes que utilizaram AATR após esta data. Embora esta análise não seja o objetivo do trabalho e tenha sido retrospectiva é importante salientar que o grupo do AATR utilizou menos hemocomponentes e teve menor mortalidade precoce por sangramento (221). Eardley e cols. (167,168) relataram a menor necessidade de hemocomponentes nos pacientes submetidos a indução de remissão com AATR resultando em diminuição do custo hospitalar. Além da importância do custo hospitalar com hemocomponentes, teremos conseqüentemente diminuição da

incidência de doenças hemotransmissíveis como hepatite B , C e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

O aumento do número de leucócitos ocorreu na maioria dos pacientes e após uma mediana de 30 dias do início do tratamento, houve um declínio dos leucócitos para 2.600 ul (mediana). O nadir dos leucócitos corresponde à hematopoese policlonal. Este declínio foi observado por outros autores ao redor da 4ª semana (165).

A resistência primária ao AATR não foi observada em nenhum paciente que utilizou a droga pela primeira vez. A resistência secundária, ou seja, após sua utilização prévia foi constatada em 4 dos 6 pacientes em que este tratamento foi realizado.

Na tabela 8 observa-se que os pacientes que responderam à reindução com AATR utilizaram-no por um período curto na primeira indução de remissão. O paciente número 4 estava sem usar o AATR 15 meses antes da recidiva e mesmo assim foi resistente. O paciente número 5 utilizou uma dose de 90 mg/m² e ketoconazole (800 mg/dia) sem resposta após 12 dias de avaliação.

Warrell e cols. (222) relataram que apenas 3 de 10 pacientes previamente tratados com AATR responderam a reintrodução do tratamento após recidiva. A observação de que um paciente em recidiva, após 23 meses sem o uso de AATR , foi resistente demonstra que a reintrodução do AATR deve ser cautelosa. Muindi e cols. (133) utilizaram o AATR na dose de 90 mg/m² em 10 pacientes que recidivaram em vigência do AATR na dose de 45 mg/m² e nenhum destes pacientes respondeu.

Há vários mecanismos para explicar a resistência ao AATR. O aumento de seu metabolismo hepático (211-212) ou o aumento da proteína citoplasmática ligadora

do ácido retinóico (213-215) levam a diminuição do seu nível plasmático. Embora já tenha sido relatado alteração da expressão da PML/RAR em um clone resistente ao AATR " in vitro " , não se observou resistência celular em pacientes. Algumas estratégias como a utilização de inibidores do citocromo P-450 (Liarozole, ketoconazole), encapsulação lipossomal do AATR, interferon ainda estão em estudos (218- 220).

Assim, com estes dados podemos concluir que a reintrodução do AATR após recidiva deve ser feita com cautela. Caso não haja resposta ao tratamento em poucos dias, há necessidade de se suspender a droga e iniciar outro tratamento de indução de remissão.

Em nosso estudo, a hemorragia em SNC foi a principal causa de morte precoce e, embora esta complicação não tenha sido relacionado estatisticamente com a leucocitose , a mediana de leucócitos deste grupo foi de 66.100 ul. O número pequeno de pacientes que morreu precocemente impediu estudar a correlação entre o sangramento em SNC e a leucometria. Apesar disto, há de se considerar a importância clínica de tal evento. Os trabalhos iniciais publicados por Huang e cols. (7) demonstraram menor mortalidade precoce por hemorragia em SNC , entretanto Frankel e cols. (165) comparando retrospectivamente pacientes tratados com quimioterapia e AATR não constataram diferença na mortalidade precoce. Fenaux e cols. (166) demonstraram mesma taxa de mortalidade precoce em pacientes tratados com AATR ou quimioterapia.

Os 4 pacientes (12 %) do nosso grupo , que desenvolveram a SR, foram manejados com dexametasona e nenhum morreu. Em apenas 1 paciente a droga foi suspensa. Nos demais o quadro foi controlado mesmo com a continuidade do tratamento. As variáveis analisadas: sexo, idade, morfologia, taxa de aumento de

leucócitos (leucócitos no dia do diagnóstico da SR - leucócitos ao diagnóstico) , leucócito máximo, presença ou não de coagulopatia e marcadores de membrana não se correlacionaram estatisticamente com a SR. Vahdat e cols (203) analisaram 21 pacientes com SR de 78 pacientes tratados com AATR. O único fator preditivo para o desenvolvimento da SR foi a presença de CD13.

A SR é diagnosticada em até 40% dos pacientes (222); embora tenha sido associada com mortalidade elevada nos relatos iniciais da literatura, o prognóstico dos pacientes que desenvolveram tal complicação melhorou substancialmente com o emprego precoce de dexametasona , conforme proposto por Frankel e cols. (202). Com esta estratégia os autores não observaram nenhum óbito por SR nos últimos 2 anos.

Embora o papel da quimioterapia citorrredutora seja controverso, nós a empregamos em 13 pacientes, com o objetivo de evitar leucostase e hemorragia em SNC. Fenaux relatou 10 óbitos por leucostase ou SR em 13 pacientes que fizeram uso do AATR. Após esta experiência, os autores (166) iniciaram quimioterapia com citosina arabinosídeo (200 mg/m²/d por 7 dias) e daunoblastina (60 mg/m²/d por 3 dias) com leucócitos de 5.000 ul ao diagnóstico, 6.000 ul no d+5, 10.000 ul no d+10 e 15.000 ul no d+15. Assim, 70% dos pacientes necessitaram de quimioterapia na indução e a SR ocorreu em 3 de 49 pacientes que não realizaram quimioterapia.

Chen e cols. (155) observaram que seus pacientes não apresentaram a SR. Não foi necessário o emprego de quimioterapia a leucocitose, quando ocorreu, foi transitória Os autores especulam que esta diferença seja devida a algum fator ambiental ou genético.

Ohno e cols. (158) iniciavam quimioterapia citorrredutora quando os leucócitos passavam de 20.000 ul pois verificaram que estes pacientes tinham menos chances de entrar em remissão com o AATR.

Warrell e cols (222) observaram que os pacientes com leucocitose apresentavam maior risco de desenvolver hemorragia em SNC, provavelmente por trauma mecânico vascular que aumenta a fragilidade das células favorecendo seu rompimento e, por conseqüência, exacerbação da coagulopatia. O uso de quimioterapia (hidroxiuréia) em doses baixas não diminuiu a mortalidade precoce.

Caso tivéssemos utilizado o mesmo critério proposto por Fenaux e cols. 21 dos nossos 31 pacientes teriam sido submetidos à quimioterapia citorrredutora. De acordo com nosso critério 13 pacientes a realizaram. Dos demais, 8 não apresentaram complicações, pois a leucocitose foi transitória e 1 paciente foi excluído do protocolo por hepatotoxicidade.

Trombose venosa de membros inferiores associado ou não a tromboembolismo pulmonar foi constatado em 7 pacientes e não teve relação com nenhuma variável estudada(idade, sexo, marcadores, coagulopatia, leucócitos ao diagnóstico e leucócitos máximo, uso ou não de quimioterapia citorrredutora). Lacerda e cols. relataram múltiplas tromboes em pacientes com leucocitose (192) e Hashimoto e cols. observaram tromboembolismo fatal com o uso de AATR e antifibrinolíticos(194). A explicação para a tendência de trombose em pacientes em uso de AATR está no fato de que o mesmo corrige a fibrinólise na primeira semana do tratamento(140), porém a CIVD permanece por mais tempo .

A toxicidade em pacientes com idade inferior a 18 anos foi maior que nos pacientes adultos. Mahmoud observaram que 8 de 9 pacientes apresentaram

complicações do tratamento com AATR: pseudotumor cerebral (5), SR (3). A diferença na metabolização do AATR nas crianças pode explicar esta maior toxicidade (181), assim o seu emprego deve ser realizado com cautela. São necessários estudos randomizados para se definir a dose ideal, ou seja, eficaz e com menor toxicidade possível.

Os efeitos colaterais como xerostomia e xerose foram bem tolerados e não houve necessidade da suspensão do tratamento. Um paciente apresentou infiltração leucêmica de pele no d+29 do tratamento. A utilização do AATR faz com que as células adquiram moléculas de adesão em sua superfície o que facilitaria o envolvimento extramedular (199-201). Há na literatura o relato de 2 casos de recidiva extramedular (pele e linfonodos) após o uso do AATR, porém nenhum relato de envolvimento de pele em vigência do tratamento (223). Embora a hepatotoxicidade tenha sido descrita como transitória e não impeditiva da continuidade do tratamento, um dos nossos pacientes apresentou colestase intrahepática acentuada, que resultou em sua exclusão do protocolo. Deve ser ressaltado que a paciente tinha 13 anos, faixa etária onde foi constatado maior toxicidade com dose de AATR de 45 mg/m² (181).

Os derivados da vitamina A são teratogênicos (189,190) quando utilizados no primeiro trimestre da gestação, porém as experiências são com o ácido cis-retinóico e não com o AATR. As duas pacientes gestantes que utilizaram o AATR em nosso serviço não tiveram parto a termo o que impossibilitou a avaliação de malformações.

O uso do AATR na indução de remissão de portadores de LMA M3 não trouxe benefício somente com a menor utilização de hemocomponentes, mas também aumentou a sobrevida deste grupo de pacientes quando comparados aqueles que

utilizaram quimioterapia (166). Assim, a utilização do mesmo na indução de remissão em portadores de LMA M3 está indicada, principalmente em nosso meio onde a disponibilidade de hemocomponentes é limitada.

