



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA“ DIN BUCUREȘTI**



Str. Dionisie Lupu 37, sector 2, București, 020021, România, www.umfed.ro, email: rectorat@umfed.ro

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**CORELAȚII ÎNTRE ELEMENTELE DE DIAGNOSTIC, EVOLUȚIE,
RĂSPUNS LA TRATAMENT ȘI COMPLICAȚII ÎN LEUCEMIA
ACUTĂ PROMIELOCITARĂ
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. VLĂDĂREANU ANA MARIA

Student-doctorand:

SPÎNU ANDREEA

2024

UMFCD: cod fiscal: 4192910, cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, banca: TREZORERIE sect. 2

tel: +40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate

Lista de abrevieri și simboluri

Introducere

I. Partea generală..... pagina 1

Capitolul 1. Leucemia acută promielocitară..... pagina 1

1.1.Aspecte generale (definiție, istoric, epidemiologie)..... pagina 1

1.2.Fiziopatologia leucemiei acute promielocitare..... pagina 3

1.3.Mecanismele evenimentelor hemoragice în leucemia acută
promielocitară..... pagina 7

1.4.Aspectele clinice ale pacienților diagnosticați cu leucemie acută
promielocitară..... pagina 8

1.5.Diagnosticul leucemiei acute promielocitare..... pagina 10

Capitolul 2. Tratamentul pacienților cu leucemie acută

promielocitară..... pagina 17

II. Contribuții personale..... pagina 22

Capitolul 3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale..... pagina 23

Capitolul 4. Analiza pacienților diagnosticați cu leucemie acută

promielocitară..... pagina 24

4.1. Introducere..... pagina 24

4.2. Material și metodă..... pagina 24

4.3. Rezultate..... pagina 26

4.4. Discuții..... pagina 81

4.5. Concluzii..... pagina 92

Capitolul 5. Alterări genetice suplimentare în leucemia acută

promielocitară..... pagina 94

5.1. Introducere..... pagina 94

5.2. Material și metodă..... pagina 96

5.3. Rezultate..... pagina 98

5.4. Discuții..... pagina 111

5.5. Concluzii..... pagina 113

Concluzii și contribuții personale.....	pagina 115
Bibliografie.....	pagina 117

Leucemia acută promielocitară (LAP) reprezintă o patologie rară, fiind o formă particulară de leucemie acută mieloblastică, acest tip de neoplazii fiind descrise printre cele mai agresive forme de patologii maligne. În contrast, una din caracteristicile care îi conferă unicitate este rata înaltă de obținere a răspunsului complet și faptul că putem discuta despre curabilitate în cazul pacienților diagnosticați cu această formă de boală (1,2).

Caracteristicile particulare care conferă unicitate acestui tip de leucemie acută sunt reprezentate de diateza hemoragică impresionantă, coagulopatia distinctă, riscul de complicații trombotice, varietatea caracteristicilor genetice și moleculare, terapia personalizată ținută asupra unei modificări moleculare și posibilitatea administrării unui tratament ce nu include chimioterapie într-o formă de neoplasm, dar și anumite complicații particulare asociate cu agenții de diferențiere și nu în ultimul rând mortalitatea precoce, care încă reprezintă o problemă importantă.

Lucrarea are ca scop analiza leucemiei acute promielocitare prin identificarea completă și detaliată a profilului pacienților diagnosticați cu această patologie. Astfel, scopul studiului este de a evalua caracteristicile clinice, morfologice, imunofenotipice, genetice și moleculare ale leucemiei acute promielocitare, corelarea acestora, analiza impactului acestor trăsături asupra evoluției, răspunsului la tratament, complicațiilor și supraviețuirii. Având în vedere că cel mai important obstacol din practica curentă îl constituie mortalitatea precoce, am considerat important de evaluat factorii predictivi ai decesului precoce de la momentul debutului bolii, pentru a interveni ținut și cât mai rapid. Astfel, am elaborat un scor de risc pentru anticiparea deceselor precoce, bazat pe doi parametri aflați la îndemâna oricărui clinician în practica curentă. De asemenea, în mod particular, am analizat tabloul mutațiilor somatice adiționale la momentul diagnosticului unui lot mic de pacienți cu leucemie acută promielocitară și am evaluat asocierile dintre acestea și caracteristicile clinico-biologice, răspunsul la tratament, evoluție și complicații.

