



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Las leucemias en la era de la medicina de precisión.
El paradigma de la leucemia promielocítica aguda desafiando
los dogmas del cáncer**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Miguel A. Sanz Alonso

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA NUMERARIA

ILMA. SRA. DRA.

D^a. Ana Lluch Hernández

Leídos el 30 de noviembre de 2017

VALENCIA



REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

**Las leucemias en la era de la medicina de precisión.
El paradigma de la leucemia promielocítica aguda desafiando
los dogmas del cáncer**

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Miguel A. Sanz Alonso

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA NUMERARIA

ILMA. SRA. DRA.

D^a. Ana Lluch Hernández

Leídos el 30 de noviembre de 2017

VALENCIA

Sumario

Introducción al acto y agradecimientos 9

Discurso de recepción del académico electo Ilmo. Sr. Dr. D. Miguel A. Sanz Alonso. *Las leucemias en la era de la medicina de precisión. El paradigma de la leucemia promielocítica aguda desafiando los dogmas del cáncer* 15

Introducción 15

Desafiando los dogmas del cáncer 17

El periodo pre-terapéutico. Reconocimiento del promielocito y de la LPA como entidad nosológica (1917-1973) 19

El periodo pre-ATRA. La quimioterapia (1973-1988) 21

 – *Avances en el tratamiento* 21

 – *Avances en la caracterización clínica y biológica. La t(15;17)*..... 25

La era del ATRA. Primer modelo de ‘targeted therapy’ en cáncer .. 27

 – *Los antecedentes que llevaron al uso de ATRA como tratamiento de la LPA* 27

 – *Los primeros resultados con ATRA solo como tratamiento de inducción* 30

La era del ATRA. La combinación de ATRA con quimioterapia ... 35

 – *Confirmación de ATRA seguido de quimioterapia como tratamiento estándar* 35

 – *Confirmación de la combinación de ATRA y quimioterapia administrados simultáneamente como el nuevo tratamiento estándar*..... 38

 – *Avances en la caracterización clínica y biológica de la LPA. El reordenamiento PML-RARA y sus variantes* 41

La era del ATRA. Optimización de la combinación de ATRA y quimioterapia (1993-actualidad) 45

 – *Optimización del tratamiento de inducción a la remisión* 45

 – *Optimización del tratamiento post-remisión* 52

La era del ATO. La incorporación de los derivados arsenicales al tratamiento de la LPA 58

– <i>Los primeros resultados con ATO solo como tratamiento de inducción</i>	58
– <i>Confirmación de la combinación de ATRA y ATO como el nuevo tratamiento estándar en primera línea</i>	61
– <i>Avances en la caracterización biológica de la LPA. De cómo ATRA y ATO restauran la normalidad funcional de las células de la LPA .</i>	64
Conclusión y direcciones futuras	67
Bibliografía	69
Anexo 1. Publicaciones del autor sobre la leucemia promielocítica aguda	96
 Discurso de contestación de la académica numeraria Ilma. Sra. Dra. D^a. Ana Lluch Hernández	 115

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADÉMICO ELECTO

ILMO. SR. DR.

D. Miguel A. Sanz Alonso

**Las leucemias en la era de la medicina de precisión.
El paradigma de la leucemia promielocítica aguda desafiando
los dogmas del cáncer**

Introducción al acto y agradecimientos

EXCMO. SEÑOR PRESIDENTE,
EXCMAS. E ILMAS. SEÑORAS ACADÉMICAS,
EXCMOS. E ILMOS. SEÑORES ACADÉMICOS,
DISTINGUIDOS COLEGAS,
SEÑORAS Y SEÑORES, FAMILIARES Y AMIGOS:

ES PARA MÍ UN GRAN HONOR Y UN PRIVILEGIO ingresar como académico de número en esta ilustre y bicentenaria Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Quiero en mi Discurso de Recepción manifestarles a todos ustedes, señoras y señores académicos, mi más sincero y profundo agradecimiento por otorgarme esta distinción. Espero en los años venideros corresponder a la confianza que han depositado en mí, trabajando con lealtad, determinación y compromiso para contribuir a los cometidos de esta honorable Institución.

Antes de ampliar mi agradecimiento a tantas y tantas personas que, de muy diversas maneras han contribuido al desarrollo de mi carrera científica y que han sido claves para que la Real Academia me haya brindado el honor de proponer mi ingreso como académico de número, quisiera rendir un sentido homenaje a quien me precedió en el Sillón Número 34 de esta Real Academia, el muy querido y recordado Profesor D. Vicente López Merino, eminente cardiólogo, que ocupó en la Universidad de Valencia la primera Cátedra de Cardiología de una universidad española. Pueden imaginarse la responsabilidad añadida que supone, metafóricamente hablando, “subirme a hombros de un gigante”.

Deseo en este acto agradecer, de manera muy especial, la generosa actitud de los tres académicos que, como es preceptivo, propusieron mi nombramiento de académico de número. En primer lugar, quiero destacar a D. Ignacio Petchen, admirado compañero y amigo, quien puso todo su empe-

ño para catalizar el proceso de promover mi candidatura para el ingreso en esta Real Academia. Asimismo, quiero agradecer a la profesora D^a. Ana Lluch y al profesor D. Javier Chorro, ambos compañeros en el Departamento de Medicina en el que desempeño mi labor docente en la Facultad de Medicina. A los tres, magníficos y prestigiosos colegas, por quienes profeso un enorme respeto y admiración, les agradezco el apadrinamiento de mi candidatura, así como su amable disposición y entrañable cercanía personal. En el caso de la profesora Ana Lluch, ni qué decir tiene que es un privilegio para mí que una persona de su talla humana y científica sea quien dé el discurso de réplica en este mismo acto. Aparte de nuestra vieja amistad, fraguada en un común origen en el campo de la Hematología, son muchas las coincidencias de nuestras carreras científicas, siendo muy obvia la de nuestros respectivos Discursos de Recepción en la RAMCV. En su caso, el discurso fue titulado “Bases genómicas del cáncer. Hacia una medicina personalizada del cáncer de mama”, mientras que el mío, aunque algo distinto en su formulación, bien podría haber sido el mismo, pero cambiando el cáncer de mama por la leucemia promielocítica aguda.

Naturalmente, quiero extender mi agradecimiento a todas las Sras y Sres. académicos que en la Junta de Gobierno Extraordinaria del pasado 29 de junio participaron con su voto en mi elección y generosamente me han brindado la oportunidad de asumir el reto que supone formar parte de esta magna Institución. Aprovecho para destacar que el apoyo, prácticamente unánime, recibido con sus votos, se ha acompañado de una calurosa y generalizada acogida que, sinceramente, me ha emocionado.

En un acto solemne como este, considero imprescindible extender el agradecimiento a las personas e instituciones que han sido claves en mi formación como persona y como médico en sus diversas facetas, como el cuidado de los enfermos, la docencia y la investigación. En un breve recorrido de reconocimientos, es inevitable empezar por mencionar la enorme influencia paterna, no sólo en mi vocación por la Medicina, sino en mi formación humanística y como persona. Cuántas veces mi padre me repetía “Quien solo sabe Medicina, ni Medicina sabe”, haciendo suya la frase de José de Letamendi, eminente patólogo y profesor de la Universidad de

Barcelona a finales del siglo XIX. Aunque nos dejó pronto, tras una larga enfermedad que coincidió con el inicio y fin de mis estudios universitarios en la Universidad de Salamanca, el legado de su bonhomía, su gran formación humanística y su vocación de servicio a los enfermos, han sido, entre otros, factores muy determinantes en mi formación como persona y como médico, así como en mi actitud ante la vida. Antes de esta etapa crítica de mis años universitarios en Salamanca, mi infancia hasta los 7 años transcurrió en un ambiente rural de la Cantabria profunda, en Ajo, el punto más septentrional de la costa de Cantabria. Tras un breve paso de dos años en un pueblo industrial aledaño a Santander, pasé el resto de mi infancia y juventud en la capital de Cantabria. Allí cursé los estudios de Bachillerato en el Instituto Santa Clara donde, por cierto, compartí pupitre con el actual director del Departamento de Fisiología de la Universidad de Valencia, mi amigo el Profesor Antonio Iradi.

Tras realizar mis estudios de Medicina en la Universidad de Salamanca entre 1965 y 1971, una serie de circunstancias, en cierto modo fortuitas, me traen a Valencia para iniciar mi formación MIR en el Hospital Universitario La Fe, donde he desarrollado íntegramente mi labor profesional durante algo más de 45 años. Inicié mi formación como especialista en Hematología en el Servicio dirigido por la Dra. M^a. Luisa Marty, en un ambiente muy propicio para el aprendizaje tutelado, la innovación e investigación clínica y translacional orientada al mejor manejo de los pacientes con enfermedades hematológicas y a la resolución de los problemas hematológicos de los pacientes de un hospital general. Mi agradecimiento pues, a todos aquellos entusiastas pioneros del Servicio de Hematología, la mayoría líderes nacionales en sus respectivos campos, que me marcaron la senda de mi ulterior desarrollo profesional. Quisiera hacer especial mención al Dr. Félix Prieto, extraordinario citomorfólogo y citogenetista de enorme prestigio nacional e internacional, que me descubrió el mundo de la investigación translacional, y al Dr. Justo Aznar, miembro de esta Real Academia, que entonces nos deslumbraba con su frenética actividad investigadora en el campo de la hemostasia y trombosis.

Al terminar mi formación MIR en 1976, becado por el Ministerio de Asuntos Extranjeros del gobierno de Francia, realicé una estancia de 6 meses en el Hospital Saint-Louis de Paris que, definitivamente, fue clave en mi carrera. Aparte de las referencias tomadas en un hospital que, a la sazón era uno de los 2-3 más importantes y vanguardistas del mundo en Hematología, me dio la extraordinaria oportunidad de conocer y recibir las enseñanzas de dos figuras que forman parte de la historia de la Medicina, el Profesor Jean Bernard y el Profesor Jean Dausset, este último laureado con el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1980. Mi eterno agradecimiento a su magisterio. Frutos inmediatos de aquella estancia fueron la realización de mi tesis doctoral sobre el trasplante alogénico de médula ósea en la anemia aplásica grave y la realización del primer trasplante de médula ósea del Hospital La Fe en 1978, que, por cierto, era el segundo que se realizaba en nuestro país. Este carácter pionero e innovador de la Unidad de Trasplante Hematopoyético del Hospital Universitario La Fe se ha mantenido durante más de cuatro décadas, en las que hemos realizado más de 2.500 trasplantes en todas sus modalidades, publicado más de 150 artículos científicos sobre este complejo procedimiento terapéutico, culminando el pasado año 2016 con la organización del Congreso Europeo de Trasplante Hematopoyético al que asistieron más de 4.500 delegados de más de 90 países del mundo. Como podrán luego constatar en mi Discurso de Recepción, mi compromiso con la investigación en una enfermedad paradigmática como es la leucemia promielocítica aguda, y por extensión en las leucemias y otras enfermedades hematológicas malignas, nace también durante mi estancia en el Hospital Saint-Louis de Paris. Otras consecuencias de mi estancia en este hospital han sido quizás menos tangibles, pero sin duda han sido determinantes y me sirvieron como modelo en la orientación de mi carrera profesional, que siempre ha estado dedicada a proporcionar el mejor cuidado posible a los pacientes, a la investigación clínica y a la transmisión del conocimiento.

A mi vuelta de París, la Dra. M^a. Luisa Marty propuso al hospital mi incorporación a la plantilla del Servicio de Hematología y me proporcionó un completo y decidido apoyo para la implementación de una Unidad de

Trasplante de Médula Ósea, promoviéndome pronto para hacerme cargo de la recién creada Sección de Hematología Clínica. Mi agradecimiento pues a la Dra. Marty por brindarme esta magnífica oportunidad de desarrollo profesional y científico es sentido y obligado. Desde entonces, en prácticamente 4 décadas, el desarrollo de la Hematología Clínica en nuestro hospital, no sólo en el campo de los trasplantes de progenitores hematopoyéticos anteriormente comentado, sino también en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con enfermedades hematológicas, ha sido realmente espectacular. Haber liderado este desarrollo ha sido un privilegio que me han concedido todos mis colaboradores, incluyendo tanto a los colegas médicos, como al personal de enfermería y otros, sanitarios y no sanitarios, que todo este tiempo han contribuido al mejor cuidado de los enfermos y, en mayor o menor grado, a la docencia e investigación que modestamente, pero con gran entusiasmo, hemos llevado a cabo. Llegados a este punto, deliberadamente evitaré citar nombres, ya que son tantas las personas que han dado lo mejor de sí para contribuir a esta obra y, en consecuencia, al lucimiento de mi carrera, que se haría muy tedioso nombrarlos a todos. Ellos saben de mi admiración y respeto por su trabajo, pero también lo que disfruto de su amistad y de la atmosfera que se respira en el equipo. Finalmente, pero no menos importante, mi agradecimiento a los pacientes que, en definitiva, han sido siempre el centro de nuestra actividad científica.