Após RC com AATR os pacientes devem ser submetidos à quimioterapia de consolidação, caso contrário a recidiva ocorrerá em todos os pacientes. Ainda não estão definidos quantos ciclos de quimioterapia são necessários e qual a indicação de TMO ainda não está definido. O estudo de doença residual mínima com a técnica de PCR pode auxiliar na identificação de pacientes que se beneficiariam de um tratamento mais intensivo de consolidação.

Seiter e cols. (224) observaram desaparecimento de doença residual mínima com o uso de AATR por 10 semanas após indução de remissão com altas doses de citosina arabinosídeo e mitoxantrone, porém não está determinado qual o impacto que esta estratégia terá na sobrevida.

O emprego do AATR no tratamento de indução de remissão em pacientes com diagnóstico de LMA M3, além de trazer grandes benefícios como menor utilização de hemocomponentes e o aumento na sobrevida, contribuiu de modo significativo para o entendimento da leucemogênese desta doença.

São necessários estudos clínicos para definir qual a dose ideal do AATR a ser utilizada na indução de remissão e qual o impacto do tratamento de AATR em doença residual mínima, porém quando se descobrir quais os mecanismos que levam a resistência ao AATR e como contorná-los teremos dado um passo grande para a cura da LMA M3 somente com um agente diferenciador.

6.CONCLUSÕES

1. O AATR mostrou-se um agente capaz de induzir RC na maioria dos pacientes: 28 dos 34 pacientes (82%).
2. A estimativa de sobrevida global em 3 anos é de 55%.
3. A primeira evidência de resposta ao AATR foi a correção da coagulopatia que ocorreu com uma mediana de 3 dias após início do tratamento.
4. Efeitos colaterais como xerostomia e xerose, hipercalcemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia foram transitórios mesmo com a continuidade do tratamento.
5. A principal causa de morte precoce foi hemorragia em SNC.
6. Não houve relação entre leucocitose, mortalidade precoce e SR,.
7. A incidência da SR foi de 12%. O tratamento precoce com dexametasona reverteu o quadro mesmo com a continuidade do tratamento em 4 pacientes.
8. Nenhuma das variáveis analisadas teve relação com o desenvolvimento da SR .
9. Nenhum paciente foi a óbito por SR ou trombose.
10. A probabilidade de nova remissão em pacientes previamente tratados com AATR é pequena : 2/6 pacientes .

7. GLOSSÁRIO

Células NB4: Linhagem celular obtida de um paciente com leucemia promielocítica aguda com a t(15;17).(225)

Células NB4 r: Linhagem celular obtida da linhagem NB4 através de cultura com AATR em quantidades crescentes, a qual é resistente ao mesmo.(207)

Células HL60: Linhagem celular haplóide para o gene alfa do receptor do ácido retinóico, obtida de um paciente com leucemia mielóide aguda FAB M2 (227,228).

Células HL60r: Linhagem celular obtida da HL60 resistente ao ácido retinóico a qual possui uma mutação em ponto no receptor alfa do ácido retinóico. (229)

CRABP : Proteína citoplasmática ligadora do ácido retinóico , a qual após se ligar com com o AATR favorece sua metabolização.

Exon : Segmento de um gene que é transcrito ao ácido ribonucleico mensageiro (RNA m).

Técnica de PCR: *Polymerase Chain Reaction* . Processo de síntese laboratorial de material genético (DNA), a partir da ação de uma enzima polimerase (Taq) sobre oligonucleotídeos, tendo como molde um segmento de DNA.

Translocação: alteração estrutural envolvendo a troca de material genético entre dois ou mais cromossomos.

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 HILLESTAD, L.K. Acute Promyelocytic Leukemia. Acta Med. Scand. , v.159, p. 189-194, 1957.
- 2 GOLOMB, H.M.; ROWLEY, J.D.; VARDIMAN, J.; BARON, J.; LOCKER, G.; KRASNOW, S. Parcial deletion of long arm of chromosome 17. A specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? Arch Intern Med. , v. 136, p.825-828,1976.
- 3 ROWLEY, J.D.; GOLOMB, H.M.; DOUGHERTY, C. 15/17 translocation: a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. Lancet, v.1, p. 549-550, 1977.
- 4 ROSENTHAL, R.L. Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia. Blood, v .21, p. 495-508, 1963.
- 5 DIDISHEIN, P.; TROMBOLD, J.S.; VANDERVOORT, R.L.E.; MIBASHAN, R.S. Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiencies. Blood, v.23, p. 717-728, 1964.
- 6 SULTAN, C.; HEILMANN-GOUAULT, M.; TULLIEZ, M. Relationship between blast-cell morphology and occurrence of a syndrome of disseminated intravascular coagulation. Brit J Haematol., v.24, p.255-259, 1973.
- 7 HUANG, M.E.; YE, Y.C.; CHEN, S.R.; CHAI, J.R.; LU, J.X.; ZHAO, L.; GU, L.J.; WANG, Z.Y. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood, v.72, n. 2, p.567-572, 1988.
- 8 JONES, M.E.; SALEEM, A. Acute promyelocytic leukemia. A review of the literature. Am J Med., v. 65, p.673-677, 1978.
- 9 MERTLESMANN, R.; THALER, H.T.; TO, L.; ET AL. Morphological classification, response to therapy and survival in 263 adult patients with acute non-lymphocytic leukemia. Blood, v.56, p. 773-781, 1980.
- 10 MCKENNA, R.W.; PARKIN, J.; BLOOMFIELD, C.D.; SUNDBERG, R.D. BRUNNING RD. Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. Br J Haematol., v.50, p. 201-214, 1982.
- 11 DAVEY, F.R.; DAVIS, R.B.; MACCALLUM, J.M.; ET AL. Cancer and leukemia group B, Brookline, Massachusetts: morphologic and cytochemical characteristics of acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol, v. 30, p. 221-227, 1989.
- 12 CREUTZIG, U.; RITTER, J.; RIEHM, H.; et al. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: A report of the German Cooperative Study AML- BFM- 78. Blood , v.65, p. 298-304,1985.
- 13 CHESSELLS, J.M.; O'CALLAGHAN, U.; HARDISTY, R.M. Acute myeloid leukaemia in childhood: Clinical features and prognosis. Br J Haematol. , v. 63, p.555-564, 1986.
- 14 CARTER, M.; KALWINSKY, D.K.; DAHL, G.V.; et al. Childhood acute promyelocytic leukemia: A rare variant of nonlymphoid leukemia with distinctive clinical and biological features. Leukemia , v.3, p.298-302, 1989.

- 15 CANTÙ-RAJNOLDI, A.; FERRARI, M.; CAMBIAGHI, G.; et al. Atypical acute promyelocytic leukemia (M3 variant): Description of two cases. Acta Haematol , v. 66, p.44-49, 1981.
- 16 GILBERT, R.D.; KARABUS, C.D.; MILLS, E.. Acute promyelocytic leukemia: A childhood cluster. Cancer , v.59, p. 933-935, 1987.
- 17 WILLIAMS, C.K.O.; FOLANI, A.O.; SADITAN, A.A.O.; et al. Childhood acute leukemia in a tropical population. Br J Cancer, v.42, p.89-94, 1982.
- 18 DE SALVO, L.; WEIR-MEDINA, J.; GOMEZ-SANCHEZ, O.; et al. Leucemia promielocítica aguda en el occidente de Venezuela. Sangre , v. 34, p.329-331, 1989.
- 19 ROVELLI, A.; BIONDI, A.; CANTÙ-RAJNOLDI, A.; et al. Microgranular variant of acute promyelocytic leukemia in children. J Clin Oncol. , v.10, n. 9, p.1413-1418, 1992.
- 20 GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. Acute promyelocytic leukemia: Haemorrhagic manifestation and morphologic criteria. Br J Haematol. , v. 29, p. 373-376, 1975.
- 21 GROOPMAN, J.; ELIMAN, L. Acute promyelocytic leukemia. Am J Hematol. , v.7, p. 395-408, 1979.
- 22 TALLMAN, M.S.; KWAAN, H.C. Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. Blood. , v. 79, p.543-553, 1992.
- 23 BERNARD, J.; WEIL, M.; BOIRON, M.; JACQUILLAT, C.; FLANDRIN, G.; GEMON, M.F. Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment by Daunorubicin. Blood. , v. 41, p.489-496, 1973.
- 24 Kartarjian, H.; Keating, M.; Walters, R.; Estey, E.H.; MaCredie, K.B.; Smith, T.L.; Dalton, W.T.; Cork, A.; Trujillo, J.M.; Freireich, E.J. Acute promyelocytic leukemia. MD Anderson Hospital Experience. Am J Med. , v. 80, p. 789-797, 1986.
- 25 AVVISATI, G.; CATE, J.W.T.; MANDELLI, F. Acute promyelocytic leukemia. Br J Haematol. , v. 81, p.315-320, 1992.
- 26 CUNNINGHAM, I.; GEE, T.S.; REICH, L.M.; KEMPIN, S.J.; CLARKSON, B.D. Acute promyelocytic leukemia: Treatment results during a decade at Memorial Hospital. Blood. , v. 73, p.1116-1122, 1989.
- 27 GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. Acute promyelocytic leukaemia: Haemorrhagic manifestation and morphologic criteria. Br J Haematol. , v. 29, p. 373-376, 1975.
- 28 DRAPKIN, R.L.; GEE, T.S.; DOWLING, M.D.; et al. Prophylactic heparin therapy in acute promyelocytic leukemia. Cancer. , v. 41, p. 2484-2490, 1978.
- 29 CORDONNIER, C.; VERNANT, J.P.; BRUN, B.; et al. Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. Cancer. , v. 55, p.18-25, 1985.
- 30 GOLDBERG, M.A.; GINBURG, D.; MAYER, R.J.; et al. Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia? Blood. v. 69, p. 187-191, 1987.
- 31 ANDOH, K.; SADAKATA, H.; UCHIYAMA, T.; NARAHARA, N.; TANAKA, H.; KOBAYASHI, N.; MAEKAWA, T. One-stage method for assay of tissue factor activity of leukemic cell with special reference to disseminated intravascular coagulation. Am J Clin Pathol. , v. 93, p. 679-684, 1990.