Studiul efectuat, de tip prospectiv, longitudinal, observațional și analitic a inclus toți cei 48 de pacienți diagnosticați cu leucemie acută promielocitară în cadrul Clinicii de Hematologie a Spitalului Universitar de Urgență București, pe parcursul a 18 ani, respectiv în perioada 2006 – 2024. Lotul de studiu cuprinde un număr redus de pacienți întrucât incidența acestei patologii este redusă.

Criteriile de includere s-au bazat pe rezultatele examenului FISH, citogenetic sau molecular, efectuat din sângele periferic sau din aspiratul medular, care au stabilit diagnosticul, corelând datele cu aspectul morfologic și expresia imunofenotipică a promielocitelor atipice.

Datele colectate au fost analizate statistic folosind programul IBM SPSS Statistics versiunea 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) și Epi Info versiunea 7.2. (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA). Pentru compararea variabilelor categorice am folosit testul Chi-Square, Fisher's exact test și mid-p pentru grupuri mai mici de pacienți. Pentru compararea medianelor am folosit Independent Samples Median Test și Kruskal-Wallis. Pentru identificarea asocierilor dintre variabilele continue am folosit Spearman's rho correlation. Pentru analiza supraviețuirii am folosit curbele Kaplan-Meier și testul Log-rank. În realizarea scorului, pentru identificarea valorii prag, am folosit curba ROC. Am calculat ratele de risc relativ folosind Odds Ratio și intervalele de siguranță 95%. Valoarea $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă statistic.

Rezultatele primului studiu descriu un lot a cărui vârstă mediană la diagnostic a fost de 51.8 ani, observându-se o predominanță a pacienților tineri, majoritatea pacienților fiind încadrați în grupa de vârstă 40-59 ani, ceea ce se corelează cu datele din literatură care indică o creștere a vârstei la diagnostic (3,4). Pacienții cu forma microgranulară au avut o vârstă mediană mai mare, respectiv 56.8 ani, însă fără ca diferența să fie semnificativă între cele două tipuri morfologice. Distribuția pe sexe a fost egală, atât în lotul general, cât și pentru fiecare subtip morfologic. În ceea ce privește statusul de performanță, aproximativ două treimi din lot (60.4%) au prezentat ECOG 0-1, cu o predominanță semnificativă a celor cu status de performanță mai bun în rândul pacienților cu formă hipergranulară.

Optsprezece (37.5%) pacienți au asociat patologie cardiovasculară, urmată de obezitate (16.7%), istoricul de neoplasm mamar (8.3%), tulburari de ritm (6.3%) și istoric de sindrom coronarian acut (6.3%). Trei dintre pacientele cu istoric de neoplasm mamar au beneficiat, pe lângă intervenția chirurgicală radicală, și de chimioterapie și radioterapie, aspect important în ceea ce privește tratamentul, având în vedere doza maximă de antraciclină ce poate fi administrată și impactul asupra funcției cordului.

Un alt aspect important, având în vedere raritatea acestei asocieri (5), este că la două paciente, patologia a debutat în cursul sarcinii, una aflându-se în trimestrul III, iar cealaltă în trimestrul I de sarcină.

Conform scorului de risc Sanz (6), majoritatea pacienților din lot au fost încadrați în grupa de risc intermediar, cei cu varianta microgranulară fiind toți încadrați în grupa de risc înalt.

Tabloul clinic a fost dominat de complicații hemoragice (72.9% din lot), cele mai frecvente fiind cele cutaneo-mucoase, aspect descris în majoritate studiilor (7,8). O singură pacientă a prezentat la debut hemoragie cerebrală și o altă pacientă a prezentat hemoperitoneu

la momentul diagnosticului. Patru pacienți (8.3%) au prezentat complicații trombotice la diagnostic: în teritoriul vaselor cerebrale, infarct pulmonar, tromboză venoasă profundă la nivelul membrelor inferioare și tromboembolism pulmonar. Doisprezece pacienți (25%) au asociat coagulare intravasculară diseminată (CID) la momentul diagnosticului. Numai doi pacienți au asociat liză tumorală spontană la momentul prezentării, ambii cu formă high risk.