No puedo cerrar esta introducción sin mencionar la importancia que en mi proyecto vital ha tenido mi familia, empezando por mis progenitores, mi hermano Felipe y mis hermanas Marisa y Yoyi, así como mis maravillosos hijos y nietos, pero muy especialmente mi esposa María Teresa. Sin duda, la persona más importante en mi vida.

Tras esta introducción y agradecimientos, paso a dar lectura del Discurso de Recepción como Académico Numerario que he titulado “Las leucemias en la era de la medicina de precisión. El paradigma de la leucemia promielocítica aguda desafiando los dogmas del cáncer”.

Las leucemias en la era de la medicina de precisión.

El paradigma de la leucemia promielocítica aguda desafiando los dogmas del cáncer

Introducción

El concepto de “medicina personalizada” no es un concepto nuevo, aunque ha tenido históricamente múltiples y variados enfoques. Si ya entre los aforismos atribuidos a Hipócrates de Cos, considerado el padre de la Medicina, puede intuirse alguna referencia a la singularidad de los pacientes, el clásico aforismo de Claude Bernard “no hay enfermedades, sino enfermos” o “El buen médico trata la enfermedad. El gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad” de William Osler son claros ejemplos del concepto de medicina personalizada. Entre los muchísimos ejemplos cotidianos más modernos que podrían incluirse en el concepto de medicina personalizada o de precisión, me gustaría destacar la transfusión sanguínea compatible y en el tratamiento de las infecciones. Desde el descubrimiento de los grupos sanguíneos por el austriaco Karl Landsteiner en 1900, por lo que recibió el Premio Nobel en 1930, la transfusión sanguínea sigue unas pautas estrictamente personalizadas y de precisión, teniendo rigurosamente en consideración la compatibilidad de dichos grupos, entre otros aspectos a considerar entre el donante y el receptor. Con respecto a las infecciones, especialmente las bacterianas, pero también las víricas y las fúngicas, es hoy una rutina la identificación del agente causal de la infección en la persona individual y la administración del tratamiento guiado por las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los antibióticos. Sin embargo, cuando actualmente nos referimos a la medicina personalizada, tam-

bién llamada “medicina de precisión”, se hace generalmente referencia a la aplicación de estrategias muy precisas, eficientes y seguras para el diagnóstico, prevención y tratamiento de las enfermedades teniendo en cuenta la variabilidad individual de los factores genéticos.

La aplicación de este nuevo concepto de medicina de precisión ha adquirido recientemente un gran impulso como consecuencia de la secuenciación del genoma humano y el desarrollo de poderosos métodos de caracterización biológica de los pacientes y de las enfermedades. A este respecto, el cáncer en general y las neoplasias mieloides en particular, son claros ejemplos de enfermedades en las que están involucradas alteraciones no solo genéticas, sino también epigenéticas, que determinan los mecanismos de la carcinogénesis. El espectacular avance que se ha producido en las dos últimas décadas en el conocimiento de estas alteraciones está determinando un avance espectacular en el conocimiento de la leucemogénesis, en la precisión diagnóstica y pronóstica de las enfermedades neoplásicas, así como en el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas genéticas capaces de revertir el proceso neoplásico (‘targeted therapy’).

Ciñéndonos al ámbito de las neoplasias mieloides, nos encontramos con dos enfermedades paradigmáticas de lo que denominaríamos terapia personalizada o medicina de precisión. Es el caso de la leucemia mieloide crónica (LMC) y de la leucemia promielocítica aguda (LPA). Ambas han marcado el camino de la medicina de precisión para el diagnóstico, monitorización y tratamiento altamente eficaz de otras leucemias y, por extensión, de otras enfermedades malignas. Aunque el relato de los impresionantes avances que se han dado en la LPA y en la LMC resulta fascinante y tiene muchos paralelismos, en mi discurso me ceñiré a la primera. Aunque también he vivido de primera mano los avances en la LMC, incluso participando activamente en ensayos clínicos relevantes para el establecimiento del actual estándar de tratamiento de esta enfermedad, es en la LPA donde mi implicación investigacional ha tenido un mayor impacto (Anexo 1).

Desafiando los dogmas del cáncer

La apasionante historia de la LPA es muy reciente y, como diría el Profesor Jean Bernard (Bernard, 1994) (Figura 1), está jalonada de una serie de esfuerzos para combatir los dogmas existentes, habiéndose convertido en los últimos años en un modelo que ha abierto nuevos caminos para el tratamiento no solo de otras leucemias, sino de muchas otras formas de cáncer (Greaves, 2016). Esquemáticamente podemos reconocer los siguientes periodos en la historia de la LPA: 1) Periodo pre-terapéutico, en el que hay un reconocimiento del promielocito y de la LPA como entidad nosológica (1917-1973); 2) Periodo de tratamiento quimioterápico o periodo pre-ATRA (acrónimos de ‘all-



Figura 1. Jean Bernard

trans retinoic acid’) (1973-1988), en el que además de avances significativos en la biología de esta peculiar variedad de leucemia se introduce y optimiza el tratamiento quimioterápico; 3) Periodo de incorporación de los agentes diferenciadores al tratamiento (1988-presente), en el que primero se introdujo el ATRA, a mediados de los 80, y después el trióxido de arsénico (ATO) a mediados de los 90. En los últimos años, diversos estudios clínicos han optimizado el uso combinado de los agentes terapéuticos disponibles (quimioterapia, ATRA y ATO) con unos resultados extraordinarios, que posteriormente revisaremos. En la Figura 2 se muestra la cronología de los hitos más importantes que han ido sucediéndose en la historia de la LPA.

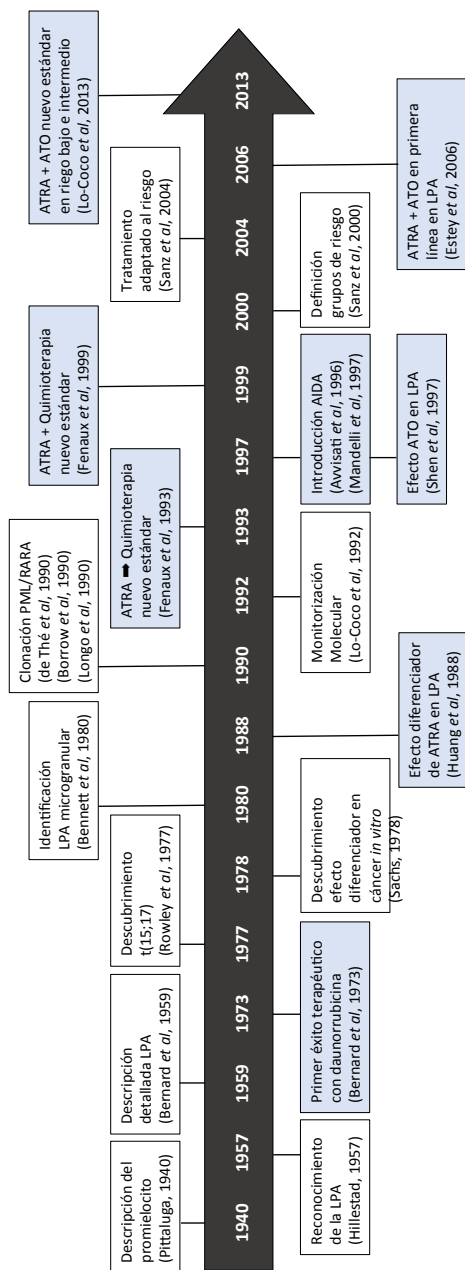


Figura 2. Cronología de los hitos más importantes en la historia de la LPA

El periodo pre-terapéutico. Reconocimiento del promielocito y de la LPA como entidad nosológica (1917-1973)

Aunque el término promielocito había sido ya utilizado muy marginalmente años antes por Pappenheim (Pappenheim, 1917), no es hasta 1940 cuando se produce un permanente, aunque aún precario, reconocimiento de esta célula después de la excelente descripción que hizo el científico italo-español Gustavo Pittaluga (Pittaluga, 1940) (Figura 3), catedrático de Parasitología y Patología Tropical de la Universidad de Madrid, quien tuvo que exiliarse en 1939 en París, después en Biarritz, y finalmente en La Habana, donde murió en 1956.

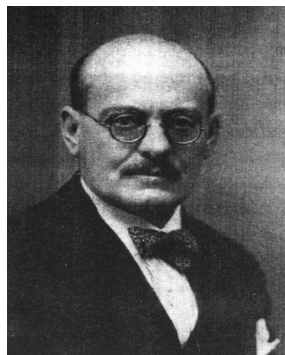


Figura 3. Gustavo Pittaluga

Tras el **reconocimiento del promielocito como entidad celular**, el paso siguiente fue el **reconocimiento de la leucemia promielocítica como una entidad nosológica**. Este mérito debe atribuirse al noruego Leif Hillestad (Hillestad, 1957), quien en un corto y preciso artículo describió tres pacientes caracterizados por un “curso fatal muy rápido de sólo unas pocas semanas”, un cuadro leucocitario dominado por la presencia de promielocitos, y una tendencia a las hemorragias graves debida a fibrinólisis y trombocitopenia. Hillestad también observó una velocidad de sedimentación eritrocitaria normal, probablemente causada por una baja concentración de fibrinógeno plasmático. Entonces, su conclusión fue que “(la LPA) parece ser la forma más maligna de leucemia aguda”. No le faltaba razón, refiriéndose a la historia natural de esta enfermedad, ya que por entonces se carecía de cualquier forma eficaz de tratamiento. Afortunadamente, como comentaremos más adelante, la historia natural de la LPA empezaría a cambiar con los primeros éxitos terapéuticos reportados por Jean Bernard y colaboradores (Bernard *et al.*, 1973). Volviendo al estudio de Hillestad, debe atribuírsele también el mérito de introducir el término con el que desde entonces se conoce a esta forma peculiar de leucemia mieloide

aguda (LMA), cuando escribió “un nombre lógico de este tipo de leucemia es el de leucemia promielocítica aguda”. Casi simultáneamente, el grupo de Jean Bernard hizo una contribución en la que se establecía una relación entre la proliferación promielocítica y un síndrome hemorrágico en los pacientes con LMA (Caen *et al.*, 1957).

Un par de años después de la descripción de Leif Hillestad, el grupo liderado por Jean Bernard en el Hospital Saint-Louis de París describió con más detalle los rasgos de la LPA en una serie de 20 pacientes (Bernard *et al.*, 1959). En este artículo, se destacaba el curso hiperagudo de la enfermedad, comparado con otras leucemias agudas, con abundantes hemorragias muco-cutáneas que llevaban a la muerte por hemorragia cerebral a una elevada proporción de pacientes. Las células malignas en la sangre y en la médula ósea de los pacientes con LPA presentaban una morfología característica junto a una hipofibrinogenemia grave. Típicamente, las células malignas eran mucho más abundantes en la médula ósea que en la sangre periférica, donde los recuentos leucocitarios eran habitualmente bajos. Estas células malignas predominantes en la médula ósea se describían como promielocitos anor-

males, con un núcleo inmaduro y un amplio citoplasma lleno de una tosca granulación azurófila, que a veces casi tapaba el núcleo. También, muchas células mostraban unas formaciones muy características en el citoplasma, denominadas bastones de Auer, que

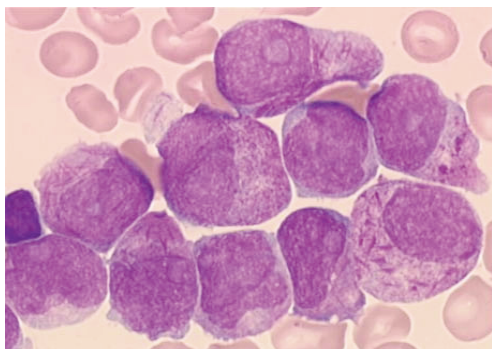


Figura 4. Leucemia promielocítica aguda típica

con frecuencia formaban agrupamientos en “empalizada” (Figura 4). Esta descripción sería, en su esencia, recogida en la primera clasificación FAB (“French–American–British Nomenclature Committee”) propuesta en 1976, asignando a esta entidad el subtipo M3 entre los ocho subtipos que se reco-

nocían de LMA (Bennett *et al.*, 1976).

En 1980, una revisión de la clasificación FAB reconocía una variante de la M3 típica que denominó M3 variante o LPA hipergranular (Bennett *et al.*, 1980) (Figura 5).

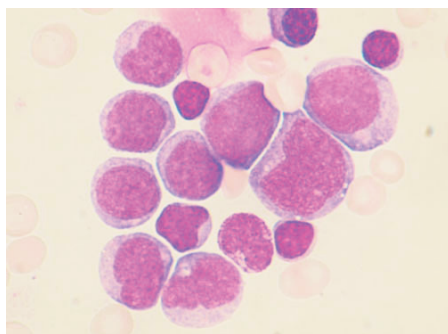


Figura 5. LPA hipergranular o M3 variante

El periodo pre-ATRA. La quimioterapia (1973-1988)

Avances en el tratamiento

Aunque la irrupción de la quimioterapia en el tratamiento de la LPA empezó a cambiar el curso natural de la enfermedad, los periodos históricos relacionados con los avances terapéuticos tienden a referirse al punto de inflexión que supuso la introducción del ácido holo-*trans* retinoico (ATRA; acrónimos de ‘all-*trans* retinoic acid’) en el arsenal terapéutico. Por ello, nos referiremos a este periodo histórico, en el que el tratamiento se basaba únicamente en quimioterapia, como “periodo pre-ATRA”.