- 32 KUBOTA, T.; ANDOH, T.; SADAKATA, H.; TANAKA, H.; KOBAYHI, N. Tissue factor released from leukemic cells. Thromb Haemost. , v. 65, p.59-63, 1991.
- 33 BEVILACQUA, M.; POBER, J.; MAGEAR, G.; FIERS, W.; COTRAN, R.; CIMBROME, M. Recombinant human tissue necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: Characterization and comparison with interleukin-1. Proc Natl Acad Sci USA. , v. 83, p.4533-4537, 1986.
- 34 COZZOLINO, F.; TORCIA, M.; MILIANI, A.; CAROSSINO, A.M.; GIORDIANI, R.; CINOTTI, S.; FILIMBERTI, E.; SACCARDI, R.; BERNABEI, P.; GUIDI, G.; DIGUGLIEMMO, R.; PISTOIA, V.; FERRARINI, M.; NAWROTH, P.P.; STERN, D. Potential role of interleukin-1 as a trigger for diffuse intravascular coagulation in acute nonlymphoblastic leukemia. Am J Med. , v. 84, p.240-250, 1988.
- 35 NAWROTH, P.P.; HANDLEY, D.; ESMON, C.T.; STERN, D.M. Interleukin-1 induces endothelial cell procoagulant while suppressin cell surface anticoagulant activity. Proc Natl Acad Sci. , v. 83, p.3460-3464, 1986.
- 36 NAWROTH, P.P.; STERN, D.M. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. J Exp Med. , v. 163, p.740-745, 1986.
- 37 FALANGA, A.; GORDON, S.G. Isolation and characterization of cancer procoagulant A: A cysteine protease from malignant tissue. Biochem. , v. 24, p.5558-5567, 1985.
- 38 WILSON, E.L.; JACOBS, P.; DOWDLE, E.B. The secretion of plasminogen activators by human myeloid leukemic cells in vitro. Blood. , v. 61, p.568-574, 1983.
- 39 GRALNICK, H.R.; ABRELL, E. Studies of procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. Br J Haematol. , v. 24, p.89-99, 1973.
- 40 BROWER, M.S.; HARPEL, P.C. Proteolytic cleavage and inactivation of alpha-2-plasmin inhibitor and C1 inactivation by human polymorphonuclear leukocyte elastase. J Bio Chem. , v. 257, p.9849-9854, 1982.
- 41 DOMBRET, H.; SUTTON, L.; DUARTE, M. T.; LEBLOND, V.; CASTAIGNE, S.; DEGOS, L. Combined therapy with all-trans retinoic acid and high dose chemotherapy in patients with hyperleukocytic acute promyelocytic leukemia and severe visceral hemorrhage. Leukemia , v. 6, p.1237-1242, 1992.
- 42 HAUPTMANN, R.; MAURER-FOGY, I.; KRYSSTEK, E.; BODO, G.; ANDREE, H.; REUTELINSPIERGER, C.P.M. Vascular anticoagulant B: A novel human Ca²⁺/phospholipid binding protein that inhibits coagulation and phopholipase A₂ activity. Eur J Biochem., v. 185, p.63, 1989.
- 43 WU, X.; SHAO, G.; CHEN, S.; WANG, X.; WANG, Z.Y. Studies on the relationship between protein Kinase C and differentiation of promyelocytic leukemia cells induced by retinoic acid. Leuk Res. , v. 13, p.869, 1989.
- 44 CHANG, K.S. Molecular Pathology of Acute Promyelocytic Leukemia. Hemathol Pathol. , v.7, n.4, p.217, 1993.
- 45 BENNETT, J.M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M.T.; FLANDRIN, G.; GALTON, D.A.; GRALNICK, H.R.; SULTAN, C. Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol. , v. 33, p.451-458, 1976.

- 46 Bennett, J.M.; Catovsky, D.; Daniel, M.T.; Flandrin, G.; Galton, D.A.; Gralnick, H.R.; Sultan, C.A variant form of hipergranular promyelocytic leukemia. Ann Intern Med. , v. 92, p.261-280, 1980.
- 47 GOLDMAN, J.M..Acute promyelocytic leukaemia. Br Med J , v. 1, p.380-382, 1974.
- 48 BRETON-GORIUS, J.; HOUSSAY, D. Auer bodies in acute promyelocytic leukemia. Demonstration of their fine structure and peroxidase localization. Lab Invest. , v. 28, p.135-141, 1973.
- 49 Tomonaga, M.; Yoshida, Y.; Tagawa, M.; Jinnai, I.; Kuriyama, K.; Amenomori, T.; Yoshioka, A.; Matsuo, T.; Nonaka, H.; Ichimaru, M. Cytochemistry of acute promyelocytic leukemia (M3): Leukemic promyelocytes exhibit heterogeneous patterns in cellular differentiation. Blood. ,v. 66, p.350-357, 1985.
- 50 LEMEZ ,P. A case of acute promyelocytic leukemia with "faggot cells" exhibiting strong alpha-naphthylbutyrate esterase activity.(Letter). Br J Hematol. , v. 68, p. 138-139, 1988.
- 51 SCOTT, C.S.; PATEL, D.; DREXLER, H.G.; et al. Immunophenotypic and enzymatic studies do not support the concept of mixed monocytic-granulocytic differentiation in acute promyelocytic leukemia(M3):A study of 44 cases. Br J Haematol. , v. 71, p.505-509, 1989.
- 52 JONES, M.E.; SALEEM, J. Acute promyelocytic leukemia. Am J Med. , v. 65,p.673-677, 1978.
- 53 TESTA, J.R.; GOLOMBO, H.M.; ROWLEY, J.D.; et al. Hypergranular promyelocytic leukemia (APL): Cytogenetic and ultrastructural specificity. Blood. , v. 52, p.272-280, 1978.
- 54 GOLOMBO, H.M.; ROWLEY, J.D.; VARDIMAN, J.W.; et al. Microgranular acute promyelocytic leukemia: A distinct clinical, ultrastructural and cytogenetic entity. Blood. , v. 55, p. 253-259, 1980.
- 55 VAN DEN BERGHE, H. Morphologic, immunologic and cytogenetic(MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. Br J Haematol. , v. 68, p.487-494, 1988.
- 56 SOLARY, E.; CASANOVAS, R.O.; CAMPOS, L.; BENÉ, M.C.; FAURE, G.; MAINGON, P.; FALKENRODT, A.; LENORMAND, B.; GENETET, N. Surface markers in adult acute myeloblastic leukemia: correlation of CD19+, CD34+ and CD14+/Dr- phenotypes with shorter survival. Leukemia , v. 6, n.5, p.393-399, 1992.
- 57 NELSON, D.A.; DAVEY, F.R.; MAYER, R.J.; SCHIFFER, C.; MCLNTYNE, D.R.; BLOOMFIELD, C.D. Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. Blood, v, 68, n. 6, p.1232-1241, 1986.
- 58 Neame, P.B.; Soamboonsrup, P.; Browman, G.P.; Meyer, R.M.; Bengner, A.; Wilson, W.E.C.; Walker, I.R.; Saeed, N.; McBride, J.A. Classifying acute leukemia by immunophenotyping: A combined FAB-Immunologic classification of AML. Blood, v. 68, n.6, p.1355-1362, 1986.
- 59 PAIETTA, E.; ANDERSEN, J.; GALLAGHER, R.; BENNETT, J.; YUNITS, J.; CASSILETH, P.; ROWE, J.; WIERNIK, P.H. The Immunophenotype of Acute