Din punct de vedere al parametrilor paraclinici, lotul general a fost caracterizat de pancitopenie și hipofibrinogenemie, ceea ce este în concordanță cu tabloul biologic descris în literatură (9,10). În contrast, pacienții cu varianta microgranulară au prezentat valori semnificativ mai mari ale leucocitelor și promielocitelor atipice circulante comparativ cu cei cu varianta hipergranulară ($p=0.0018$, respectiv $p=0.0045$).

Am observat o corelație semnificativă, direct proporțională între promielocitele atipice circulante și valoarea LDH ($p=0.000$), respectiv o asociere invers proporțională între valoarea LDH-ului și cea a fibrinogenului ($p=0.001$).

Pacienții cu hemoragie la diagnostic au avut valori semnificativ mai mari ale leucocitelor ($p=0.0143$) și implicit, ale promielocitelor atipice circulante ($p=0.0004$) și valori semnificativ mai mici ale trombocitelor (0.0000), APTT-ului (0.0084) și fibrinogenului (0.0001) comparativ cu cei care nu asociază complicații hemoragice la diagnostic. Acest aspect se corelează cu datele teoretice care susțin implicarea directă a trombocitopeniei în fiziopatologia hemoragiilor, dar și proprietățile promielocitelor atipice care joacă un rol cheie în diateza hemoragică (4,11).

Pacienții care au asociat tromboză la diagnostic au avut o valoare mediană a trombocitelor de cinci ori mai mare comparativ cu cei ce nu au asociat această complicație ($p=0.0419$).

Pacienții high-risk au prezentat valori semnificativ mai mari ale promielocitelor atipice și ale LDH-ului, respectiv mai mici ale fibrinogenului comparativ cu pacienții non-high risk.

Infiltratul medular de promielocite atipice s-a corelat invers proporțional cu vârsta ceea ce indică o rată de proliferare crescută a promielocitelor atipice la tineri. Din punct de vedere al expresiei imunofenotipice, s-a observat expresia predominantă a CD33, CD9, CD117, CD13

Două paciente tinere au asociat anomalii cromozomiale adiționale, însă acestea nu au avut impact prognostic. Conform literaturii anomaliile cromozomiale adiționale asociază un risc crescut la vârstnici (12).

Patruzeci și trei de pacienți din lot au beneficiat de terapie de inducție, cel mai frecvent protocol AIDA (53.9%), urmat de ATRA monoterapie (16.28%) și ATRA+ATO (9.3%); restul lotului (20.93%) au primit alte forme terapeutice. Treizeci și unu de pacienți au obținut răspuns

complet, doi - răspuns parțial, iar la opt am înregistrat deces precoce. LDH-ul a fost singurul factor predictiv pentru obținerea răspunsului, celelalte caracteristici de clinico-biologice sau markerii imunofenotipici nu au influențat răspunsul la tratament.

Cele mai frecvente complicații după terapia de inducție au fost citopeniile și infecțiile, urmate de sindromul de diferențiere și hemoragii. Pacienții care au asociat infecții la diagnostic au asociat un risc de 5.79 mai mare de a dezvolta infecții în prima perioadă de aplazie, ceea ce subliniază statusul imun compromis al pacienților cu LAP. Pacienții care au dezvoltat sindrom de diferențiere și hemoragie după terapia de inducție au fost predominant încadrați cu risc înalt sau intermediar. Există un risc de 5.5 ori mai mare în rândul pacienților cu formă microgranulară să dezvolte sindrom de diferențiere comparativ cu forma clasică de boală. De asemenea, am observat că expresia markerilor CD34, CD13 și CD2 se asociază cu un risc mai mare de a dezvolta sindrom de diferențiere.

În ceea ce privesc complicațiile pe termen lung (după terapia de consolidare și cea de menținere), predominante au fost infecțiile, ceea ce indică imunodeficiența asociată. Acest aspect se reflectă și în riscul crescut de infecții pe termen lung al celor cu infecție la diagnostic cât și al pacientelor cu istoric de neoplasm mamar.