En 1973, en un artículo fundamental, Bernard y colaboradores dieron a conocer los primeros resultados terapéuticos exitosos con quimioterapia, en particular con altas dosis de daunorrubicina (Bernard *et al.*, 1973). No obstante, además de la alta tasa de remisiones alcanzada con este antibiótico antraciclínico, se puso también de manifiesto que la administración de la quimioterapia exacerbaba la diátesis hemorrágica y, por tanto, el riesgo de muerte precoz. Pronto se dieron cuenta de que dicha exacerbación era atribuible, no sólo al incremento de la trombocitopenia por el efecto citotóxico de la quimioterapia, sino también al aumento de los sig-

nos de la coagulopatía, debido a la liberación de sustancias procoagulantes como consecuencia de la lisis celular por el efecto de los agentes citotóxicos. Con respecto a la coagulopatía, que característicamente presentan en mayor o menor grado la inmensa mayoría de pacientes con LPA, se observa una hipofibrinogenemia, una elevación de los productos de degradación del fibrinógeno-fibrina y de los dímeros D, así como unos niveles disminuidos del inhibidor alfa-2 antiplasmina y de los factores de la coagulación V y X, entre otras alteraciones. Se ha mantenido hasta nuestros días la controversia de si la coagulopatía de la LPA es el resultado de una coagulación intravascular diseminada con fibrinólisis reactiva, de una fibrinólisis primaria, o de ambos mecanismos patogénicos simultáneamente. Controversia que se extiende, más allá de la patogénesis de la coagulopatía, a la mejor manera de prevenir sus consecuencias clínicas, siendo la transfusión masiva de plaquetas y de plasma fresco la piedra angular en la que se fundamenta la prevención y el tratamiento de la diátesis hemorrágica asociada a la coagulopatía de la LPA.

En los tres lustros que van desde la crucial aportación del grupo dirigido por el Prof. Jean Bernard en 1973 (Bernard *et al.*, 1973) hasta la incorporación del ATRA en 1988 (Huang *et al.*, 1988), esquemáticamente podríamos reconocer dos modos de abordaje terapéutico de la LPA: 1) la administración de un tratamiento quimioterápico similar al de los demás subtipos de LMA ('AML-like therapy'); y 2) un tratamiento adaptado específicamente a la LPA ('tailored therapy'). Este último, generalmente basado en un especial protagonismo de las antraciclinas, habitualmente administradas en monoterapia y a dosis altas, fue el modo que adoptaron la mayoría de grupos en Europa, probablemente bajo la influencia de los resultados reportados por el grupo del Hospital Saint-Louis de París dirigido por Prof. Jean Bernard, maestro de toda una generación de hematólogos, entre los que me incluyo. Durante este periodo, muchos ensayos clínicos en nuestro continente se diseñaron para administrar sobre todo daunorrubicina o idarrubicina en monoterapia (Tabla 1), resultando la mayoría en una alta tasa de remisiones completas, que en general eran

más altas que las que se alcanzaban en el resto de subtipos de LMA. Un hallazgo común de estos estudios fue la constatación de que la mayoría de los fallos de inducción a la remisión eran debidos a hemorragias e infecciones letales, observándose una persistencia de enfermedad (resistencia/refractoriedad) en una pequeña proporción de pacientes inferior al 10%. La observación de esta llamativa sensibilidad de las células leucémicas de la LPA a las antraciclinas, actualmente es conocido que se debe en gran medida a una ausencia o baja expresión del mecanismo de resistencia múltiple a fármacos (MDR, 'multidrug resistance'), que mediado por la glicoproteína p170 (Drach *et al.*, 1995). Esta excelente respuesta terapéutica a la inducción con antraciclinas en monoterapia no pareció modificarse significativamente en los estudios que las combinaron con citarabina y otros agentes quimioterápicos, como se muestra en la Tabla 1. De hecho, el único estudio aleatorizado, llevado a cabo por el grupo italiano GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) durante el periodo pre-ATRA, comparando el uso de monoterapia con antraciclinas, en este caso con idarrubicina, con una combinación de idarrubicina y citarabina, demostró que la idarrubicina sola daba mejores resultados en términos de supervivencia libre de evento, aunque no se observaron diferencias en la tasa de remisiones completas entre las dos estrategias (Avvisati *et al.*, 2002). No obstante, debemos admitir que las ventajas de usar una u otra estrategia de inducción a la remisión han seguido siendo controvertidas hasta la actualidad, admitiéndose que ambas pueden considerarse como un estándar de quimioterapia, incluso cuando se combinan con ATRA (Sanz *et al.*, 2009).

Nuestra aportación a la literatura de los resultados obtenidos en los pacientes con LPA tratados el Hospital La Fe durante la era pre-ATRA (Jarque *et al.*, 1986; Sanz *et al.*, 1988) fue determinante para el desarrollo ulterior de nuestra contribución durante más de tres décadas a la investigación sobre este particular subtipo de leucemia, no solo en nuestra institución sino, yo diría, en nuestro país. El artículo publicado en *Cancer* en 1988 por nuestro grupo (Sanz *et al.*, 1988), justo el año en que se va a iniciar la era del ATRA tras el estudio seminal del grupo de Shanghai (Huang *et al.*,

Tabla 1
Principales series publicadas con quimioterapia
en la era Pre-ATRA

<i>Referencia</i>	<i>Número pacientes</i>	<i>RC, %</i>
Daunorrubicina sola		
Bernard <i>et al.</i> , 1973	34	55
Marty <i>et al.</i> , 1984	83	64
Petti <i>et al.</i> , 1987	30	67
Sanz <i>et al.</i> , 1988	34	68
Rodeghiero <i>et al.</i> , 1990	126	67
Fenaux <i>et al.</i> , 1991a	35	88
Idarrubicina sola		
Avvisati <i>et al.</i> , 1990	27	81
Avvisati <i>et al.</i> , 2002	131	76
Antraciclina + Ara-C $\pm$ otro		
Ruggero <i>et al.</i> , 1977	13	54
Daly <i>et al.</i> , 1980	15	73
Arlin <i>et al.</i> , 1984	16	75
Cordonnier <i>et al.</i> , 1985	57	53
Kantarjian <i>et al.</i> , 1986	60	53
Goldberg <i>et al.</i> , 1987	27	74
Hoyle <i>et al.</i> , 1988	115	60
Cunningham <i>et al.</i> , 1989	57	72
Rodeghiero <i>et al.</i> , 1990	142	58
Thomas <i>et al.</i> , 1991	67	49
Fenaux <i>et al.</i> , 1991b	21	86
	18	66
Head <i>et al.</i> , 1994	45	71
	96	47
Willemze <i>et al.</i> , 1994	80	54

1988), es uno de los tres artículos de la era pre-ATRA más citados en la literatura, después del de Bernard y colaboradores (Bernard *et al.*, 1973). Es también de interés resaltar de este estudio, la aportación pionera que hicimos en relación con el reconocimiento de factores pronósticos de respuesta a la inducción. Muchos de estos factores, tales como los recuentos de leucocitos y blastos, así como los niveles séricos de LDH, albúmina, fibrinógeno y creatinina, son aún reconocidos como factores predictivos de respuesta con los tratamientos actuales más eficaces (la Serna *et al.*, 2008).

De este periodo pre-ATRA, tiene interés hacer especial mención de dos estudios que sugirieron una ventaja en la supervivencia de los pacientes con LPA cuando se les administraba un tratamiento de mantenimiento con 6-mercaptopurina y metotrexato (Marty *et al.*, 1984; Kantarjian *et al.*, 1987).

A modo de resumen del periodo histórico que acabamos de describir, y que se prolonga hasta principios de los 90 en la mayor parte del mundo, la tasa de remisiones completas era alrededor del 75%, con una mortalidad precoz y resistencia del 15% y el 10%, respectivamente. La tasa de recaídas se estimaba alrededor del 35% a los dos años, siendo muy poco frecuentes las recaídas tardías. Alcanzándose, en definitiva, una supervivencia superior a los 5 años en aproximadamente un tercio de los pacientes. Estos extraordinarios progresos terapéuticos en la LPA, sólo con el uso de quimioterapia, quedaron pronto eclipsados tras el advenimiento de un fármaco revolucionario, el ATRA, que desafió varios dogmas y que más adelante comentaremos.

Avances en la caracterización clínica y biológica. La t(15;17)

Debemos señalar que simultáneamente a los avances terapéuticos descritos del periodo pre-ATRA, se produjeron otros avances cruciales en la caracterización nosológica de esta enfermedad. Tras la descripción de los rasgos clínicos característicos de la LPA, incluyendo la peculiar morfolo-

gía de las células leucémicas y los trastornos de la coagulación-fibrinólisis anteriormente comentados, pronto se incorporaría una aportación trascendental en la identificación de esta enfermedad, como es el descubrimiento de una anomalía citogenética específica por vez primera en una leucemia aguda. Esta alteración fue primeramente considerada por el grupo de la Universidad de Chicago que lideraba Janet Rowley (Figura 6) e interpretada como una delección parcial de los brazos largos del cromosoma 17 (Golomb *et al.*,

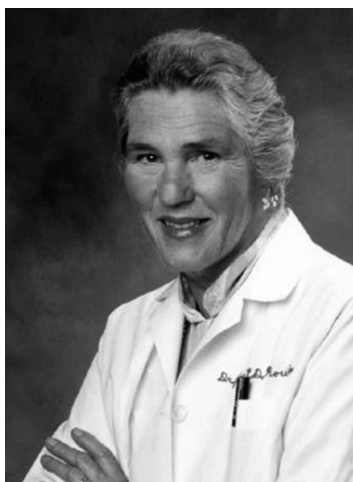


Figura 6. Janet Rowley

1976). Un año más tarde, el mismo grupo de la Universidad de Chicago descubrió que en realidad se trataba de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 (Rowley *et al.*, 1977a; 1977b). Tras un periodo de controversia y desconcierto sobre la especificidad de esta alteración cromosómica, llegando incluso a especularse sobre la posibilidad de diferencias geográficas en la incidencia de esta alteración en los pacientes con LPA (Fitzgerald *et al.*, 1981; Teerenhovi *et al.*, 1978), de nuevo el grupo de la Universidad de Chicago estableció definitivamente la constante asociación entre la LPA y la t(15;17) (Larson *et al.*, 1984). Hoy sabemos que, aparte de los defectos metodológicos en los estudios citogenéticos, que en la época eran muy comunes, algunos pacientes presentan translocaciones crípticas con inserciones u otros intercambios cromosómicos más complejos que hacen difícil la detección de la t(15;17) (Grimwade *et al.*, 1997; 2000).

El descubrimiento de la t(15;17) como una marca específica de la LPA permitió el reconocimiento de una variante morfológica denominada LPA hipergranular o M3 variante (Bennett *et al.*, 1980) ya mencionada anteriormente (Figura 5). El reconocimiento de esta variante morfológica está claramente ligado al reconocimiento de la translocación en pacientes cuyos

rasgos morfológicos no se ajustaban a la descripción típica y que, por ello, eran previamente diagnosticados como otros subtipos FAB.

La era del ATRA. Primer modelo de ‘targeted therapy’ en cáncer

Mientras Jean Bernard, líder del Institut de Recherches sur les Maladies du Sang de París, fue la figura clave en los progresos terapéuticos desarrollados en la era pre-ATRA, Zhen-Yi Wang, líder del Shanghai Institute of Hematology (Figura 7), fue el personaje al que debemos atribuir el mérito de iniciar una nueva era en el tratamiento del cáncer, con la introducción del ATRA, un agente diferenciador, no citotóxico, en el tratamiento de la LPA. Éste sería el primer modelo de ‘targeted therapy’ en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

Los antecedentes que llevaron al uso de ATRA como tratamiento de la LPA

El modo en que se llegó a esta crucial aportación del grupo de Shanghai ha sido descrito con detalle por sus principales protagonistas (Wang & Chen, 2008), por otros investigadores muy involucrados en los episodios (Bernard, 1994; Degos, 2003), pero también en libros y artículos divulgativos.

El propio Zhen-Yi Wang y su discípulo Zhu Chen, en un artículo encargado para el 50 Aniversario de la American Society of Hematology, relatan en primera persona como se fraguó esta histórica aportación:



Figura 7. Zhen-Yi Wang

"In the late 1970s, when studies on the treatment of acute leukemia were restarted in China after the chaos of the so-called cultural revolution, we faced a challenge in choosing a research orientation: to find new cytotoxic chemotherapy agents or to try other strategies?"

Ante este dilema, también relatan la cuestión adicional que se plantean, con la que nos dan las claves que les llevaron a escoger el camino hacia el descubrimiento:

"A question was then raised: could approaches other than killing, such as inducing cellular differentiation, be effective in the treatment of leukemia?"