- Promyelocytic Leukemia (APL): an ECOG Study. Leukemia, v. 8, n. 7, p.1108-1112, 1994.
- 60BLOOMFIELD, C.D.; CHAPELE, A. Chromosome abnormalities in ANLL: clinical and biologic significance. Sem in Oncol., v. 14, p. 372, 1987.
- 61HEIM, S. Cytogenetics in the investigation of haematological disorders. Clin Hematol., v. 3, p.921-948, 1990.
- 62ROWLEY, J.D. Biological implications of consistent chromossome rearrangements in leukemia and lymphoma. Cancer Res. V.44, p 3159, 1984.
- 63LARSON, R.A.; KONDO, K.; WARDIMAN, J.W.; BUTLER, A.E.; GOLOM, H.M.; ROWLEY, J.D. Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. Am J Med. , v. 76, p. 827, 1984.
- 64TAKATSUKI, H.; SADAMURA, S.; UMEMURA, T.; ABE, Y.; GOTO, T.; YUFU, Y.; KATSUNO, M.; HIRATA, J.; NISHIMURA, J.; NAWATA, H. PML/RARa fusion gene is expressed in both granuloid/macrophage and erythroid colonies in acute promyelocytic leukaemia.Br J Haematol. , v. 85, p. 477-482, 1993.
- 65DE THÉ, H.;CHOMIENNE, C.; LANOTTE, M.; DEGOS, L.; DEJEAN, A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukemia fuses the retinoid receptor a gene to a new novel transcribed locus. Nature , v. 347, p. 558-561, 1990.
- 66DE THÉ, H.; LAVAU, C.; MARCHIO, A.; CHOMIENNE, C.; DEGOS, L. The PML-RARa fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. Cell , v. 66, p. 675-84, 1991.
- 67KAKISUKA, A.; MILLER, W.R JR.; UMESONO, K.; et al. Chromossomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR-a with a novel putative transcription factor, PML. Cell , v. 66, p.663-674, 1991.
- 68LO COCO, F.; DIVERIO, D.; D'ADAMO, F.; AVVISATI, G.; ALIMENA, G.; NANNI, M.; ALCALAY, M.; PANDOLFI, P.P.; PELICCI, P.G. PML/RAR a rearrangement in acute promyelocytic leukemias apparently lacking the t(15;17) translocation. Eur J Haematol. , v. 48, p.17, 1992.
- 69MITELMAN, F. Catalog of Chromossome Aberrations in Cancer (ed 3). New York,NY,Liss. 1988.
- 70CHEN, Z.; BRAND, N.J.; CHEN, A.; CHEN, S.J.; TONG, J.H.; WANG, Z.Y.;WAXMAN, S.; ZELENT, A. Fusion between a novel Kruppel-like finger gene and retinoid acid receptor alfa locus due to a variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukemia. EMBO J., v. 12, p.1161, 1993.
- 71CHEN, S.J.; ZELENT, A.; TONG, J.H.; YU, H.Q.; BRAND, N.J.; WANG, Z.Y.; DERRÉ, J.; BERGER, R.; WAXMAN, S.; CHEN, Z. Rearrangements of the retinoic acid receptor alfa and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. J Clin Invest. , v. 91, p.2260, 1993.
- 72COREY, S.; LOCKER, J.; LEVIN, S.S.; REDNER, R.; PENCHANSKI, L.; GOLLIN, S. A non-classical translocation involving 17q12(retinoic acid receptor a) in acute promyelocytic leukemia with atypical features. Blood , v. 111a, 1993.

- 73 MIURA, I.; NISHINARI, T.; HASHIMOTO, K.; NIMURA, T.; MIURA, S.; MIURA, A.B. Translocation (8;17)(p21;q21), a Possible Variant of t(15;17), in Acute Promyelocytic Leukemia. Cancer Genet Cytogenet. , v. 72, p. 75-77, 1994.
- 74 MCKINNEY, C.D.; GOLDEN, W.L.; GEMMA, N.W.; SWERDLOW, S.H.; WILLIAMS, M.E. RARA and PML Gene Rearrangements in Acute Promyelocytic Leukemia With Complex Translocations and Atypical Features. Genes, Chromosomes & Cancer , v. 9, p.49-56, 1994.
- 75 GIGUERE, V.; ONG, E.S.; SEQUI, P.; EVAN, R.M. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. Nature , v. 330, p. 624, 1987.
- 76 PETKOVICH, M.; BRAND, N.J.; KRUST, A.; CHAMBON, P. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptor. Nature , v. 330, p. 444, 1987.
- 77 MANGELSDORF, D.J.; ONG, E.S.; DYCK, J.A.; EVANS, R.M. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. Nature , v. 345, p.224, 1990.
- 78 HAMADE, K.; GLEASON, S.L.; LEVI, B.Z.; HIRCHFELD, S.; APPOLLA, E.; OZATO, K. H-RIBP, a member of the nuclear hormone receptor superfamily that binds to both the regulatory element of major histocompatibility class I gene and the estrogen response element. Proc Natl Acad Sci USA , v.86, p.8289, 1989.
- 79 MANGELSDORF, D.J.; BORGMEYER, U.; HEYMAN, R.A.; ZHOU, J.Y.; ONG, E.S.; ORO, A.E.; KAKIZUKA, A.; EVANS, R.M. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid. Genes Dev., v. 6, p.329, 1992.
- 80 Brand, N.; Petkovich, M.; Krust, A.; Chambon, P.; de The, H.; Marchio, A.; Tiollais, P.; Dejean, A. Identification of a second human retinoic acid receptor. Nature, v. 332, p.850, 1988.
- 81 LARGMAN, C.; DETMER, K.; CORRAL, J.C.; HACK, F.M.; LAWRENCE, J. Expression of retinoic acid receptor alpha mRNA in human leukemia cells. Blood , v. 74, p.99, 1989.
- 82 GALLAGHER, R.E.; SAID, F.; PUA, I.; PAPENHAUSEN, P.R.; PAIETTA, E.; WIERNIK, P.H. Expression of retinoic acid receptor alpha mRNA in human leukemia cells with variable responsiveness to retinoic acid. Leukemia , v. 3, p.789, 1989.
- 83 KIZAKI, M.; KOEFFLER, H.P.; LIN, C.W.; MILLER, C.W. Expression of retinoic acid receptor mRNA in hematopoietic cells. Leukemia Res , v. 14, p.645, 1990.
- 84 KRUST, A.; KASTNER, P.; PETKOVICH, M.; ZELENT, A.; CHAMBON, P. A third human retinoic acid receptor, HRAR gamma. Proc Natl Acad Sci USA, v. 86, p.5310, 1989.
- 85 ZELENT, A.; KRUST, A.; PETKOVICH, M.; KASTNER, P.; CHAMBON, P. Cloning of murine alpha and beta retinoic acid receptor and a novel gamma predominantly expressed in skin. Nature , v. 339, p.714, 1989.
- 86 DE THÉ, H.; MARCHIO, A.; TIOLLAIS, P.; DEJEAN, A. Differential expression and ligand regulation of the retinoic acid receptor alpha and beta gene. EMBO J. , v. 8, p.429, 1989.

- 87ZHANG ,X.K.; HOFFMANN, B.; TRAN, P.B.V.; RAUPHER, G.; PFAHL, M. Retinoid X receptor is an auxiliary protein for thyroid hormone and retinoic acid receptor. Nature , v.335, p.441, 1992.
- 88KLIWER, S.A.; UMESONO, K.; MANGELSDORF, D.J.; EVANS, R.M. Retinoid X receptor interacts with nuclear receptor in retinoic acid, thyroid hormone, and vitamin D3 signaling. Nature, v. 335, p.446, 1992.
- 89BUGGE, T.H.; PHOL, J.; LONNOY, O.; STUNNENBERG, H.G. RXR alfa, a promiscuous partner of retinoic acid and thyroid hormone receptors. EMBO J. , v. 11, p.:1409, 1992.
- 90Leid, M.; Kastner, P.; Lyons, R.; Nadshtsi, H.; Sauders, M.; Zacharewski, T.; Chen, J.Y.; Staub, A.; Garnier, J.M.; Chambon, P. Purification, cloning and RXR identity of the HeLa cell factor with which RAR or TR heterodimerizes to bind target sequence efficiently. Cell, v. 68, p. 377, 1992.
- 91LEVIN, A.A.; STURZENBECKERF, L.J.; KAZMER, S.; et al. 9-cis Retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR a. Nature ,v. 335, p.359-361, 1992.
- 92HEYMAN, R.A.; MANGELSDORF, D.J.; DYCK, J.A.; et al. 9-cis Retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. Cell , v. 68,p. 397-406, 1992.
- 93BORROW, J.; GODDARD, A.D.; SHEER, D.; SOLOMON, E. Molecular analysis of APL breakpoint cluster region on chromosome 17. Science v. 249, p.1577-1580, 1990.
- 94CHANG, K.S.; TRUJILLO, J.M.; OGURA, T.; et al. Rearrangement of the retinoic acid receptor gene in APL. Leukemia , v.5, p. 3200-3204, 1991.
- 95Chen, S.J.; Zhu, Y.J.; Tong, J.H.; Dong, S.; Huang, W.; Chen, Y.; Xiang, W.M.; Zhang, L.; Li, X.L.; Qian, G.Q.; Wang, Z.Y.; Chen, Z.; Larsen, C.J.; Berger, R. Rearrangements in the second intron of the RARA gene are present in a large majority of patients with acute promyelocytic leukemia and are used as molecular marker for retinoic acid-induced leukemic cell differentiation. Blood, v. 78, p. 2696-2701, 1991.
- 96lemons, R.; Eilender, D.; Waldmann, R.A.; Rebentisch, M.; Frej, A.K.; Ledbetter, D.H.; Willman, C.; McConnell, T.; O'Connell, P. Cloning and characterization of the t(15;17) translocation breakpoint region in APL. Gen Chrom Cancer , v. 2, p.79-87, 1990.
- 97COHEN, D.R.; CURRAN, T. fra-1: A serum-inducible, cellular immediate-early gene that encodes a fos-related antigen. Mol Cell Biol , v.8,p.2063, 1988.
- 98ZERIAL, M.; TOSCHI, L.; RYSECK, R.P.; SCHUERMANN, M.; MULLER, R.; BRAVO, R. The product of a novel growth factor activated gene, fos B, interacts with Jun proteins enhancing their DNA binding activity. EMBO J. , v.8,p.805, 1989.
- 99Pandolfi, P.P.; Alcalay, M.; Longo, L.; Fagioli, M.; Zangrilli, D.; Mencarelli, A.; Diverio, D.; Biondi, A.; Lo Coco, F.; Rambaldi, A.; Grignani, F.; Rochette-Egly, C.; Gaube, M.P.; Chambon, P.; Pelicci, P.G. Genomic variability and splicing generate multiple PML/RAR alpha transcripts that encode aberrant PML proteins and