Mediana supraviețuirii globale nu a fost atinsă pe parcursul unei urmăriri mediane de 9.98 luni. Supraviețuirea globală a pacienților cu formă microgranulară a fost inferioară celor cu varianta hipergranulară. Vârsta și statusul de performanță au fost factori predictivi pentru supraviețuirea pacienților din acest lot.

Principala cauză a deceselor au fost complicațiile hemoragice, urmate de infecții. De asemenea, și în cazul deceselor precoce, hemoragiile au constituit principala etiologie, toți pacienții dezvoltând hemoragii cerebrale și o singură pacientă asociind și hemoragie pulmonară. Majoritatea studiilor descriu aceeași cauză principală pentru decesele precoce (13–16). Motivul frecvenței crescute a hemoragiilor cerebrale este reprezentat de expresia anexinei II pe suprafața celulelor endoteliale de la nivelul microvascularizației cerebrale (17,18).

Dintre factorii predictivi pentru diferitele mecanisme de producere a deceselor, am observat creșterea riscului de deces prin hemoragie în cazul pacienților cu CID la diagnostic. Pacienții cu deces prin sindrom de diferențiere au fost încadrați în categoria high-risk. Vârsta și statusul de performanță au constituit factori predictivi pentru decesul prin infecție.

Am elaborat un scor de risc pentru decesul precoce, bazat pe statusul de performanță și pe valoarea LDH-ului la diagnostic. Astfel, am acordat câte un punct pentru ECOG cu valoare între 2 și 4, respectiv pentru valoarea LDH peste 330 U/L. Astfel, am obținut un scor de risc cu valori între 0 și 2. Pacienții care au obținut 2 puncte au avut o supraviețuire mediană de 0.167

luni, în timp ce pacienții cu scor de 0 sau 1 punct nu au atins mediana pentru perioada de urmărire ($p=0.000$). Pacienții cu risc înalt (2 puncte) au avut un risc de deces precoce de 19.25 ori mai mare comparativ cu cei cu risc scăzut (0-1 punct).

Cel de-al doilea studiu analizează profilul de mutații somatice adiționale în cazul a 18 pacienți diagnosticați cu LAP cu fuziune *PML::RARA*, la care probele de ADN obținute la diagnostic au fost testate prin secvențiere de nouă generație.

În urma testării targeted-NGS au fost detectate mutații somatice adiționale la 11 pacienți, cinci pacienți (27.8%) au prezentat o singură mutație, doi pacienți (11.1%) câte două mutații, trei (16.7%) pacienți câte trei mutații și un pacient (5.6%) patru mutații. Cele mai frecvente mutații au fost mutațiile căii de semnalizare RAS (*NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*) întâlnite la șapte pacienți (38.9%) și mutațiile *FLT3-ITD* înregistrate la șapte pacienți (38.9%), urmate de mutațiile factorilor de control epigenetic (*DNMT3A*, *ASXL1*) detectate în două cazuri (11.1%), iar mutațiile factorului de splicing al ARN-ului mesager *SRSF2* și ale factorului de transcripție *RUNX1* au fost observate la un singur pacient (5.6%). Doi (11.1%) pacienți au prezentat mai multe mutații *FLT3-ITD* (două respectiv trei), iar trei (16.7%) pacienți cu mutații *FLT3-ITD* au asociat și alte tipuri de mutații.

Vârsta mediană a lotului de pacienți care au asociat mutații adiționale a fost 56 ani, cu o predominanță a afectării sexului masculin. Pacienții cu mutație *FLT3-ITD* au avut o vârstă mai înaintată.

Se observă o predominanță a încadrării pacienților cu mutații prezente în grupa de risc înalt și intermediar (patru pacienți high risk și șase pacienți cu risc intermediar) și o asociere mai frecventă a mutației *FLT3-ITD* (unică sau în asociere cu alte mutații – *NRAS*, *RUNX1*, *SRSF2*, *KRAS*, *PTPN11*) cu risc înalt ($p=0.065$). Aceste aspecte se corelează cu studiile efectuate, pacienții cu mutații asociate fiind încadrați ca high risk (19,20).