Ante tal planteamiento, optaron finalmente por orientar sus investigaciones hacia la terapia diferenciadora inspirados en dos factores, uno filosófico:

"First, the disease control model in China had been influenced by the Chinese ancient philosophy on the management of society, as illustrated by Confucius' famous saying: 'If you use laws to direct the people, and punishments to control them, they will merely try to evade the laws, and will have no sense of shame. But if by virtue you guide them, and by the rites you control them, there will be a sense of shame and of right.' (Confucian Analects. Republished by Zhong- Hua-Shu-Ju, Beijing, 2005.) The translation of the essence of Confucius' philosophy into cancer therapy could be, if cancer cells are considered elements with 'bad' social behavior in our body, 'educating' rather than killing these elements might represent a much better solution."

Y otro más científico

"Second, in Western medicine, some evidence was emerging for cancer differentiation therapy."

Ciertamente, algunos estudios pioneros habían llamado la atención sobre la capacidad de diferenciación *in vitro* de las células de teratocarcinoma (Pierce & Verney, 1961) y 10 años más tarde de las de neuroblastoma

(Schubert *et al.*, 1971), así como en una línea celular de eritroleucemia de ratón inducida por virus cuando se estimulaba con dimetil-sulfóxido (Friend *et al.*, 1971). Pero el mayor avance inspirador de la terapia diferenciadora en las leucemias fue hecho por Leo Sachs (Figura 8), quien descubrió que las células leucémicas podían ser inducidas a diferenciarse bajo la acción de ciertos agentes, contradiciendo el dogma de la irreversibilidad de la célula leucémica (Sachs, 1978). En los años siguientes, una amplia variedad de agentes, incluyendo el ácido retinoico, un derivado de la vitamina A, habían demostrado su capacidad de inducir maduración morfológica y funcional de las células mieloides de la línea HL-60 (Breitman *et al.*, 1980; 1981). Esta línea celular tiene muchos rasgos comunes con las células de la LPA, pero que no es portadora de la t(15;17) y sólo posee un cromosoma 17. Asimismo, el efecto diferenciador pudo también observarse en muestras de pacientes con LPA. Tras estas investigaciones en el laboratorio, no tardaron en reportarse algunas observaciones aisladas en pacientes con LPA que mostraron una mejoría clínica o incluso una remisión completa de la enfermedad, acompañándose de maduración de los promielocitos (diferenciación), mediante la administración de ácido 13-*cis* retinoico, un isómero de ácido retinoico distinto del ATRA (Flynn *et al.*, 1983; Nilsson, 1984; Daenen *et al.*, 1986).



Figura 8. Leo Sachs

Aunque diversos estudios mostraron una diferente capacidad de los derivados del ácido retinoico en inducir diferenciación *in vitro* (Koeffler, 1983), lo cierto es que su uso en pacientes con LPA estuvo determinado más por su disponibilidad, que por su efecto *in vitro*. De hecho, el grupo del Hospital Saint Louis de París, tras analizar el efecto diferenciador de diversos derivados del ácido retinoico en líneas celulares mieloides como la HL-60 y la U937, decidió analizar dicho efecto diferenciador en células malignas

frescas de médula ósea de pacientes leucémicos (Chomienne *et al.*, 1986; 1990). Tras estudiar más de 60 muestras de pacientes con diferentes subtipos de LMA, observaron que el efecto diferenciador sólo se observaba en los pacientes con LPA, con un efecto distinto según el derivado de ácido retinoico empleado. Mientras el etretinato no inducía diferenciación celular, el ATRA mostraba una potencia diferenciadora 10 veces superior al ácido 13-*cis* retinoico (Chomienne *et al.*, 1986). Sin embargo, en aquel momento, el etretinato era el único derivado del ácido retinoico disponible en Europa, el ácido 13-*cis* retinoico era el único disponible en EE. UU., mientras que el ATRA, que era el más potente inductor de diferenciación, estaba sólo disponible en Shanghai, China, donde había sido aprobado para el tratamiento de enfermedades cutáneas, como psoriasis y acné (Wang & Chen, 2008). Esta circunstancia fue determinante, ya que durante una reunión informal en el Hospital Saint-Louis de París en 1985 de Zhen-Yi Wang con Laurent Degos, discípulo prominente del pionero Jean Bernard, tuvieron la oportunidad de discutir la posibilidad de tratar las leucemias agudas mediante la administración de agentes inductores de diferenciación, con dosis bajas de Ara-C en París y hemoharringtonina en Shanghai (Degos, 2003), pero también discutieron la actividad de ATRA en la LPA.

Los primeros resultados con ATRA solo como tratamiento de inducción

Con este escaso bagaje experimental, en el Hospital Rui-Jin de Shanghai se decidió la administración de ATRA por vez primera a una niña de 5 años con LPA, que no había alcanzado remisión completa con una quimioterapia basada en antraciclinas. En un estado crítico, con graves complicaciones infecciosas y hemorrágicas, a punto de considerarse irrecuperable y abandonar todo tratamiento, los padres aceptaron el ensayo de ATRA oral a la dosis de 45 mg/m² al día. A la semana, la fiebre había cedido y su estado clínico mejorado. A las tres semanas, “milagrosamente” la niña había alcanzado remisión completa de la enfermedad. La paciente continuó reci-

biendo tratamiento post-remisión alternante con ATRA y quimioterapia durante un año. La chica permaneció en remisión completa continua y a los 26 años gozaba de buena salud (Wang & Chen, 2008).

Animados por el éxito de este caso, el grupo de Shanghai decidió extender el ensayo clínico a otros pacientes con LPA. Los 6 primeros pacientes tratados con ATRA (4 de nuevo diagnóstico y 2 refractarios a quimioterapia) entraron también en remisión completa tras una gradual diferenciación de los promielocitos leucémicos en la médula ósea y en la sangre (Huang *et al.*, 1987b). En una presentación conjunta de los grupos de París y Shanghai en la Second Conference of Differentiation Therapy of Cancer, in September 1987, se reportaron los resultados usando dosis bajas de Ara-C en pacientes con LMA y ATRA en pacientes con LPA (citado en (Degos, 2003). Pero esta aportación y otra previa con los cuatro primeros casos (Huang *et al.*, 1987a), publicadas en revistas chinas, pasaron desapercibidas en Occidente, hasta que en 1988 publicaron en la revista *Blood*, el órgano oficial de la American Society of Hematology, los resultados extraordinarios obtenidos en una serie de 24 pacientes con LPA (16 de nuevo diagnóstico y 8 refractarios a la quimioterapia) que fueron tratados con ATRA en monoterapia (Huang *et al.*, 1988). Todos los pacientes alcanzaron remisión completa con diferenciación de los promielocitos, excepto uno que precisó la adición de dosis bajas de Ara-C para alcanzar también la remisión. A pesar de estos excelentes resultados, las compañías farmacéuticas en Occidente no dieron aún el paso para la fabricación de ATRA. Para el tratamiento de pacientes franceses hubo que recurrir al suministro irregular del fármaco, que era transportado por estudiantes chinos cuando viajaban a París para su entrenamiento, (Degos, 2003). Este irregular suministro para el tratamiento de pacientes franceses, se agravó por la imposición del gobierno de Francia, en junio de 1989, de interrumpir la cooperación con China como consecuencia de los actos de la Plaza de Tien An Men. Ante esta situación, Laurent Degos solicitó a los representantes de Roche que fabricasen el ATRA para ensayarlo en los pacientes con LPA en Francia. La compañía farmacéutica accedió a la petición, pero impuso la restricción momen-

tánea de su uso sólo en pacientes franceses. No obstante, por una serie de circunstancias, en cierto modo fortuitas, protagonizadas por Laurent Degos, la filial norteamericana de Roche decide también manufacturar ATRA e iniciar diversos ensayos clínicos no sólo en la LPA, sino también en otras enfermedades malignas, bajo los auspicios de National Cancer Institute (Degos, 2003). Así, tras el estudio crucial del grupo de Shanghai (Huang *et al*, 1988), diversos estudios adicionales confirmaron la eficacia del ATRA en monoterapia para inducir una remisión de la enfermedad en pacientes con LPA (Tabla 2). Estos estudios confirmatorios fueron llevados a cabo por un grupo selecto de instituciones en el mundo, dos instituciones chinas, los Institutos de Hematología de Shanghai (Wang *et al*, 1990) y Suzhou (Chen *et al*, 1991), el Hospital Saint-Louis de Paris (Degos *et al*, 1990; Castaigne *et al*, 1990) y el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York (Warrell *et al*, 1991).

Tabla 2
Primeros estudios de tratamiento de inducción
con ATRA solo en LPA

<i>Referencia</i>	<i>Dosis ATRA, mg/m²</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>RC, %</i>	<i>Recaída</i>	<i>Duración de RC, meses</i>
Huang <i>et al</i> , 1988	45-100	24* (16 + 8)	100	8	2-5 (1+ - 11+)
Degos <i>et al</i> , 1990	45	20	95	9	ND
Castaigne <i>et al</i> , 1990	45	22 (4 + 18)	64	9	2 - 13 (4+ - 13+)
Wang <i>et al</i> , 1990		57	84		
Warrell <i>et al</i> , 1991	45	11 (6 + 5)	82	1	1,5 (1,5+ - 6+)
Chen <i>et al</i> , 1991	60-80	50 (44 + 6)	94	19	2 - 25 (3+ - 30+)

* 1 paciente recibió además dosis bajas de Ara-C

A destacar de estos estudios la observación de algunos rasgos diferenciales de la inducción con ATRA en comparación con la quimioterapia. Así, en contraposición a la quimioterapia, la administración de ATRA no producía aplasia medular ni alopecia, con escasas infecciones y una mejoría rápida de la coagulopatía. La diferenciación terminal gradual de los promielocitos atípicos (blastos) en la médula ósea era también un rasgo citomorfológico muy llamativo. Sin embargo, pronto se constató que este tratamiento era insuficiente para mantener una remisión prolongada, produciéndose la recaída en la mayoría de pacientes en pocos meses, lo que revelaba la necesidad de administrar algún tipo de tratamiento quimioterápico tras la remisión.

Es interesante la perspectiva con que estos sorprendentes primeros resultados fueron interpretados en un artículo editorial (Wiernik, 1990) en el mismo número de *Blood*, en que se reportaban los resultados clínicos y las investigaciones celulares del grupo de París (Castaigne *et al.*, 1990; Chomienne *et al.*, 1990). El artículo titulado "Acute Promyelocytic Leukemia: Another Pseudoleukemia?" ya transmitía un cierto grado de incredulidad y escepticismo, sobre la reversibilidad de un proceso maligno y hacía un paralelismo de la LPA con la anemia perniciosa (Figura 9).

Un aspecto muy interesante de las resistencias secundarias que pronto se pudieron observar en las primeras series de pacientes tratados con ATRA, ocurrieron en los pacientes tratados con este agente solo por largos períodos (Warrell *et al.*, 1994a). Por causa de estas recaídas, los pacientes que recibieron ATRA solo lograban remisiones de corta duración, mostrando su refractariedad en a los 6-12 meses de iniciado el tratamiento. Sin embargo, después de estos períodos, tras una pausa terapéutica podía observarse ocasionalmente que la resistencia adquirida era reversible. Algunas investigaciones con líneas celulares orientaban en el sentido de que no parecían estar involucrados cambios genéticos en el proceso el proceso de adquisición de la resistencia, siendo particularmente interesante la constatación de su reversibilidad. La hipótesis más aceptada es que dicha resistencia probablemente se debía en casi todos los pacien-

EDITORIAL

Acute Promyelocytic Leukemia: Another Pseudoleukemia?

IN 1875, William Pepper described the bone marrow of a fatal case of pernicious anemia as pseudoleukemia.¹ In the first part of this century, Minot and Murphy² abolished anemia in a series of 45 pernicious anemia patients with daily ingestions of beef liver for months. Ultimately, vitamin B₁₂ was demonstrated to be the missing maturation and differentiation inducer,³ and continuous treatment with that agent uniformly cures the manifestations of the disease, but not the disease itself.

Another pseudoleukemia could be on the way out.

PETER H. WIERNIK
Albert Einstein Cancer Center
Bronx, NY

Figura 9. Editorial de Peter H. Wiernik cuestionando la malignidad de la LPA como consecuencia de la sorprendente respuesta al ATRA, un derivado de la vitamina A

tes a un proceso catabólico o de retroalimentación de los mecanismos que reducen la concentración de ATRA en el organismo. Así, estudios farmacológicos pudieron demostrar una caída significativa en los niveles plasmáticos de ATRA después de unos pocos días de tratamiento (Muindi *et al.*, 1992). En estos estudios, el ATRA se mantuvo en niveles bajos y algunas veces indetectables, incluso cuando se dobló la dosis, siendo esto debido a un aumento en la actividad del citocromo P450 inducido por ATRA. Se demostró que este complejo enzimático está involucrado en el catabolismo de ATRA. Otras investigaciones también demostraron que ATRA regula positivamente la expresión de una proteína citoplásmica (CRAB-P11) en las células mieloides de los pacientes con LPA (Cornic *et al.*, 1992), lo que sugiere una reducción en la concentración nuclear del fármaco, que probablemente conduzca a una disminución en la activación de los receptores nucleares de ATRA. Concentraciones intracelulares óptimas de ATRA se correlacionaron con la diferenciación de las células de LPA (Agadir *et al.*, 1995). Otras investigaciones biológicas intentaron sin éxito encontrar nuevos derivados del ácido retinoico que tuviesen un comportamiento independiente de los procesos catabólicos. Entre tanto, los clínicos buscaron cómo sortear dicha dificultad mediante la adición de quimioterapia (por

ejemplo, en el protocolo APL91 del European APL Group), al tiempo que propusieron una administración intermitente del ATRA en el tratamiento de mantenimiento (por ejemplo, en el protocolo APL93 del European APL Group).