- PML/RAR alpha isoforms in acute promyelocytic leukaemia. EMBO J. , v.1, p.1937, 1992.
- 100 Claxton, D.F.; Reading, C.L.; Nagarjan, L.; Tsujimoto, Y.; Anderson, B.S.; Estey, E.; Cork, A.; Huh, Y.O.; Trujillo, J.; Deisseroth, A.B. Correlation of CD2 expression with PML gene breakpoints in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood, v. 80, p.582, 1992.
- 101 ALCALAY, M.; ZANGRILLI, D.; FAGIOLI, M.; PANDOLFI, P.P.; MENCARELLI, A.; LO COCO, F.; GRIGNANI, F.; PELICCI, P.G. Expression pattern of the RAR a-PML fusion gene in acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. , v.89, p.4840, 1992.
- 102 CHANG, K.S.; STASS, S.A.; CHU, D.T.; DEAVEN, L.L.; TRUJILLO, J.M.; FREIREICH, E.J. Characterization of a fusion cDNA (RAR/myl) transcribed from the t(15;17) translocation breakpoint in acute promyelocytic leukemia. Mol Cell Biol. , v. 12, p.800, 1992.
- 103 KAKIZUKA , A.; MILLER, W.H.; UMESONO, K.; WARRELL, R.P.; FRANKEL, S.R.; MURTY, V.V.S.; DMITROVSKY, E.; EVANS, R.M. Chromosomal translocation t(15;17) in human acute leukemia fuses RARA with a novel putative transcription factor, PML. Cell , v. 66, p.663, 1991.
- 104 DE THÉ, H.; LAVAU, C.; MARCHIO, A.; CHOMIENNE, C.; DEGOS, L.; DEJEAN, A. The PML-RAR fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. Cell , v. 66,p.675, 1991.
- 105 PANDOLFI, P.P.; GRIGNANI, F.; ALCALAY, M.; MENCARELLI, A.; BIONDI, A.; LO COCO, F.; PELICCI, P.G. Structure and origin of the acute promyelocytic leukemia myl/RAR cDNA and characterization of its retinoid-binding and transactivation properties. Oncogene , v.6, p. 1285, 1991.
- 106 KASTNER, P.; PEREZ, A.; LUTZ, Y.; ROCHETTE-EGLY, C.; GAUB, M.P.; DURAND, B.; LANOTTE, M.; BERGER, R.; CHAMBON, P. Structure, localization and transcriptional properties of two classes of retinoic acid receptor fusion proteins in acute promyelocytic leukemia (APL): Structural similarities with a new family of oncoproteins. EMBO J , v.11,p.629, 1992.
- 107 GODDARD, A.; BORROW, J.; FREEMONT, P.S.; SOLOMON, E. Characterization of a zinc finger gene disrupted by the t(15;17) in acute promyelocytic leukemia. Science , v.254, p.1371,1991.
- 108 RODEGHIERO, F.; AVVISATI, G.; CASTMAN, G.; BARBUI, T.; MANDELLI, F. Early deaths and antihemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A gimena study on 268 patients. Blood , v. 75, p.2112-2117, 1990.
- 109 Sanz, M.A.; Jarque, I.; Martin, G.; Lorenzo, I.; Martinez, J.; Rafecas, J.; Pastor, E.; Sayas, M.J.; Sanz, G.; Gomis, F. Acute promyelocytic leukemia, therapy results and prognostic factors. Cancer , v. 61, p.7-13, 1988.
- 110 BERNARD, J.; WEIL, M.; BOIRON, M.; JACQUILLAT, C.; FLANDRIN, G.; GEMON, F. Acute promyelocytic leukemia. Results of treatment with daunorubicin. Blood , v.41, p.489, 1973.

- 111 FENAUX, P.; TERTIAN, G.; CASTAIGNE, S.; TILLY, M.; LEVERGER, G.; BALTERS, F.; MARTY, M. A randomized trial of amsacrine and rubidazole in 39 patients with acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. , v. 9,p.1556, 1991.
- 112 HEAD, D.R.; KOPECKY, K.; HEWLETT, J.; et al. Survival with cytotoxic therapy in acute promyelocytic leukemia: a SWOG report. Blood ,v. 78, p. 268a(Suppl), 1991.
- 113 KARTARJIAN, H.M.; KEATING, M.J.; MCCREDIE, K.B.; BERAN, M.; WALTERS, R.; DALTON, W.;et al. A characteristic pattern of leukemic cell differentiation without cyto-reduction during remission induction in acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol. , v. 3,p. 793-798, 1985.
- 114 STONE, R.M.; MAGUIRE, M.; GOLDBERG, M.A.; ANTIN, J.H.; ROSENTHAL, D.S.; MAYER, R.J. Complete remission in acute promyelocytic leukemia despite persistence of abnormal bone marrow promyelocytes during induction therapy: experience in 34 patients. Blood ,v. 71, p. 690-6966, 1988.
- 115 TABIN, C.J. Retinoids, homeoboxes, and growth factors: toward molecular models for limb development. Cell , v. 66, p.199-217, 1991.
- 116 BLOMHOFF, R.; GREEN, M.H.; GREEN, J.B.; BERG, T.; NORUM, K.R. Vitamin A metabolism: New perspectives on absorption, transport, and storage. Physiol Rev. , v.71, p.951-990, 1991.
- 117 PHILLIPS, W.E.J.; MURRAY, T.K.; CAMPBELL, J.S. Serum vitamin A and carotenoids of Canadians. Can Med Assoc J. , v.102, p.1085-1086, 1970.
- 118 FIDGE, N.H.; SHIRATORI, T.; GANGULY, J.;et al. Pathways of absorption of retinal and retinoic acid in the rat. J Lipid Res. , v.9, p. 103-109, 1968.
- 119 CASTAIGNE, S.; CHOMIENNE, C.; DANIEL, M.T.; et al. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia .1. Clinical results. Blood , v. 76, p.1704-1709, 1990.
- 120 CHEN, Z.X.; XUE, Y.Q.; ZHANG, R.; et al. A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. Blood , v. 78, p. 1413-1419, 1991.
- 121 WARRELL, R.P.J.; FRANKEL, S.R.; MILLER, W.H.J.; et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin(all-trans-retinoic acid). N Engl J Med., v.324,p.1385-1393, 1991.
- 122 MUINDI, J.; FRANKEL, S.; HUSELTON, C.; DEGRAZIA, F.; GARLAND, W.; YOUNG, C.W.; WARRELL, R.P. JR. Clinical pharmacology of oral all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. Cancer Res., v. 52, p.2138, 1992.
- 123 Smith, M.A.; Adamson, P.C.; Balis, F.M.; Feusner, J.; Aronson, L.; Murphy, R.F.; Horowitz, M.E.; Reaman, G.; Hammond, D.; Fenton, R.M.; Connaghan, G.D.; Hittelman, W.N.; Poplack, D.G. Phase I and pharmacokinetic evaluation of all-trans retinoic acid in pediatric patients with cancer. J Clin Oncol. , v.10, p.1666-1673, 1992.

- 124 LEFEBVRE, P.; THOMAS, G.; GOURMEL, B.; et al. Pharmacokinetics of oral all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. Leukemia, v. 5, p.1054-1058, 1991.
- 125 MUINDI, J.R.F.; YOUNG, C. W.; WARRELL, R. P. JR. Clinical Pharmacology of All-trans Retinoic Acid. Leukemia, v. 8, n.11, p.1807-1812, 1994.
- 126 LEVIN, A.A.; STURZENBECKER, L.J.; KAZMER, S.; et al. 9-cis Retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR α . Nature, v.355, p. 359-361, 1992.
- 127 HEYMAN, R.A.; MANGELRDORF, D.J.; DYCK, J.A.; et al. 9-cis Retinoic acid is a high affinity ligand for the retinoid X receptor. Cell, v. 68, p. 397-406, 1992.
- 128 BERNSTEIN, P.S.; LAW, W.C.; RANDO, R.R. Isomerization of all-trans-retinoids to 11-cis-retinoids in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A., v. 84, p.1849-1853, 1987.
- 129 Castaigne, S.; Lefebvre, P.; Chomienne, C.; Suc, E.; Rigal-Huguet, F.; Gardin, C.; Delmer, A.; Archinbaud, E.; Tilly, H.; Janvier, M.; Isnard, F.; Travade, P.; Montfort, L.; Delannoy, A.; Rapp, M.J.; Cristian, B.; Montastruc, M.; Weh, H.; Fenaux, P.; Dombret, H.; Gourmel, B.; Degos, L. Effectiveness and Pharmacokinetics of Low-Dose All-trans Retinoic Acid (25 mg/m²) in Acute Promyelocytic Leukemia. Blood, v.82, n.12, p. 3560-3563, 1993.
- 130 CHOMIENNE, C.; BALLERINI, P.; BALITRAND, N. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. II. In vitro studies: Structure-function relationship. Blood, v. 76, p.1710-1717, 1990.
- 131 CHOMIENNE, C.; BALLERINI, P.; BALITRAND, N. Retinoic acid therapy for promyelocytic leukemia. Lancet, v. 2, n. 7, p.746-747, 1989.
- 132 KURZROCK, R.; ESTEY, E.; TALPAZ, M. All-trans retinoic acid : tolerance and biologic effects in myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol., v.11, p.1489-1495, 1993.
- 133 Muindi, J.; Frankel, S.R.; Miller, W.H. Jr.; Jakubowski, A.; Scheinberg, D.A.; Charles, W.Y.; Dmitrovsky, E.; Warrell, R.P. Jr. Continuous Treatment with all-trans retinoic acid causes a progressive reduction in plasma drug concentrations: Implications for relapse and retinoid "resistance" in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood, v.79, n. 2, p. 299-303, 1992.
- 134 RIGAS, J. R.; FRANCIS, P.A.; MUINDI, J. R.; et al. Constitutive variability in the pharmacokinetics of the natural retinoid, all-trans retinoic acid, and its modulation by ketoconazole. J. Natl. Cancer Inst., v. 85, p.1921-1926, 1993
- 135 ADAMSON, P. C.; BALIS, F. M.; SMITH, M. A.; et al. Pharmacokinetics of all-trans-retinoic acid administered on an intermittent schedule. Mol Cell Differentiation, v. 1, p. 479, 1994.
- 136 ISHII, H.; HORIE, S.; KIZAKI, K.; KAZAMA, M. Retinoic acid counteracts both the downregulation of thrombomodulin and the induction of tissue factor in cultured human endothelial cells exposed to tumor necrosis factor. Blood, v. 80, p.2556-2562, 1992.