Dintre pacienții cu mutații adiționale, doi au avut tromboze la diagnostic, și anume o pacienta cu trei mutații *FLT3-ITD* și un pacient cu mutație *PTPN11*. Frecvența asocierii de complicații hemoragice este cu 53% mai mare pentru pacienții care asociază mutația *FLT3-ITD* ($p=0.011$).

În ceea ce privesc parametrii paraclinici, se observă asocierea unei valori mai mari a leucocitelor, a promielocitelor atipice și a LDH-ului la pacienții cu mutația *FLT3-ITD*. Rezultate asemănătoare sunt descrise în literatură (20,21).

Asocierea mutației *FLT3-ITD* crește riscul pentru expresia CD34, CD56 și CD2 , markeri asociați cu evoluție nefavorabilă (22).

Frecvența asocierii FLT3-ITD este cu 72.22% mai mare pentru forma microgranulară decât pentru cea hipergranulară, în lotul nostru ($p=0.0552$).

Toți cei 18 pacienți din lot au beneficiat de tratament, însă numai 14 au obținut răspuns complet. Cei patru pacienți au decedat precoce, toți asociind mutații somatice adiționale.

Cea mai frecventă complicație după cura de inducție a fost sindromul de diferențiere, urmat de infecții. Cei mai mulți pacienți care au dezvoltat sindrom de diferențiere fac parte din grupul pacienților cu mutații somatice adiționale.

Pacienții cu mutația FLT3-ITD au avut o supraviețuire mediană de 5 luni comparativ cu 10 luni pentru cei care nu au asociat mutația (pentru o durată mediană a urmăririi de 9.32 luni), însă diferența nu este semnificativă ($p=0.3219$).

Am înregistrat șase decese (33.3%), dintre care majoritatea (66.7%) au decedat precoce. Cauzele deceselor au fost reprezentate de tromboze, sindromul de diferențiere, insuficiența multiplă de organ asociată cu sindrom de liză tumorală și progresia bolii. Toți pacienții care au decedat au prezentat mutații somatice adiționale. S-a observat o tendință de asociere a deceselor la pacienții cu mai multe mutații, respectiv o tendință de asociere între decese și mutațiile FLT3-ITD și ale căii RAS, ceea ce se observă și în unele studii din literatură (20,21,23–25).

Pe lângă mutațiile somatice au fost detectate variante ale liniei germinale, cu posibilă semnificație patogenă, respectiv: o variantă heterozigotă *KMT2A* (*MLL1*), c.10118T>A, p.L3373H la doi pacienți; o variantă heterozigotă *SH2B3* (*LNK*), c.17T>C, p.L6P la doi pacienți; o variantă heterozigotă *ATM* c.5890A>G, p.K1964E la un pacient; o variantă heterozigotă *ATM* c.4973C>T, p.A1658V la un pacient; o variantă heterozigotă *EZH2* c.553G>C, p.D185H, la trei pacienți.

Teza își atinge obiectivele, de a studia complet profilul pacienților diagnosticați cu LAP, de a analiza caracteristicile acestora și eventualele asocieri între acestea și răspunsul la tratament, evoluție și deces. De asemenea, cel mai important obiectiv, am identificat în lotul nostru factori de risc pentru mortalitatea precoce, elaborând un scor de risc

Al doilea studiu aduce o notă de noutate în ceea ce privește completarea panelului de diagnostic al pacienților cu LAP, și anume detecția mutațiilor somatice adiționale. Deși am avut un lot mic, un număr relativ mare de pacienți au asociat mutații somatice adiționale, respectiv variante ale liniei germinale cu posibilă semnificație patogenă. Acest aspect vine ca argument pentru propunerea de introducere a metodei NGS în protocolul de diagnostic al pacienților cu LAP.

Sunt necesare studii suplimentare, pe loturi mai mari de pacienți, care să analizeze impactul terapiei, mai ales a trioxidului de arsen asupra evoluției pacienților ce asociază mutații somatice.