La era del ATRA. La combinación de ATRA con quimioterapia

Confirmación de ATRA seguido de quimioterapia como tratamiento estándar

Ya en algunos pacientes incluidos en los estudios pioneros antes mencionados, así como en diversos estudios inmediatamente posteriores (Fenaux *et al.*, 1992; Kanamaru *et al.*, 1995; Warrell *et al.*, 1994b; Sun *et al.*, 1994), pudo comprobarse que los regímenes de ATRA seguido de quimioterapia, generalmente basada en antraciclinas, en combinación o no con otros agentes citotóxicos, daban mejores resultados que la administración de ATRA o quimioterapia solos en términos de tasa de recaídas. Con estos indicios en mente, en 1991, el European APL Group puso en marcha un estudio aleatorizado (APL91) para comparar los resultados de administrar quimioterapia sola (daunorrubicina y citarabina), hasta entonces considerado todavía el tratamiento estándar, con ATRA seguido del mismo esquema de quimioterapia usado en la rama control. El estudio tuvo que interrumpirse prematuramente antes de lo previsto, ya que las diferencias en las tasas de recaídas y en la supervivencia libre de enfermedad a favor de la rama de ATRA seguido de quimioterapia eran tan significativas que resultaba éticamente inaceptable prolongar el estudio hasta alcanzar el reclutamiento originalmente previsto (Fenaux *et al.*, 1993). De hecho, antes de la publicación, la comunicación de los resultados de este estudio en el congreso de la American Society of Hematology de 1992 fue seleccionada, por su trascendencia y nivel de evidencia, para ser presentada en el Presidential Symposium, reconocimiento que está reservado a las 6 mejores aportaciones a dicho congreso. Los resultados de este estudio, que fueron confirmados en análisis posteriores de la misma serie, pero

con seguimiento más prolongado (Fenaux *et al.*, 1994; 2000), establecieron un nuevo estándar terapéutico en la LPA.

En este punto, además de destacar la trascendencia de este estudio en el devenir del tratamiento de la LPA durante las dos últimas décadas, me gustaría también comentar el significado especial que nuestra colaboración tuvo en la ulterior contribución de nuestro país a la investigación clínica sobre la LPA, así como en el liderazgo de nuestro grupo durante estas dos últimas décadas. Como consecuencia de la publicación previa en *Cancer* de una serie de pacientes con LPA tratados con daunorrubicina a altas dosis (Sanz *et al.*, 1988) y, probablemente, también por el conocimiento personal tras mi estancia años antes en el Servicio del Prof. Jean Bernard en el Hospital Saint-Louis de Paris, fui personalmente invitado por Pierre Fenaux para participar en un proyecto cooperativo internacional. Dicho proyecto, que finalmente se materializaría en el ensayo clínico APL91 previamente comentado, pretendía llevar a cabo un estudio aleatorizado para resolver la cuestión de si la combinación secuencial de ATRA y quimioterapia podría convertirse en el nuevo estándar terapéutico en sustitución de la quimioterapia o del ATRA. Tras la inmediata aceptación por nuestra parte, me fue solicitado trasladar dicha invitación a un grupo selecto de instituciones españolas bajo mi coordinación. El éxito del estudio previamente comentado sirvió para la constitución del European APL Group, prácticamente limitado a instituciones del área francófona (Francia, Bélgica y Suiza) y de España. En los años sucesivos, dicho grupo hizo unas contribuciones cruciales y nuestra participación fue también relevante como iremos comentando más adelante.

Los espectaculares avances producidos desde mediados de los 80 hasta principios de los 90, tanto en el campo de la terapéutica como en el conocimiento de muchos aspectos biológicos en esta enfermedad, incluida la clonación del reordenamiento *PML/RARA*, con las cruciales implicaciones prácticas que ello tuvo en el diagnóstico, pero también en la monitorización de la enfermedad mínima residual, despertaron un enorme interés en la comunidad científica. Por ello, a iniciativa del Prof. Franco Mandelli, líder del grupo italiano GIMEMA, en 1993 se organizó con gran éxito en

Roma el primer Simposio Internacional sobre la LPA con el sugestivo título ‘Acute Promyelocytic Leukemia. A curable disease?’ (Figura 10). Desde entonces, este simposio se ha constituido en la más importante reunión internacional para hacer balance de los progresos en el conocimiento sobre esta enfermedad, celebrándose con una periodicidad cuatrienal siempre en Roma. Ni que decir tiene, que la segunda edición de este simposio, ya en 1997, eliminó el símbolo de interrogación, ante la certeza de que se había convertido en

una de las enfermedades malignas más curables. Me cabe el honor de haber co-presidido las tres últimas ediciones (2009, 2013 y 2017) con mi fraternal amigo el Prof. Francesco Lo Coco, verdadero *alma mater* de esta cumbre científica sobre la LPA.

Tras el estudio APL91 del European APL Group (Fenaux *et al.*, 1993), otros estudios, aleatorizados (Tallman *et al.*, 1997; Fenaux *et al.*, 1999) o no (Frankel *et al.*, 1994; Asou *et al.*, 1998), demostraron también que la administración de quimioterapia después de una inducción con ATRA resultaba superior a la administración de ATRA o quimioterapia solos. Aunque esta ventaja no era significativa en términos de tasa de remisiones completas, la menor tasa de recaídas se reflejaba en los resultados a largo plazo en términos de supervivencia libre de evento y supervivencia libre de enfermedad. Los principales estudios siguiendo una estrategia similar, consistente en la administración de ATRA seguido de quimioterapia se muestran en la Tabla 3.

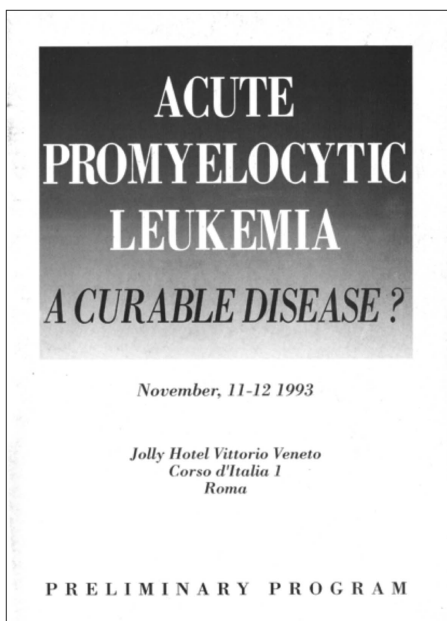


Figura 10. First International Symposium on APL

Tabla 3
Estudios con ATRA seguido de quimioterapia
en inducción y consolidación

<i>Referencia</i>	<i>N</i> <i>pacientes</i>	<i>Antraciclina</i>	<i>RC</i> <i>%</i>	<i>EFS</i> <i>%</i>	<i>OS</i> <i>%</i>
Tallman <i>et al.</i> , 1997	172	DNR	72	-	71 (3 años)
Asou <i>et al.</i> , 1998	62	DNR, ACR, MTZ	88	54 (4 años)	74 (4 años)
Fenaux <i>et al.</i> , 1993	54	DNR	95	63 (4 años)	76 (4 años)
Frankel <i>et al.</i> , 1994	34	IDA	86	-	70 (3 años)
Fenaux <i>et al.</i> , 1999	109	DNR	95	77 (2 años)	81 (2 años)

ATRA 45 mg/m²/día; **ACR** = aclarrubicina; **DNR** = daunorrubicina; **IDA** = idarrubicina; **MTZ** = mitoxantrona

Confirmación de la combinación de ATRA y quimioterapia administrados simultáneamente como el nuevo tratamiento estándar

Los resultados terapéuticos basados en la administración secuencial de ATRA y quimioterapia, que fueron determinantes para la incorporación definitiva de un agente diferenciador a la primera línea de tratamiento de un cáncer, en este caso un especial subtipo de leucemia mieloide aguda, la LPA, suscitaron un gran entusiasmo, pero también nuevos interrogantes en el camino hacia la optimización del tratamiento para alcanzar las mayores tasas de curación.

Tras los resultados del estudio APL91, en el European APL Group pronto nos planteamos la cuestión de si la administración simultánea de ATRA y quimioterapia en la inducción a la remisión podría resultar más beneficiosa para los pacientes que la administración secuencial de ambos agentes. En 1993, los investigadores franceses y españoles que habíamos colaborado

en el estudio APL91 fuimos convocados a una reunión en el Hospital Saint-Louis de Paris para diseñar un nuevo estudio aleatorizado que resolviera esta cuestión, extendiéndose la invitación al grupo italiano GIMEMA, que estuvo representado por Giuseppe Avvisati. En las discusiones que tanto el representante italiano, como yo mismo, planteamos a la consideración del resto del grupo la posibilidad de usar una antraciclina en monoterapia (daunorrubicina o idarrubicina), en lugar de la combinación de daunorrubicina y citarabina que proponían los investigadores franceses. Esta propuesta no prosperó, a pesar de que la tradición francesa, italiana y española, bajo la influencia de los estudios liderados por Jean Bernard, había sido la de usar preferentemente altas dosis de antraciclinas en monoterapia (Tabla 1). Al no prosperar esta modificación, el grupo italiano GIMEMA decidió no incorporarse al proyecto, para acabar diseñando un estudio propio con ATRA e idarrubicina como único agente quimioterápico en la inducción a la remisión y que comentaremos más adelante.

Así, el estudio APL93 del European APL Group se diseñó finalmente para comparar una inducción con ATRA seguido de quimioterapia contra ATRA y quimioterapia administrados simultáneamente, pero siendo la combinación de daunorrubicina y citarabina, en lugar de la antraciclina sola, la quimioterapia elegida. La decisión fue tomada por mantener coherencia con el esquema utilizado en el estudio APL91. En ambas ramas del estudio APL93, los pacientes que alcanzaban remisión completa se decidió tratarlos con dos ciclos de quimioterapia de consolidación, siendo el primero igual que el tratamiento de inducción a la remisión, mientras que el segundo consistía en 3 días de daunorubicina y 8 dosis intermedias de Ara-C en 4 días (1 g/m^2 cada 12 horas), excepto para los pacientes viejos que no recibía el segundo ciclo de consolidación. En este punto, la otra cuestión que se suscitaba era si los pacientes con LPA tratados de este modo se beneficiarían de un tratamiento de mantenimiento post-consolidación. Para resolver esta cuestión, nos planteamos resolverla con una segunda aleatorización en los pacientes en remisión al final de la consolidación, comparando las 4 opciones siguientes: 1) No mantenimiento; 2) Mantenimiento con ciclos trimestrales de 15 días de ATRA; 3) Mante-

nimiento con bajas dosis de quimioterapia con metotrexato semanal y 6-mercaptopurina diaria; y 4) Mantenimiento con la combinación de ATRA, metotrexato y 6-mercaptopurina. Las tres opciones de tratamiento de mantenimiento se prolongaban durante 2 años. Seis años después, los resultados demostraron, con un alto nivel de evidencia, la ventaja de administrar simultáneamente ATRA y quimioterapia (Fenaux *et al.*, 1999). Los resultados obtenidos con la administración simultánea de ATRA y quimioterapia en este ensayo aleatorizado y otros no aleatorizados que se hicieron contemporáneamente (Mandelli *et al.*, 1997; Estey *et al.*, 1997; Sanz *et al.*, 1999; Lengfelder *et al.*, 2000), fueron determinantes para el establecimiento de dicha estrategia como el nuevo estándar terapéutico en la LPA (Tabla 4). Desde entonces dicho estándar terapéutico ha ido refinándose progresivamente durante los tres últimos lustros, con una constante optimización de los resultados terapéuticos y una disminución de la toxicidad, habiendo sido clave para ello el uso de tratamientos adaptados al riesgo. No obstante, tras la incorporación del trióxido de arsénico, la combinación de ATRA y quimioterapia ha sido desafiada para el tratamiento de primera línea de la LPA posibilitando la curación de los pacientes con estrategias “libres de quimioterapia”, a las que posteriormente nos referiremos.