- 137 TAPIOVAARA, H.; HURME, M.; VAHERI, A. Induction of Differentiation of Promyelocytic NB4 Cells by Retinoid Acid Is Associated With Rapid Increase in Urokinase Activity Subsequently Downregulated by Production of Inhibitors. Blood, v. 83, n.7, p.1883-1891, 1994.
- 138 Dombret, H.; Renesto, P.; Scrobohaci, M.L.; Guerci, A.P.; Baruchel, A.; Molina, L.; Rapp, M.J.; Cordonnier, C.; Castaigne, S.; Degos, L. Plasma free serine protease activity (SPA) in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. Blood, v. 249a (Suppl), 1992.
- 139 DEGOS, L. Differentiation Therapy of Leukemia. Leukemia and Lymphoma, v.13, p.39-43, 1994.
- 140 TALLMAN, M.S.; HAKIMIAN, D.; KWAAN, H.C.; RICKLES, F.R. New insights into the pathogenesis of coagulation dysfunction in acute promyelocytic leukemia. Leukemia and lymphoma, v.11, p.27-36, 1993.
- 141 WOLBACH, S.B.; HOWE, P.R. Tissue changes following deprivation of fat soluble A vitamin. J Exp Med, v. 42, p.753, 1925.
- 142 BREITMAN, T.R.; SELONICK, S.E.; COLLINS, S.J. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. Proc Natl Acad Sci USA, v. 77, p. 2936, 1980.
- 143 BREITMAN, T.R.; COLLINS, S.J.; KEENE, B.R. Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. Blood, v. 57, p.1000, 1981.
- 144 KOEFFLER, H.P. Induction of differentiation of human acute myelogenous leukemia cells: Therapeutic implications. Blood, v. 62, p.709, 1983.
- 145 FLYNN, P.J.; MILLER, W.J.; WEISDORF, D.J.; ARTHUR, D.C.; BRUNNING, R.; BRANDA, R.F. Retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukemia: In vitro and In vivo observations. Blood, v. 62, n.6, p.1211-1217, 1983.
- 146 NILSSON, B. Probable in vivo induction of differentiation by retinoic acid of promyelocytes in acute promyelocytic leukemia. Br J Haematol, v. 57, p.365, 1984.
- 147 DAENEN, S.; VELLENGA, E.; VAN DOBBENBUGH, O.A.; HALIE, M.R. Retinoic acid as antileukemic therapy in a patient with acute promyelocytic leukemia and aspergillus pneumonia. Blood, v. 67, p.559, 1986.
- 148 FONTANA, J.A.; ROGER, J.S.; DURHAM, J.P. The role of 13-cis retinoic acid in the remission induction of a patient with acute promyelocytic leukemia. Cancer, v. 57, p.209, 1986.
- 149 RUNDE, V.; AUL, C.; SUDHOFF, T.; HEYLL, A.; SCHNEIDER, W. Retinoic acid in the treatment acute promyelocytic leukemia: inefficacy of the 13-cis isomer and induction of complete remission by the all-trans isomer complicated by thromboembolic events. Ann Hematol, v. 64, p.270-272, 1992.
- 150 SAMPI, K.; HONAM, Y.; HOZUMI, M.; SAKURAI, M. Discrepancy between in vitro and in vivo induction of differentiation by retinoids of human acute promyelocytic leukemic cells in relapse. Leuk Res, v. 9, p.1475, 1985.
- 151 GLASSER, L.; FIEDERLEIN, R.L.; SHAMDAS, G.J.; BROTHMAN, A.R. Functional Characteristics of In Vivo Induced Neutrophils after Differentiation

- Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia with All-Trans-Retinoic Acid. Cancer.73(4):1206-1212, 1994.
- 152 ITOH, Y.; OHYASHIKI, K.; OHTAKA, M.; FURUYA, T.; TOYAMA, K.; KURATSUJI, T.; OHNO, R. All-Trans-Retinoic Acid Induced Enrichment of Functionally Normal Neutrophils In Vivo in a Patient with Acute Promyelocytic Leukemia. Leukemia. 6(8): 806-808, 1992.
- 153 CASTAIGNE, S.; CHOMIENNE, C.; DANIEL, M.T.; BERGER, R.; FENAUX, P.; DEGOS, L. All-trans retinoic acid as a differentiating therapy for acute promyelocytic leukemia I. Clinical results. Blood, v.76, p.1704, 1990.
- 154 Warrell, R.P. Jr.; Frankel, S.R.; Miller, W.H.J.; Scheinberg, D.A.; Itri, L.M.; Wittelman, W.N.; Vyas, R.; Andreeff, M.; Tafuri, A.; Jakubowski, A.; Gabilove, J.; Gordon, M.S.; Dmitrovsky, E. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans retinoic acid). N Engl J Med. , v. 324, p.1385-1393, 1991..
- 155 CHEN, Z.X.; XUE, Y.Q.; ZHANG, R.I.; TAO, R.F.; XIA, X.M.; LI, C.; WANG, W.; ZU, W.Y.; YAO, X.Z.; LING, B.J . A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. Blood , v. 78, p.1413-1419, 1991
- 156 DEGOS, L.; CHOMIENNE, C.; DANIEL, M.T.;et al Treatment of first relapse in acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Lancet, v. 336, p.1440-1441, 1990.
- 157 LIGHT, S.E.; STEVENSON, H.C.; PARKINSON, D.R.; SCHNIPPER, E.F. Phase II trial of all-trans retinoic acid (ATRA) in acute promyelocytic leukemia(APL). Proc Am Soc Clin Oncol., v. 11, p.263(abstract), 1992.
- 158 OHNO, R.; YOSHIDA, H.; FUKUTANI, H.; et al. Multi-institutional study of all-trans retinoic acid as a differentiation therapy of refractory acute promyelocytic leukemia. Leukemia, v. 7, n.11, p.1722-1727, 1993.
- 157 Warrell, R.P. Jr.; de Thé, H.; Wang, Z.Y.; Degos, L. Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med ., v. 329, n .3 p.177-189, 1993.
- 158 Lo Coco, F.; Avvisati, G.; Diverio, D.; Petti, M.C.; Alcalay, M.; Pandolfi, P.P.; Zangrilli, D.; Biondi, A.; Rambaldi, A.; Moleti, M.L.; Mandelli, F.; Pelicci, P.G. Molecular evaluation of response to all-trans retinoic acid therapy in patients with acute promyelocytic leukemia. Blood., v. 77, n. 8, p.1657-1659, 1991.
- 159 OHASHI, H.; ICHIKAWA, A.; TAKAGI, N.; HOTTA, T.; NAOE, T.; OHNO, R.; SAITO, H. Remission induction of acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid: molecular evidence of restoration of normal hematopoiesis after differentiation and subsequent extinction of leukemic clone. Leukemia, v. 6, n. 8, p.859-862, 1992.
- 160 ELLIOTT, S.; TAYLOR, K.; WHITE, S.; RODWELL, R.; MARITON, P.; MEAGHER, D.; WILEY, J.; TAYLOR, D.; WRIGHT, S.; TIMMS, P. Proof of differetiative mode of action of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia using X-linked clonal analysis.Blood, v. 79, n.8,p. 1916-1919, 1992.
- 161 Detournignies, L.; Castaigne, S.; Stoppa, A.M.; Harousseau, J.L.; Sadoun, A.; Janvier, M.; Demory, J.L.; Sans, M.; Berger, R.; Bauters, F.; Commienne, C.;