Deși în decursul celor 67 de ani, de la prima descriere a patologiei și până în prezent, s-au obținut progrese semnificative în ceea ce privește răspunsul la tratament și rata de vindecare a pacienților, încă există multiple probleme fără soluție, precum rata înaltă a deceselor precoce și mai ales, complicațiile hemoragice fatale.

Se poate considera că momentul actual reprezintă începutul unui nou capitol în diagnosticul LAP, marcat de identificarea mutațiilor somatice adiționale și analizarea unor agenți terapeutici noi cu țintă moleculară care ar putea crește rata de curabilitate și reducerea incidenței deceselor precoce.

Bibliografie

1. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 11;369(2):111–21.
2. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, Catalano A, Collins M, Hertzberg M, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1570–80.
3. Guru Murthy GS, Szabo A, Michaelis L, Carlson KS, Runaas L, Abedin S, et al. Improving Outcomes of Acute Promyelocytic Leukemia in the Current Era: Analysis of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(2):169–75.
4. Patel R, Patel D, Patel M, Ohemeng-Dapaah J, Onyechi A, Patel Z, et al. Disseminated Intravascular Coagulation in Acute Promyelocytic Leukemia Patients: A Retrospective Analysis of Outcomes and Healthcare Burden in US Hospitals. *Turkish Journal of Hematology*. 2024 Mar 4;1–8.
5. Li Y, Li P, He J, Li Q. Pregnancy Complicated with Acute Promyelocytic Leukemia: A Case Report and a Literature Review. *Yangtze Medicine*. 2020;04(03):163–72.
6. Ramos-Peñafiel CO, Montaña-Figueroa E, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Santoyo-Sánchez A, Rozen-Fuller E, et al. Usefulness of two clinical (CBC and PETHEMA) scores for predicting early death in patients with acute promyelocytic leukemia: A single-center study in Mexico City. *Revista Médica del Hospital General de México*. 2019 Oct 29;82(4).
7. Singh C, Karunakaran P, Yanamandra U, Jindal N, Kumar SR, Saini N, et al. Factors associated with thrombo-hemorrhagic deaths in patients with Acute Promyelocytic leukemia treated with Arsenic Trioxide and all-trans retinoic acid. *Leuk Res*. 2023 Nov;134:107392.
8. Baysal M, Gürsoy V, Hunutlu FC, Erkan B, Demirci U, Bas V, et al. The evaluation of risk factors leading to early deaths in patients with acute promyelocytic leukemia: a retrospective study. *Ann Hematol*. 2022 May 21;101(5):1049–57.

9. Choudhry A, DeLoughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2012 Jun 2;87(6):596–603.
10. McKenna RW, Parkin J, Bloomfield CD, Dorothy Sundberg R, Brunning RD. Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol.* 1982 Feb 7;50(2):201–14.
11. Hisada Y. Dysregulated hemostasis in acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.* 2024 May 11;119(5):526–31.
12. Liu L, Wang J, Xu H, Zhao S, Wang L, Huang J, et al. Prognosis influence of additional chromosome abnormalities in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with t(15;17)(q24;q21). *Hematology.* 2024 Dec 31;29(1).
13. Čolović M, Miljić P, Čolović N, Janković G, Stojković M. Reversible Portal Vein Thrombosis Complicating Induction Therapy of Acute Promyelocytic Leukemia. *Thromb Res.* 2001 Jan;101(2):101–3.
14. Ho G, Li Q, Brunson A, Jonas BA, Wun T, Keegan THM. Complications and early mortality in patients with acute promyelocytic leukemia treated in California. *Am J Hematol.* 2018 Nov 26;93(11).
15. Lehmann S, Deneberg S, Antunovic P, Rangert-Derolf Å, Garelius H, Lazarevic V, et al. Early death rates remain high in high-risk APL: update from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997–2013. *Leukemia.* 2017 Jun 24;31(6):1457–9.
16. McClellan JS, Kohrt HE, Coutre S, Gotlib JR, Majeti R, Alizadeh AA, et al. Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica.* 2012 Jan 1;97(1):133–6.
17. Stein E, McMahon B, Kwaan H, Altman JK, Frankfurt O, Tallman MS. The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2009 Mar;22(1):153–63.
18. Kwaan HC, Wang J, Weiss I. Expression of receptors for plasminogen activators on endothelial cell surface depends on their origin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004 Feb;2(2):306–12.
19. Fasan A, Haferlach C, Perglerová K, Kern W, Haferlach T. Molecular landscape of acute promyelocytic leukemia at diagnosis and relapse. *Haematologica.* 2017 Jun;102(6):e222–4.
20. Callens C, Chevret S, Cayuela JM, Cassinat B, Raffoux E, de Botton S, et al. Prognostic implication of FLT3 and Ras gene mutations in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): a retrospective study from the European APL Group. *Leukemia.* 2005 Jul;19(7):1153–60.
21. Picharski GL, Andrade DP, Fabro ALMR, Lenzi L, Tonin FS, Ribeiro RC, et al. The Impact of Flt3 Gene Mutations in Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2019 Sep 5;11(9).
22. Takeshita A, Asou N, Atsuta Y, Furumaki H, Sakura T, Ueda Y, et al. Impact of CD56 Continuously Recognizable as Prognostic Value of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of