La falta de acuerdo en relación con la quimioterapia para emplear en la inducción, que se puso de manifiesto en la reunión ya comentada de investigadores en París, determinó que el grupo italiano GIMEMA decidiese no participar en el estudio APL93 y seguir su propio camino. Éste se materializó en un estudio piloto en 20 pacientes en el que probaron la administración simultánea de ATRA e idarrubicina sola a dosis altas (Avvisati *et al.*, 1996). Esta combinación, que denominaron AIDA, propició unos excelentes resultados, lo que les llevó a diseñar un estudio más amplio (APL0493) con la misma inducción y consolidación que en el estudio piloto, pero incluyendo una comparación aleatorizada de cuatro opciones de tratamiento de mantenimiento similares a la del estudio APL93 del European APL Group (Mandelli *et al.*, 1997). Es justo reconocer la enorme influencia que este estudio tuvo en el mundo y muy especialmente en nuestro país, donde en 1996

decidimos emprender nuestro propio camino con un protocolo derivado del AIDA original diseñado por el grupo italiano GIMEMA.

Tabla 4
Estudios con ATRA más quimioterapia en inducción y consolidación

<i>Referencia</i>	<i>ATRA (mg/m²/día)</i>	<i>Quimioterapia inducción (mg/m²/día)</i>	<i>Cursos consolidación</i>
Mandelli <i>et al.</i> , 1997	45 hasta RC	DA 12 x 4 días	3
Estey <i>et al.</i> , 1997	45 hasta RC	IDA 12 x 4 días	2
Fenaux <i>et al.</i> , 1999	45 hasta RC	DNR 60 x 3 días Ara-C 200 x 7 días	2
Sanz <i>et al.</i> , 1999	45 hasta RC	IDA 12 x 4 días	3
Burnett <i>et al.</i> , 1999	45 hasta RC	DNR 60 x 3 DAT vs. ADE	3

DNR = daunorubicina; **IDA** = idarubicina; **MTZ** = mitoxantrone

Avances en la caracterización clínica y biológica de la LPA. El reordenamiento PML-RARA y sus variantes

Al igual que con el descubrimiento de la t(15;17), que sucedió poco después de los primero éxitos con la quimioterapia, aún en la era pre-ATRA, muy al principio de los 90 se produce otro avance muy trascendente en la caracterización genética de la LPA, que también sucedió tras los primeros éxitos de la terapia diferenciadora con ATRA. Se trata del descubrimiento y clonación del reordenamiento de los genes *PML* y *RARA*, cuya trascendencia histórica es incuestionable.

El precedente de este descubrimiento está en la localización del gen *RARA* ('retinoic acid receptor alpha') por (Mattei *et al.*, 1988) en el brazo largo del cromosoma 17, en un sitio próximo al que los citogenetistas habían situado el punto de rotura en la de este cromosoma en la t(15;17). Los detalles de la secuenciación y clonación de *RARA* primero, y del otro gene involucrado en la translocación y localizado en el cromosoma 15 (originalmente denominado *myl*), son descritas con detalle por Laurent Degos en el artículo "The history of acute promyelocytic leukaemia" (Degos, 2003), quien vivió de primera mano este crucial hallazgo. El mérito de la identificación, clonación y secuenciación del gen *RARA* y su punto de rotura se atribuye a tres equipos de investigación dirigidos respectivamente por Hughes de Thé (de Thé *et al.*, 1990), Ellen Solomon (Borrow *et al.*, 1990) y Pier Giuseppe Pelicci (Longo *et al.*, 1990), quienes publicaron sus estudios casi simultáneamente a finales de los 90. Un año más tarde, el gen *PML*, localizado en el cromosoma 15, fue completamente secuenciado por el grupo de París liderado por Hughes de Thé (de Thé *et al.*, 1991) y por Kakizuka *et al.* (Kakizuka *et al.*, 1991), quienes también publicaron simultáneamente su descubrimiento en el mismo número de la revista *Cell*.

Relacionado directamente con la clonación del gen de fusión *PML-RARA*, inmediatamente se desarrollaron diversos métodos basados en la transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (reverse transcription polymerase chain reaction - RT-PCR) para la detección sensible y específica del reordenamiento que se constituyó en una herramienta de gran utilidad, no sólo para el diagnóstico, sino también para la monitorización de la enfermedad residual mínima (Biondi *et al.*, 1992; Castaigne *et al.*, 1992). Los estudios liderados por Francesco Lo Coco en el seno del grupo italiano GIMEMA demostraron por primera vez el valor de los métodos moleculares mediante técnicas semicuantitativas de RT-PCR para la monitorización de la enfermedad residual mínima. En estos estudios, primero se demostró que la inmensa mayoría de los pacientes (alrededor del 95%) alcanzaban un estado de negatividad a la RT-PCR tras la terapia de consolidación (Lo-Coco *et al.*, 1992). También demostraron que la con-

versión de una RT-PCR negativa en positiva ('recaída molecular') en cualquier momento del seguimiento tras el tratamiento de consolidación estaba fuertemente asociado a una subsiguiente recaída hematológica. Esto introdujo un nuevo concepto, que llevó a los italianos a anticipar el tratamiento de rescate en caso de recaída molecular, mejorando así los resultados (Diverio *et al.*, 1998). Esta estrategia se incluyó rápidamente en el diseño de ensayos por muy diversos grupos en varios países. Estas observaciones llevaron a introducir por vez primera el concepto de "remisión molecular" y a considerarse, desde entonces, un objetivo primario en el tratamiento de la LPA, como se ha recogido sistemáticamente en los documentos sucesivos del International Working Group (Cheson *et al.*, 2003), primero, y del European LeukemiaNet (Döhner *et al.*, 2010; 2017), después. Documentos de referencia obligada en el campo de las leucemias mieloides agudas en los que he tenido el privilegio de participar como único representante español en el primero y compartiendo la representación española con otro colega en los últimos.

El fuerte valor predictivo de la recaída molecular, demostrado inicialmente por el grupo italiano GIMEMA (Lo-Coco *et al.*, 1992; Diverio *et al.*, 1998), pero que fue después ampliamente confirmado por otros grupos, llevó pronto a concebir estrategias para mejorar los resultados terapéuticos anticipando el tratamiento de rescate a la fase de 'recaída molecular' sin esperar a la recaída hematológica (Lo-Coco *et al.*, 1999; Esteve *et al.*, 2007). Más recientemente, incluso se ha llevado este concepto a establecer esta intervención terapéutica precoz ('preemptive therapy') como parte del tratamiento de primera línea (Burnett *et al.*, 2013).

Desde la incorporación de los estudios moleculares para el diagnóstico, pero especialmente para la monitorización molecular, ha habido una preocupación permanente por la estandarización de estas técnicas, ya que la variabilidad interlaboratorial de las técnicas semicuantitativas de RT-PCR (Bolufer *et al.*, 1998), y más recientemente, de las cuantitativas en tiempo real (RQ-PCR), ha supuesto una importante limitación. Aunque actualmente los métodos de RQ-PCR son considerados el estándar para la moni-

torización molecular, ya que comparado con la RT-PCR son menos propensos a la contaminación de las muestras de ARN, permiten una mejor evaluación de la cinética de la respuesta de la enfermedad y es más fácil identificar la calidad de las muestras que eventualmente podrían resultar en “falsos negativos” por técnicas de RT-PCR convencionales. Con los métodos de RT-PCR semicuantitativos, se considera que una muestra es positiva cuando la sensibilidad de la técnica es relativamente baja (aproximadamente 1 célula maligna por cada 10^4 células normales) en dos análisis consecutivos (Sanz *et al.*, 2009). Con técnicas cuantitativas de RQ-PCR, que típicamente son solo marginalmente más sensibles que la RT-PCR (mediana $10^{4.2}$, rango $10^{2.9} - 10^{5.2}$) (Grimwade *et al.*, 2009; Freeman *et al.*, 2008), la interpretación puede ser difícil cuando el número de copias del transcrito de PML/RARA es bajo en un contexto de análisis con una sensibilidad alta ($\geq 10^5$). En estos casos, el indicador más fiable de una positividad verdadera de recaída molecular (enfermedad residual mínima positiva) sería la observación de un incremento significativo del número de copias del transcrito, también en al menos dos muestras sucesivas de médula ósea.

En 1993, se reconoció otro reordenamiento de *RARA*, pero con un gen distinto de *PML*, el gen *PLZF* ('Promyelocytic Leukaemia Zinc Finger') ahora denominado *ZBTB16* ('Zinc Finger and BTB Domain Containing 16'), localizado en el cromosoma 11 (Chen *et al.*, 1993). A diferencia del reordenamiento *PML-RARA*, que confiere una exquisita sensibilidad al ATRA, los pacientes que tienen el reordenamiento *ZBTB16-RARA* no responden al tratamiento con este agente diferenciador. Se explicaba esta resistencia al ATRA como el resultado de una segunda unión a la histona deacetilasa a través de *PLZF*, con un enlace insensible a ATRA (Hong *et al.*, 1997; He *et al.*, 1998). Sin embargo, en 1999, el grupo dirigido por Bob Löwenberg observó que, por razones desconocidas, la enfermedad era sensible a la combinación de ATRA con factor estimulante de colonias de granulocitos (Jansen *et al.*, 1999).

Desde la descripción de la primera variante de reordenamiento con el gen *RARA*, se han reportado hasta 10 variantes adicionales de reordenamientos con *RARA* que son mostradas en la Tabla 5. Excepto el reordenamiento *ZBTB16-RARA*, que ha sido reportado en algo más de una treintena de casos, el resto de reordenamientos han sido sólo descritos sólo en casos aislados, meramente anecdóticos, por lo que la información sobre su sensibilidad al ATRA y ATO es muy limitada. Como norma general, los pacientes con reordenamiento sensibles a ATRA (*NPM-RARA*, *NuMA-RARA*, *PRKAR1A-RARA*, *FIP1L1-RARA*, *BCoR-RARA*, *OBFC2A-RARA*, *GTF2I-RARA* y *IRF2BP2-RARA*) deberían incluir este agente en combinaciones con quimioterapia basada en el uso de antraciclinas, mientras que en los pacientes con variantes que han demostrado resistencia al ATRA (*ZBTB16-RARA*, *STAT5b-RARA* y *TBLR1-RARA*) el uso de este agente resulta menos atractivo, debiendo manejarse con tratamientos similares a los de las LMA no LPA. Una orientación similar debe seguirse con el uso de ATO.

La era del ATRA. Optimización de la combinación de ATRA y quimioterapia (1993-actualidad)

Optimización del tratamiento de inducción a la remisión

La administración simultánea de ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas para la inducción a la remisión de los pacientes con LPA ha sido considerado el estándar terapéutico desde la segunda mitad de los 90. Aunque este referente está siendo desafiado recientemente con el advenimiento de esquemas basados en la combinación de ATRA y ATO, que posteriormente comentaremos, lo cierto es que con ambas estrategias se logran muy altas tasas de remisión completa, en torno al 90-95%. En este punto, hay diversos aspectos que han contribuido a tan excelentes resultados, pero quisiera destacar los que considero más relevantes.

De los extraordinarios resultados anteriormente comentados en relación con las tasas de remisión que se alcanzan actualmente, resulta especialmente llamativa la ausencia virtual de resistencia primaria. Sin embargo, hemos tenido que aprender a evaluar la respuesta a la inducción, ya que la utilización de los criterios de valoración de la respuesta que se usan para el resto de subtipos de leucemias mieloides agudas supone un grave

Tabla 5
Reordenamientos del gen RARA descritos
en la LPA y sus variantes

	<i>Translocaciones</i>	<i>No. casos reportados</i>	<i>Sensibilidad al ATRA</i>	<i>Sensibilidad al ATO</i>	<i>Reference</i>
PML-RARA	t(15;17) (q22;q21)	>99%	Sensitive	Sensitive	de Thé <i>et al.</i> , 1991 Kakizuka <i>et al.</i> , 1991
ZBTB16-RARA	t(11;17) (q23;q21)	>30	Poorly responsive	Poorly responsive	Chen <i>et al.</i> , 1993
NPM-RARA	t(5;17) (q35;q21)	?	Sensitive	ND	Redner <i>et al.</i> , 1996
NuMA-RARA	t(11;17) (q13;q21)	1	Sensitive	ND	Wells <i>et al.</i> , 1997
STAT5b-RARA	der(17)	9	Poorly responsive	Poorly responsive	Arnould <i>et al.</i> , 1999
PRKAR1A-RARA	t(17;17) (q24;q21)	1	Sensitive	Sensitive	Catalano <i>et al.</i> , 2007
FIP1L1-RARA	t(4;17) (q12;q21)	2	Sensitive in the 1st case	ND	Kondo <i>et al.</i> , 2008
BCoR-RARA	t(X;17) (p11;q21)	2	Sensitive in 2 cases	Insensitive in 1 case	Yamamoto <i>et al.</i> , 2010
OBFC2A-RARA	t(2;17) (q32;q21)	1	Sensitive in vitro Sensitive in 1 of 2 cases	ND	Won <i>et al.</i> , 2013
TBLR1-RARA	t(3;17) (q26;q21)	1	Insensitive	ND	Chen <i>et al.</i> , 2014
GTF2I-RARA	t(7;17) (q11;q21)	1	Sensitive	Sensitive	Li <i>et al.</i> , 2015
IRF2BP2-RARA	t(1;17) (q42;q21)	3	Sensitive	Sensitive	Yin <i>et al.</i> , 2015