- Fenaux, P. Therapy related acute promyelocytic leukemia: a report on 16 cases. J Clin Onc., v. 10, p.419-1429, 1992.
- 162 Wiernik, P.H.; Dutcher, J.P.; Paietta, P.; Hittelman, W.N.; Vyas, R.; Stanack, M.; Castaigne, S.; Degos, L.; Gallagher, R.E. Treatment of promyelocytic blast crises of chronic myelogenous leukemia with all-trans retinoic acid. Leukemia, v. 5, n.6, p.504-509, 1991.
- 163 BROWN, D.M.; KIMURA, A.E.; OSSOINIG, K.C.; WEINER, G.J. Acute promyelocytic infiltration of the optic nerve treated by oral trans-retinoic acid. Ophthalmology, v. 99, p. 1463-1467, 1992.
- 164 THOMAS, V.; FIERE, D.; ARCHIMBAUD, E. Persistence of retinoic acid sensitivity in relapse acute promyelocytic leukemia with extramedullary involvement. Leukemia, v. 8, n.3, p.520-521, 1994.
- 165 FRANKEL, S.R.; EARDLEY, A.; HELLER, G.; BERMAN, E.; MILLER, W.; DMITROVSKY, E.; WARRELL, R.P. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of New York Study. Ann Int Med., v. 120, n. 4, p.278-286, 1994.
- 166 FENAUX, P.; LE DELEY, M.C.; CASTAIGNE, S.; et al. Effect of All Transretinoic Acid in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. Results of a Multicenter Randomized Trial. Blood, v.82, n.11, p. 3241-3249, 1993.
- 167 EARDLEY, A. M. ; FRANKEL, S.R.; WARRELL, R.P. JR. Cost-benefit analysis of all-trans retinoic acid compared to standard chemotherapy for remission induction in acute promyelocytic leukemia [Abstract]. Blood, v. 80, p.109,1992.
- 168 EARDLEY, A. M. ; HELLER, G.; WARRELL, R.P. JR. Morbidity and costs of remission induction therapy with all-trans retinoic acid compared to standard chemotherapy in acute promyelocytic leukemia. Leukemia, v. 8, n.6, p.934-939,1994.
- 169 CHANG, K.S.; LU, J.; WANG, G.; TRUJILLO, J.M.; ESTEY, E.; CORK, A.; CHU, D.T.; FREIREICH, E.J.; STASS, S.A. The t(15;17) breakpoint in acute promyelocytic leukemia cluster within two different sites of the myl gene: targets for the detection of minimal residual disease by polimerase chain reation. Blood , v. 79, p.554-558, 1992.
- 170 CASTAIGNE, S.; BALITRAND, N.; DE THÉ, H.; DEJEAN, A.; DEGOS, L.; CHOMIENNE, C. A PML-Retinoic acid receptor alpha fusion transcript is constantly detected by RNA-based polymerase chain reaction in acute promyelocytic leukemia. Blood , v. 79, p.3110-3115,1992.
- 171 Biondi, A.; Rambaldi, A.; Pandolfi, P.P.; Rossi, V.; Giudici, G.; Alcalay, M.; lo Coco, F.; Diverio, D.; Poglianni, E.M.; Lanzi, E.M.; Mandelli, F.; Masera, G.; Barbui, T.; Pelicci, P.G. Molecular monitoring of the myl/RARa fision gene in acute promyelocytic leukemia by polimerase chain reaction. Blood, v. 80, p.492-497, 1992.
- 172 CHEN, S-J.; CHEN, Z.; CHEN, A.; TONG, J-H.; DONG, S.; WANG, Z-Y.; WAXMAN, S.; ZELENT, A. Occurence of distinct PML-RARa isoforms in patients

- with acute promyelocytic leukemia detected by reverse transcriptase/polymerase chain reaction. Oncogene, v. 7, p.1223-1232, 1992.
- 173 MILLER, W.H. JR.; KAKIZUKA, A.; FRANKEL, S.R.; WARRELL, R.P. JR.; DEBLASIO, A.; LEVINE, K.; EVANS, R.M.; DIMITROVSKY, E. Reverse transcription polymerase chain reaction for the rearranged retinoic acid receptor alpha clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA, v. 89, p. 2694-2698, 1992.
- 174 Lo Coco, F.; Diverio, D.; Pandolfi, P.P.; Biondi, A.; Rossi, V.; Avvisati, G.; Rambaldi, A.; Arcese, W.; Petti, M.C.; Meloni, G.M.; Mandelli, F.; Grignani, F.; Maser, G.; Barbui, T.; Pelicci, P.G. Molecular evaluation of residual disease as a predictor of relapse in acute promyelocytic leukaemia. Lancet, v. 340, p.1437-1438, 1992.
- 175 Huang, W.; Sun, G-L.; Li, W-S.; Cao, Q.; Lu, Y.; Jang, G-S.; Zhang, F-Q.; Chai, J-R.; Wang, Z-Y.; Waxman, S.; Chen, Z.; Chen, S-J. Acute promyelocytic leukemia: clinical relevance of two major PML/RAR α isoforms and detection of minimal residual disease by retrotranscriptase polymerase chain reaction to predict relapse. Blood, v. 82, p.1264-1269, 1993.
- 176 DIVERIO, D.; PANDOLFI, P.P.; BIONDI, A.; AVVISATI, G.; PETTI, M.C.; MANDELLI, F.; PELICCI, P.G.; LO COCO, F. Absence of RT-PCR detectable residual disease in patients with acute promyelocytic leukemia in long term remission. Blood, v. 93, p.3556-3559, 1993.
- 177 MILLER, W.H. JR.; LEVINE, K.; DEBLASIO, A.; FRANKEL, S.R.; DMITROVSKY, E.; WARRELL, R.P. JR. Detection of minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia by reverse polymerase chain reaction assay for PML/RAR α fusion mRNA. Blood, v. 82, p.1689-1694, 1993.
- 178 DIVERIO, D.; PANDOLFI, P.P.; ROSSI, V.; BIONDI, A.; PELICCI, P.G.; LO COCO, F. Monitoring of Treatment Outcome in Acute Promyelocytic Leukemia by RT-PCR. Leukemia, v. 8, n.7, p.1105-1107, 1994.
- 179 LEE, J.S.; NEWMAN, R.A.; LIPPMAN, S.M.; et al. Phase I evaluation of all-trans retinoic acid for solid tumor patients. Proc Am Assoc Cancer Res, v. 33, p.234(abstract), 1992.
- 180 HAKIMIAN, D.; TALLMAN, M.S.; ZUGERMAN, C.; CARO, W.A. Erythema nodosum associates with all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Leukemia, v.7, n.5, p.758-759, 1993.
- 181 MAHMOUD, H.M.; HURWITZ, C.A.; ROBERTS, W.M.; SANTANA, V.M.; RIBEIRO, R.C.; KRANCE, R.A. Tretinoin toxicity in children with acute promyelocytic leukaemia. Lancet, v. 342, p. 1394-1395, 1993.
- 182 MARSDEN, J.R. Lipid metabolism and retinoid therapy. Pharmacol Therap., v. 40, p.55-65, 1989.
- 183 OHNO, R. Synopsis of Workshop: Hematology I. Leukemia, v. 8, n. 3, p. 80-82, 1994.

- 184 AKIYAMA, H.; NAKAMURA, N.; NAGASAKA, S.; SAKAMAKI, H.; ONOZAWA, Y. Hypercalcemia due to all-trans retinoic acid. Lancet, v. 339, feb 1992.
- 185 TROEHLER, U.; BONJOUR, J.P.; FLEISCH, H. Interference of dichloromethane diphosphonate with parathyroid hormone effects at the bone but not at the kidney level. Miner Electrolyte Metab, v.7, p.122-126, 1982.
- 186 Farrel, G. C.; Bhatthal, P. S., Powell, L. W. Amer. J. Dig. Dis., v. 22, p. 24, 1977.
- 187 IZUMI, T.; HATAKE, K.; MIURA, Y. Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med.v : 330, p 141, 1994.
- 188 KOIK, T.; TATEWAKI, W.; AOKI, A.; YOSHIMOTO, H.; et al. Brief report: Severe symptoms of hyperhistaminemia after the treatment of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans retinoic acid). N Engl J Med, v. 327, p.385-387, 1992.
- 189 Lammer, E.J.; Chen, D.T.; Hoar, R.M.; Agnish, N.D.; Benke, P.J.; Braun, J.T.; Curry, C.J.; Fernhoff, P.M.; Grix, A.W.; Lott, I.T.; Richard, J.M.; Sun, S.C. Retinoic Acid Embryopathy. N Engl J Med, v. 313, n.14, p.837-841, 1985.
- 190 ROSA, F. W. Retinoid embryopathy in humans. In: Koren G, ed. Retinoids in clinical practice. The risk benefit ratio. New York: M Dekker, p.77-109, 1993.
- 191 STENTOLF, J.; NIELSEN, J. L.; HVIDMAN, L. E. All-Trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia in late pregnancy. Leukemia, v.8, n. 9, p. 1585-1588, 1994.
- 192 DE LACERDA, J.F.; DO CARMO, J.A.; GUERRA, M.L.; GERALDES, J.; DE LACERDA, J.M.F. Multiple thrombosis in acute promyelocytic leukemia after tretinoin. Lancet, v. 342, p. 114-115, 1993.
- 193 CORTES, J.E.; KANTARJIAN, H.; O'BRIEN, S.; ROBERTSON, L.E.; KOLLER, C.; GINSBERG, C.H.; STASS, S.; KEATING, M.; ESTEY, E. All-Trans Retinoic Acid Followed by Chemotherapy for Salvage of Refractory or Relapse Acute Promyelocytic Leukemia. Cancer, v. 73, n.12, p.2946-2952, 1994.
- 194 Hashimoto, S.; Koike, T.; Tatewaki, W.; Seki, Y.; Sato, N.; Azegami, T.; Tsukada, N.; Takashi, H.; Ueno, M.; Arakawa, M.; Shibata, A. Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during All-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. Leukemia, v. 8, n.7, p.1113-1115, 1994.
- 195 FENAUX, P.; DEGOS, L. Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. Leukemia Res, v. 15, p.655-657, 1991.
- 196 CHEN, X.Z.; TAO, F.R.; XIA, X.M. The present status in all-trans retinoic acid (ATRA) treatment in acute promyelocytic leukemia patients: Further understanding and comprehensive strategy are required in the future. Leukemia and Lymphoma, v.8, p. 247-252, 1992.
- 197 FRANKEL, S.R.; EARDLEY, A.B.S.; LAUWERS, G.; WEISS, M. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. Ann Int Med, v. 117, n.4, p.292-299, 1992.