Multivariate Analyses in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-APL204 Study and a Review of the Literature. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 1;12(6).

23. Barragan E, Montesinos P, Camos M, Gonzalez M, Calasanz MJ, Roman-Gomez J, et al. Prognostic value of FLT3 mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy. *Haematologica*. 2011 Oct 1;96(10):1470–7.
24. Lucena-Araujo AR, Kim HT, Jacomo RH, Melo RA, Bittencourt R, Pasquini R, et al. Internal tandem duplication of the FLT3 gene confers poor overall survival in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia study. *Ann Hematol*. 2014 Dec 2;93(12):2001–10.
25. Noguera N, Breccia M, Divona M, Diverio D, Costa V, De Santis S, et al. Alterations of the FLT3 gene in acute promyelocytic leukemia: association with diagnostic characteristics and analysis of clinical outcome in patients treated with the Italian AIDA protocol. *Leukemia*. 2002 Nov 1;16(11):2185–9.

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Andreea Spînu**, Minodora Onisâi, Diana Cîșleanu, Anca Nicolescu, Irina Voican, Ana Maria Neagu, Andreea Neculcea, Alina Mititelu, Cristina Enache, Roxana Darabont, Diana Mihalcea, Stejara Mihai, Crenguța Șerboiu, Ana Maria Vlădăreanu. Acute coronary syndrome – a rare complication in acute promyelocytic leukemia. *OncoHematology*. 2023, Issue 63, p32.

DOI: 10.26416/OnHe.63.2.2023.8093

Revista BDI

Indexarea revistei: EBSCO, Academic Search Ultimate & One Belt, One Road Reference Source, DOAJ, Index Copernicus International

Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 4 (paginile 81-91).

2. **Andreea Spînu**, Iuliana Iordan, Minodora Onisâi, Cristina Mambet, Raluca Nistor, Ana Maria Vlădăreanu. Early mortality in acute promyelocytic leukemia – a single center experience. *Rom. J. Intern. Med.*, 2024, published online.

DOI: 10.2478/rjim-2024-0025

IMPACT FACTOR: 1.6

Indexarea revistei: Baidu Scholar, Cabell's Journalytics, CNKI Scholar (China National Knowledge Infrastructure), Dimensions, DOAJ (Directory of Open Access Journals), EBSCO, Embase, ExLibris, Google Scholar, Japan Science and Technology Agency (JST), J-Gate, JournalTOCs, KESLI-NDSL (Korean National Discovery for Science Leaders), Medline, MyScienceWork, Naver Academic, Naviga (Softweco), PubMed, ReadCube, ScienceON/AccessON, SCILIT, Scite_, SCOPUS, Semantic Scholar, Sherpa/RoMEO, TDNet, Ulrich's Periodicals Directory/ulrichsweb, WanFang Data, Web of Science - Emerging Sources Citation Index, WorldCat (OCLC), X-MOL

Capitolul din care a fost realizată lucrarea: Capitolul 4 (paginile 67-72).