error que en pacientes concretos podría determinar la toma de decisiones inapropiadas con potenciales consecuencias negativas e incluso ocasionalmente letales. Así, los resultados de la evaluación morfológica, citogenética y molecular deben interpretarse con cautela al final de la terapia de inducción. Las características morfológicas en la médula ósea durante el tratamiento con agentes diferenciadores como el ATRA pueden llevar a etiquetar erróneamente a algunos pacientes como resistentes cuando no se tiene la suficiente experiencia. De hecho, las características citomorfológicas potencialmente engañosas debido a la maduración incompleta de los blastos se observan ocasionalmente incluso después de varias semanas desde el inicio del tratamiento (hasta 40-50 días). De manera similar, una diferenciación retardada de los blastos puede conducir a la detección de células que muestran la t (15; 17) mediante citogenética convencional o FISH, particularmente cuando estas pruebas se realizan en un momento temprano después de la inducción. Estas evaluaciones morfológicas y citogenéticas no deben conducir a ninguna modificación del tratamiento. Por el contrario, el tratamiento con ATRA debe continuar permitiendo el tiempo suficiente para que se produzca la diferenciación terminal de los blastos. Como se discutió anteriormente, la remisión completa se logra en prácticamente todos los pacientes con LPA con el reordenamiento *PML-RARA* demostrado por métodos genéticos fiables. A este respecto, un estudio reciente del grupo PETHEMA (la Serna *et al.*, 2008) encontró que 6 de los 7 pacientes que fueron registrados por sus médicos como pacientes con enfermedad primaria resistente entre 739 pacientes tratados con ATRA más idarrubicina habían sido evaluados para una respuesta mucho más tempranamente que lo que actualmente se recomienda (Sanz *et al.*, 2009), es decir, los pacientes habían sido evaluados mientras aún persistían pancitopénicos entre 18 y 33 días después de la quimioterapia. Desafortunadamente, la administración prematura de la terapia de rescate a estos pacientes, al ser erróneamente interpretados como resistencias, impidió la posibilidad de determinar si realmente exhibieron tal resistencia primaria o si en estos casos hubo simplemente un retraso en la diferenciación terminal de blastos. En caso como estos, con dudas en la valoración de la respuesta a la inducción, se recomienda repetir otra eva-

luación la médula ósea después de un intervalo adicional de 2 a 3 semanas mientras se mantiene al paciente con ATRA y, mientras tanto, se debe abstener de iniciar intervenciones terapéuticas. Desde la introducción de esta estrategia, no se han registrado casos de leucemia resistente entre los más de mil pacientes registrados en los estudios PETHEMA.

La evaluación molecular mediante RT-PCR inmediatamente después de la recuperación de la hematopoyesis tras la inducción no tiene relevancia clínica, ya que la positividad de la PCR en este momento tan temprano puede reflejar simplemente, al igual que sucede con la morfología, una maduración retrasada en lugar de una resistencia primaria. Por lo tanto, los médicos deben abstenerse de tomar decisiones terapéuticas sobre la base de los resultados en este momento. En marcado contraste con la evaluación tras la inducción a la remisión, los resultados de los análisis de PCR realizados después de la finalización de la consolidación son especialmente relevantes para determinar el riesgo de recaída en el paciente individual, como comentaremos más adelante.

Prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas a la coagulopatía

Las hemorragias intracerebral y pulmonar son complicaciones muy graves, pero relativamente comunes que ocurren mientras que la coagulopatía característica de la LPA está activa. Estas complicaciones no son solo la causa más frecuente de muerte temprana durante la terapia de inducción, sino que también pueden ocurrir antes de que se haya realizado el diagnóstico de LPA y se haya iniciado la terapia. Los datos sobre la proporción de pacientes que desarrollan tales hemorragias antes de comenzar la terapia de inducción son extremadamente escasos en la literatura. En este contexto, es razonable recomendar la adopción de medidas de soporte para contrarrestar la coagulopatía inmediatamente después de sospechar el diagnóstico de LPA. Dichas medidas de soporte consisten en la administración de plasma fresco congelado, fibrinógeno, crioprecipitados plasmáticos y transfusiones de plaquetas de modo masivo para man-

tener la concentración de fibrinógeno y el recuento de plaquetas por encima de 100 a 150 mg/dL y de 30 a 50 x 10⁹/L, respectivamente. Estos niveles deben controlarse al menos una vez al día, pero debe repetirse con mayor frecuencia si es necesario. Esta estrategia de terapia sustitutiva debe continuar durante la terapia de inducción hasta la desaparición de todos los signos clínicos y de laboratorio de la coagulopatía. A pesar de una política de transfusión adaptada a las necesidades, bajo un control estricto de la coagulopatía, los pacientes que presentan algunos factores tienen un mayor riesgo de desarrollar una hemorragia fatal y, por tanto, debe reforzarse la vigilancia y el tratamiento de soporte cuando sea posible. Se han reportado diversos factores peyorativos como la presencia de manifestaciones hemorrágicas (Di Bona *et al.*, 2000), hipofibrinogenemia (Yanada *et al.*, 2007), niveles aumentados de productos de degradación de fibrina o D-dímeros combinados con tiempo de protrombina prolongado o tiempo de tromboplastina parcial activada (la Serna *et al.*, 2008), así como aquellos que presentan un aumento de los recuentos de leucocitos o de blastos en sangre (Di Bona *et al.*, 2000; la Serna *et al.*, 2008), niveles anormales de creatinina (la Serna *et al.*, 2008), o un estado de deficiente del rendimiento transfusional (Yanada *et al.*, 2007).

El beneficio de usar heparina, ácido tranexámico u otro tratamiento anti-coagulante o antifibrinolítico para atenuar el riesgo hemorrágico sigue siendo cuestionable y estos agentes no deben utilizarse de manera rutinaria fuera del contexto de los ensayos clínicos. Aunque hay informes de casos aislados en los que se ha usado factor VIIa recombinante en situaciones de hemorragias graves potencialmente mortales (Zver *et al.*, 2004; Alimoghaddam *et al.*, 2006), no parece haber evidencia adicional que respalde su uso para contrarrestar la hemorragia asociada con la LPA. La trombomodulina soluble recombinante (rTM), un anticoagulante también activo contra la fibrinólisis, la inflamación y el daño de las células endoteliales (Ikezoe, 2014) se ha utilizado para el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada en Japón desde 2008. Un ensayo de fase III demostró que la rTM mejoró significativamente el síndrome de coagulación intravascular diseminada asociado con neoplasias malignas o infec-

ciones hematológicas (Saito *et al.*, 2007). Con respecto a este síndrome asociado a la LPA, un estudio retrospectivo (Matsushita *et al.*, 2014) confirmó observaciones anteriores en series más pequeñas (Ikezoe *et al.*, 2012; Shindo *et al.*, 2012; Kawano *et al.*, 2013) sobre la seguridad y eficacia de rTM, en las que la rTM redujo las muertes tempranas hemorrágicas en pacientes con LPA. Estos resultados alentadores justifican más estudios controlados prospectivos, pero de ningún modo estos agentes deben recomendarse para su uso fuera de un ensayo clínico, a la espera de los resultados confirmatorios.

Una parte fundamental de la lucha contra los efectos de la coagulopatía es el tratamiento con ATRA muy precoz. Éste debe iniciarse sin esperar la confirmación genética del diagnóstico, preferiblemente el mismo día en que se sospecha el diagnóstico, ya que se sabe que el ATRA mejora los signos biológicos de la coagulopatía APL rápidamente. Pero esta medida debe acompañarse simultáneamente de las medidas de soporte transfusional que hemos descrito en el párrafo anterior. El fundamento de esta recomendación está basado en la observación de que, durante el tratamiento con ATRA, la diátesis hemorrágica desaparece rápidamente, con una disminución concomitante de la fibrinólisis primaria, aunque la actividad del síndrome de CID persiste. Esta observación ya fue pronto descrita por el grupo del Hospital Saint Louis de Paris a mediados de los 90 (Dombret *et al.*, 1993; 1995), quienes también describieron un tercer mecanismo posible que causa los trastornos de la coagulación, como es la proteólisis prolongada debida a la liberación de las enzimas endocelulares proteolíticas (catepsina G, elastasa y mieloblastina). En estos estudios, la fibrinólisis primaria se detenía con el tratamiento con ATRA, mientras que la CID persistía, lo que explicaba las trombosis que se producían en algunos pacientes. Estos hallazgos hicieron que se propusiera administrar dosis bajas de heparina durante el tratamiento con ATRA para evitar tales complicaciones. Sin embargo, la controversia acerca de los papeles respectivos de la fibrinólisis primaria y CID en la patogénesis de las causas principales de la diátesis hemorrágico-trombótica aún persiste. Por un lado, los altos niveles de anexina II, un receptor de plasminógeno, y del activador del

plasminógeno tisular detectados en las células leucémicas de pacientes con LPA, favorecieron la noción de que la activación del plasminógeno en plasmina, la enzima fibrinolítica más importante jugaba un papel crucial (Menell *et al.*, 1999). Por otro lado, la teoría que daba mayor protagonismo a la CID fue respaldada por la demostración de la liberación de factores tisulares por las células de la LPA (Zhu *et al.*, 1999).

Además de las medidas anteriormente mencionadas, antes y durante el tratamiento de inducción de la remisión deben evitarse algunos procedimientos como el cateterismo venoso central, la punción lumbar y otros procedimientos invasivos (p.e., broncoscopia), ya que llevan implícito un alto riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Prevención y tratamiento del síndrome de diferenciación

Los médicos que atienden a pacientes con LPA tratados con ATRA o ATO deben estar al tanto de los primeros síntomas o signos que sugieran este peculiar síndrome de diferenciación, anteriormente conocido como síndrome de ATRA. El diagnóstico de este síndrome debe sospecharse clínicamente en presencia de uno de los siguientes síntomas y signos: disnea, fiebre inexplicable, aumento de peso, edema periférico, hipotensión inexplicable, insuficiencia renal aguda o insuficiencia cardíaca congestiva, y particularmente por una radiografía de tórax que demuestra infiltrados intersticiales pulmonares o derrame pleural y/o pericárdico. Debido a la naturaleza potencialmente mortal de esta complicación cuando se expresa en su forma más completa, el tratamiento con dexametasona a una dosis de 10 mg dos veces al día mediante inyección intravenosa debe iniciarse de inmediato ante el primer síntoma o signo. Aunque ninguno de los signos y síntomas mencionados anteriormente es patognomónico del síndrome de diferenciación, y pueden deberse a problemas médicos concurrentes, como bacteriemia, sepsis, infección fúngica o insuficiencia cardíaca congestiva, la estrategia de cubrir la posibilidad de que se trate de este síndrome, aunque suponga la administración de dosis importantes de cor-

ticosteroides, es muy recomendable. La interrupción temporal de ATRA o ATO está indicada solo en caso de síndrome de diferenciación grave (es decir, pacientes que desarrollan insuficiencia renal o que requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos debido a dificultad respiratoria). En el caso de que la manifestación clínica del síndrome de diferenciación no sea tan grave, los agentes diferenciadores podrían mantenerse, a menos que se observe una progresión manifiesta o una falta de respuesta a la corticoterapia. Si se obtiene una respuesta favorable, los corticosteroides deben mantenerse hasta la desaparición completa de los síntomas y signos, para luego reanudar el tratamiento con ATRA o ATO, si se habían suspendido. Si bien la terapia precoz con dexametasona actualmente representa el tratamiento estándar para tratar a los pacientes que desarrollan un síndrome de diferenciación, en la actualidad no hay evidencia de que el uso profiláctico de corticosteroides sea beneficioso para reducir las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con este síndrome. No obstante, aunque existe controversia en este punto, en estudios no controlados se han reportado unas tasas muy bajas de mortalidad o morbilidad debidas al síndrome de diferenciación tras el tratamiento con ATRA cuando se administraron corticosteroides profilácticamente en pacientes con recuento de leucocitos superior a $5 \times 10^9/L$ (Wiley & Firkin, 1995; Sanz *et al.*, 2004a).