- 198 MARGOLIN, K.A.; RAYNOR, A.A.; HAWKINS, M.J.; ATKINS, M.B.; DUTCHER, J.P.; FISHER, R.I.; et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guide-lines. J Clin Oncol, v. 7, p. 486-498, 1989.
- 199 SPRINGER, T.A. Adhesion receptors of the immune system. Nature, v. 346, p. 425-34, 1990.
- 200 DOERSCHUK, C.M.; WINN, R.K.; COXSON, H.O.; HARIAN, J.M. CD-18 dependent and -independent mechanisms of neutrophil migration in pulmonary and systemic microcirculation of rabbits. J Immunol, v. 144, p. 2327-2333, 1990.
- 201 DI NOTO, R.; SCHIAVONE E.M.; FERRARA, F.; MANZO, C.; LO PARDO, C.; DEL VECCHIO, L. All-trans retinoic acid promotes a differential regulation of adhesion molecules on acute myeloid leukaemia blast cells. Br J Haemathol, v. 88, p. 247-255, 1994.
- 202 FRANKEL, S.R.; WEISS, M.; WARRELL, R.P. JR. A "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia: reversal by corticosteroids. Blood, v. 78 (Suppl), p. 380 a, 1991
- 203 VAHDAT, L.; MASLAK, P.; MILLER, W. H. JR.; et al. Early mortality and retinoid acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: Impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PML/RARa isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid. Blood, v. 84, n.11, p. 3843-3849, 1994.
- 204 FENAUX, P.; DELAY, M.C.; CASTAIGNE, S.; et al. Effect of all-trans retinoic. Blood, v.82, n.11, p.3241-3249, 1993.
- 205 SUN, G.L.; HUANG, Y.G.; CHANG, X.F.; JIANG, G.S.; ZHANG, T. Clinical studies in all-trans retinoic acid in treatment of 544 cases of acute promyelocytic leukemia treated. Chin J Hematol, v. 13, p.135-137, 1992.
- 206 LANOTTE, M.; MARTIN-THOUVENIN, V.; NAJMAN, S.; BALLERINI, P.; VALENSI, F.; BERGEN, R. NB4, a maturation inducible cell line with t(15;17) marker isolated from a human acute promyelocytic leukemia (M3). Blood, v. 77, p. 1080-1086, 1991.
- 207 DUPREZ, E.; RUCHAUD, S.; HOUGE, G.; MARTIN-THOUVENIN, V.; VALESSI, F.; KASTNER, P.H.; BERGER, R.; LANOTTE, M. A. Retinoid Acid "Resistant" t(15;17) Acute Promyelocytic Leukemia Cell Line: Isolation, Morphological, Immunological, and Molecular Features. Leukemia, v. 6, n.12, p. 1281-1287, 1992.
- 208 Dermine, S.; Grignani, F.; Clerici, M.; Nervi, C.; Sozzi, G.; Talamo, G.P.; Marchesi, E.; Formelli, F.; Parmiani, G.; Pelicci, P.G.; Passerini, C.G. Occurrence of Resistance to Retinoic Acid in Acute Promyelocytic Leukemia Cell Line NB4 is Associated with Altered Expression of the pml/RARa protein. Blood, v.82, n.5, p.1573-1577, 1993.
- 209 ROBERTSON, K.A.; EMANI, B.; COLLINS, S.J. Retinoid acid-resistant HL60 R cells harbor a point mutation in the retinoic acid receptor ligand-binding domain that confers dominant negative activity. Blood, v. 80, p.1885-1889, 1992.

- 210 LI, Y.P.; SAID, F.; GALLAGHER, R.E. Retinoic Acid-Resistant HL-60 Cells Exclusively Contain Mutant Retinoic Acid Receptor- α . Blood, v. 83, n.11, p.3298-3302, 1994.
- 211 FRANCIS, P.A.; RIGAS, J.R.; MUINDI, J.; KRIS, M.G.; YOUNG, C.W.; WARRELL, R.P. JR. Modulation of all-trans retinoic acid(RA) pharmacokinetics by a cytochrome P450 enzyme system inhibitor. Proc Am Soc Clin Oncol , v. 11, p.108, 1992.
- 212 MUINDI, J.F.; YOUNG, C.W. Lipid hydroperoxides greatly increase the rate of oxidative catabolism of all-trans retinoic acid by human cell culture microsomes genetically enriched in specified cytochrome P-450 isoforms. Cancer Res , v. 53, p.1226-1229, 1993.
- 213 KELLY, M.A.; SIDELL, N.; HAUSSLER, M.R. Saturation analysis of cellular retinoic acid binding proteins: application to retinoic acid resistant human neuroblastoma cells and to human tumors. Biochem Cell Biol, v. 65, p.163, 1987.
- 214 Delva, L.; Cornic, M.; Balitrand, N.; Guidez, F.; Miclea, J.M.; Delmer, A.; Teillet, F.; Fenaux, P.; Castaigne, S.; Degos, L.; Chomienne, C. Resistance to all-trans retinoic therapy in relapse acute promyelocytic leukemia: Study of in vitro ATRA sensivity and cellular retinoid acid binding protein levels in leukemic cells. Blood, v. 82, p.2175, 1993.
- 215 CORNIC, M.; DELVA, L.; GUIDEZ, F.; BALITRAND, N.; DEGOS, L.; CHOMIENNE, C. Induction of retinoic acid-binding protein in normal and malignant human myeloid cells by retinoic acid in acute promyelocytic leukemia patients. Cancer Res, v. 52, p.3329-3334, 1992.
- 216 FRANCIS, P.A.; RIGAS, J.R.; MUINDI, J.; KRIS, M.G.; YOUNG, C.W.; WARRELL, J.P. JR. Modulation of all-trans retinoic acid(RA)pharmacokinetics by a cytochrome P 450 enzyme system inhibitor. Proc Am Soc Clin Oncol , v. 11, p.108, 1992.
- 217 MELLER, V.A.; RIGAS, J.R.; KRIS, M.G.; MUINDI, J.R.F.; YOUNG, C.W.; WARRELL, J.P. JR. Use of liarozole, a novel inhibitor of cytochrome P-450 oxidases, to modulate catabolism of all-trans retinoic acid. Proc Am Soc Clin Oncol, v. 12, p.159, 1993.
- 218 DRACH, J.; LOPEZ-BERSTEIN, G.; MCQUEEN, T.; ANDREEFF, M.; MEHTA, K. Induction of differentiation in myeloid leukemia cell lines and acute promyelocytic leukemia cells by liposomal all-trans retinoic acid. Cancer Res , v. 53, p.2100, 1993.
- 219 KOLLER, E.; KASPARU, H.; LUTZ, D. Restoration of all-trans retinoic acid sensitivity by interferon in acute promyelocytic leukemia. Lancet , v.338, n.2, p.1154-1155, 1991.
- 220 SMITH, M.; PARKINSON, D.; CHESON, B.; FRIEDMAN, M. Retinoids in cancer Therapy. J Clin Oncol, v. 10, p.839-864, 1992.
- 221 STRAPASSON, E.; MEDEIROS, C.R.; STRAPASSON, A.C.L.C.; CREPALDI, A.H.; MIRANDA, P.A.P.; SAMPAIO, M.M.; KHOURI, C.A.A.; JÚNIOR, A.D.C.; GIAROLA, K.B.; SILVA, J.A.S.E.; PASQUINI, R. Leucemia promielocítica

- aguda (LMA M3). Análise comparativa e retrospectiva de pacientes tratados com quimioterapia e X ácido all-trans retinóico (AATR). Anais do XV congresso nacional do colégio brasileiro de hematologia v.3, p.135,1995.
- 222 WARRELL, R. P.; MALASK, P.; EARDLEY, A.; HELLER, G.; MILLER, W. H.; FRANKEL, S. R. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia With All-trans Retinoic Acid: An update of New York Experience. Leukemia , v.8, n.6, p. 929-933, 1994.
- 223 WEISS, M.A.; WARRELL,R.P. Two Cases of Extramedullary Acute Promyelocytic Leukemia. Cytogenetics, Molecular Biology, and Phenotypic and Clinical Studies. Cancer, v. 74, n.7, p.1882-1886,1994.
- 224 SEITER, K. ; MILLER, W. H.; FELDMAN, E. J.; et al. Pilot Study of All- trans Retinoic Acid as Post - Remission Therapy in Patients with Acute Promyelocytic . Leukemia , v. 9, p. 15-18, 1995.
- 225 LANOTTE, M.; THOUVENIN, M. V.; NAJMAN, S.; et al. NB4, a maturation inducible cell line with t (15;17) marker isolated from a human acute promyelocytic leukemia (M3). Blood, v. 77, p. 1080, 1991.
- 227 BREITMAN, T. R.; SELONICK, S. E.; COLLINS, S. J. Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL60) by retinoic acid. Proc Natl Acad Sci USA, v. 77, p.2936-2940, 1980.
- 228 DALTON, W. T.; AHEARN, M. J.; MCCREDIE, K. B.; et al. HL-60 cell line was derived from a patient with FAB-M2 and not FAB M3. Blood, v. 71, p. 242-247, 1988.
- 229 ROBERTSON, K. A.; EMANI, B.; COLINS, S. J. Retinoi acid-resistant HL60 r cells harbor a point mutation in the retinoic acid receptor ligand binding domain that confers dominant negative activity. Blood, v. 80, p. 1885-1889, 1992.