En las Figura 11 y Figura 12 se muestran los algoritmos de decisión que utilizamos actualmente en el grupo PETHEMA y que fueron los recomendados en un artículo al que fuimos invitados por la revista *Blood* para la prestigiosa sección “How I Treat” (Sanz & Montesinos, 2014)

Optimización del tratamiento post-remisión

Tratamiento de consolidación

El logro de tasas de remisión molecular de aproximadamente 95% en pacientes que reciben al menos 2 ciclos adicionales de quimioterapia basa-

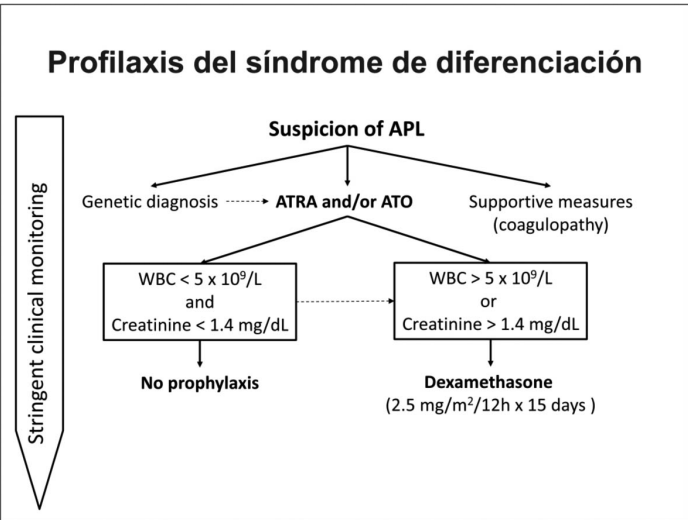


Figura 11. Actual algoritmo para la prevención del síndrome de diferenciación que se usa en los protocolos PETHEMA

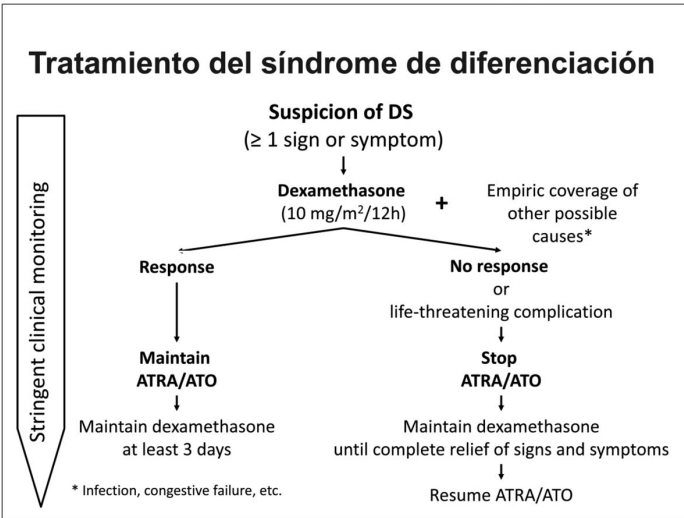


Figura 12. Actual algoritmo para el tratamiento del síndrome de diferenciación que se usa en los protocolos PETHEMA

da en antraciclina después de la inducción ha llevado a la adopción de esta estrategia como el estándar de terapia de consolidación (Sanz *et al.*, 2009). De hecho, estas tasas son incluso superiores al 99% en los últimos protocolos del grupo PETHEMA, tras la introducción de algunas modificaciones que posteriormente comentaremos (Sanz *et al.*, 2010). Sin embargo, en relación con la terapia de consolidación, algunos asuntos siguen siendo controvertidos y merecen ser comentados con más detalle.

El papel del ATRA en la consolidación es uno de estos aspectos de controversia. El beneficio proporcionado por la adición de ATRA a la quimioterapia para la consolidación aún no se ha demostrado en estudios aleatorizados. Sin embargo, las comparaciones históricas de ensayos consecutivos llevados a cabo independientemente por los grupos GIMEMA (Lo-Coco *et al.*, 2010) y PETHEMA (Sanz *et al.*, 2004a) mostraron una mejoría significativa en los resultados cuando se administró ATRA a dosis estándar (45 mg/m² por día para adultos; 25 mg/m² por día para niños) durante 15 días junto con la quimioterapia, lo que sugiere que el ATRA contribuye a la reducción del riesgo de recaída.

Otro aspecto de controversia es el papel de la citarabina, no sólo en el tratamiento de inducción, sino también en el tratamiento de consolidación. Desde el primer régimen que usó con éxito daunorrubicina en monoterapia (Bernard *et al.*, 1973), hasta el presente, el papel de la citarabina en la LPA ha sido siempre discutido. Ninguno de los estudios realizados en la era pre-ATRA, incluido uno aleatorizado (Avvisati *et al.*, 2002), ha demostrado una ventaja de la adición de citarabina a las antraciclinas cuando se compara con el uso de altas dosis de una antraciclina como agente único. Con la incorporación de ATRA en la mayoría de los regímenes de vanguardia, la controversia sobre el papel de la citarabina no ha sido resuelta. Un estudio aleatorizado del European APL Group (Adès *et al.*, 2006) observó un aumento del riesgo de recaída cuando se prescindía de citarabina. Sin embargo, las conclusiones de este interesante estudio deben interpretarse con precaución. De hecho, los resultados de este estudio

podrían haber dependido en gran medida de la dosis y de la antraciclina utilizada (daunorrubicina a una dosis acumulada de 495 mg/m²). Es interesante destacar que un análisis conjunto de PETHEMA y el European APL Group (Adès *et al.*, 2008) demostró una incidencia acumulativa de recaída significativamente menor en pacientes menores de 65 años con recuentos de leucocitos menores a 10 x 10⁹/L al diagnóstico que fueron tratados con monoquimioterapia con antraciclina (es decir, sin citarabina) en el ensayo PETHEMA LPA99 cuando se comparó con los pacientes en el mejor brazo del ensayo del European APL Group, que incluía citarabina. Sin embargo, en el mismo estudio conjunto, también se observó una tendencia en favor de la administración de citarabina en los pacientes de alto riesgo con recuentos de leucocitos superiores a 10 x 10⁹/L. Una posible explicación de estas discrepancias entre dos regímenes de quimioterapia con citarabina o sin ella podría ser el diferente tipo, dosis y esquema de administración de las antraciclinas involucradas. Mientras que el protocolo PETHEMA utilizó idarrubicina (dosis acumulada, 80-100 mg/m²) y mitoxantrona (dosis acumulada, 50 mg/m²), el protocolo European APL Group utilizó daunorrubicina (dosis acumulada, 495 mg/m²). De hecho, un análisis conjunto previo de los estudios del grupo PETHEMA y GIMEMA que utilizaron esquemas idénticos de dosis y tipos de antraciclinas no mostró diferencias en el resultado con la adición de otros agentes quimioterápicos, incluida la citarabina, en el estudio GIMEMA group (Sanz *et al.*, 2000). Un estudio aleatorizado del grupo británico MRC no mostró beneficio para el brazo que contenía citarabina (Burnett *et al.*, 2013). Sin embargo, el más reciente estudio del grupo italiano GIMEMA sugiere un beneficio para el uso de citarabina en combinación con ATRA en la consolidación en los pacientes con enfermedad de alto riesgo (es decir, que presentan leucocitos por encima de 10 x 10⁹/L) (Lo-Coco *et al.*, 2010). Por lo tanto, en resumen, la mayoría de los estudios sugieren un beneficio potencial en términos de reducción del riesgo de recaída con la adición de al menos un ciclo de citarabina de dosis altas o intermedias en pacientes menores

de 60 años con recuentos de leucocitos superiores a $10 \times 10^9/L$, pero no pudiendo demostrarse una diferencia en la supervivencia global.

Tratamiento de mantenimiento

A pesar del beneficio proporcionado por la terapia de mantenimiento basada en ATRA, solo o combinado con dosis bajas de metotrexato y 6-mercaptopurina, que fue demostrada en dos estudios aleatorizados (Tallman *et al.*, 1997; Fenaux *et al.*, 1999), el uso sistemático de esta fase terapéutica tras la consolidación sigue siendo un tema controvertido en pacientes que alcanzan remisión molecular al final de la consolidación, ya que en ninguno de estos estudios se había analizado el estado molecular post-consolidación. En cambio, otros dos estudios también aleatorizados más recientes no lograron demostrar el beneficio de sendos regímenes de mantenimiento (Avvisati *et al.*, 2011; Asou *et al.*, 2007), pero debe enfatizarse que ambos estudios se llevaron a cabo en pacientes con resultados negativos de *PML/RARA* al final de la consolidación. Por tanto, en pacientes que alcanzan remisión molecular tras la consolidación en pacientes tratados con ATRA y quimioterapia, el beneficio de administrar mantenimiento está aún por resolver. Sin embargo, hay que señalar que los sobresalientes resultados obtenidos recientemente utilizando ATRA en combinación con ATO, tanto en inducción como en consolidación, se obtuvieron sin utilizar ningún tratamiento de mantenimiento (Lo-Coco *et al.*, 2013; Burnett *et al.*, 2015).

Un aspecto de gran interés en relación con las medidas que podrían paliar el riesgo de recaídas más allá del tratamiento de mantenimiento, es la posibilidad de realizar una monitorización secuencial de la enfermedad residual mínima mediante técnicas de RT-PCR cuantitativa y/o cualitativa, ya que la detección precoz de una mínima presencia de transcritos de *PML/RARA* da la oportunidad de una implementar un tratamiento anticipado ('preemptive therapy') para evitar la progresión de la enfermedad a una recaída morfológica manifiesta (Santamaría *et al.*, 2007; Lo-Coco *et al.*, 1999; Esteve *et al.*, 2007; Burnett *et al.*, 2013).

Papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos

El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en el tratamiento de primera línea de la LPA ha cambiado drásticamente en las dos últimas décadas. De hecho, la alta tasa de curación obtenida usando ATRA y quimioterapia indica que, a diferencia de lo que sucede en el resto de subtipos de leucemia mieloblástica aguda, no hay ningún papel para el uso rutinario del trasplante para los pacientes con LPA que alcanzan remisión molecular al final de la consolidación. Para la pequeña fracción de pacientes con enfermedad residual mínima positiva en este momento, dado el mal pronóstico de esta fracción de pacientes (Breccia *et al.*, 2004), se debe considerar el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos para aquellos con un donante disponible HLA compatible. Debido a que este grupo puede progresar rápidamente hasta una recaída manifiesta, puede usarse terapia adicional (por ej., ATO, gemtuzumab ozogamicina) para reducir la carga de la enfermedad y, idealmente, lograr remisión molecular antes del trasplante. Para aquellos pacientes que no son candidatos para un trasplante alogénico, bien por no disponer de un donante HLA compatible adecuado o porque la condición clínica hace que el paciente no sea apto para un trasplante, pueden considerarse otras opciones como la administración de ATO, gemtuzumab ozogamicina o ambas.

Tratamiento adaptado al riesgo

Una estrategia basada en la adaptación de la intensidad de la quimioterapia al riesgo, tanto de recaída como de morbilidad y mortalidad atribuible a los efectos tóxicos colaterales de los agentes citotóxicos ha hecho que dicha estrategia por sí misma haya contribuido notablemente a la optimización de los resultados terapéuticos.

Se asume que los pacientes mayores son más vulnerables a la toxicidad de la quimioterapia que los pacientes jóvenes, por lo que la mayoría de los protocolos limitan la edad para recibir quimioterapia a dosis plenas

no solo para la consolidación, sino también para la inducción a la remisión. Con estrategias terapéuticas que han demostrado tener una toxicidad relativamente baja, como los esquemas de tratamiento que viene utilizando el grupo PETHEMA, la tasa de mortalidad en pacientes en remisión varió desde menos del 1% en adultos con menos de 60 años a 19% en pacientes mayores de 70 años (Sanz *et al.*, 2004b). Por lo tanto, para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el tratamiento en este contexto, la reducción de la intensidad de dosis en los pacientes mayores de 60 años ha sido una opción muy razonable, como hemos demostrado en un estudio reciente del grupo PETHEMA (Martínez-Cuadrón *et al.*, 2017). Además, hay una tendencia generalizada para diseñar estrategias adaptadas al riesgo para modular la intensidad del tratamiento en los cursos de quimioterapia en la fase de consolidación. Dicha adaptación suele hacerse acorde con los grupos de riesgo predefinidos para la recaída (Sanz *et al.*, 2000). Esta estrategia “personalizada” parece especialmente eficiente para minimizar la toxicidad en los pacientes de bajo riesgo, dejando el uso de una terapia más intensiva sólo para los pacientes con alto riesgo de recaída.

La era del ATO. La incorporación de los derivados arsenicales al tratamiento de la LPA

Los primeros resultados con ATO solo como tratamiento de inducción

De nuevo, como sucediera con el ATRA, el mérito de la introducción de los derivados arsenicales en el tratamiento de la LPA hay que atribuirse-lo a la medicina china. Como cuenta Laurent Degos en su artículo “The history of acute promyelocytic leukemia” (Degos, 2003), en 1971, un grupo chino de la Universidad de Harbin en Manchuria comenzó a usar arsénico para tratar varias neoplasias malignas. En 1992, en una revista china de escasa importancia se reportó el efecto sobre la LPA de una solución anticancerígena llamada Ailing-1 (anticancer-1 o Al-1) (Sun *et al.*, 1992), citado por (Zhang *et al.*, 2001). Con dicho tratamiento, que contenía un 1%

de trióxido de arsénico y trazas de cloruro de mercurio, 21 de los 32 pacientes tratados (65%) lograron una remisión completa. La tasa de supervivencia a 5 años fue del 50% y la tasa a 10 años fue del 18.8%. En 1995, durante la reunión de la Sociedad China de Hematología en Da Lian. Manchuria, a la que fue invitado Laurent Degos, dos grupos de Harbin comunicaron que habían usado trióxido de arsénico purificado (10 mg/d) con unos resultados positivos, similares en ambas series. El primer ensayo, que había comenzado en 1971, incluía 30 pacientes con LPA *de novo* y 30 en recaída, de los cuales alcanzaron remisión completa 23 y 16 (73% y 53%), respectivamente (Hu *et al.*, 1999). El segundo ensayo incluyó 30 pacientes con LPA *de novo*, alcanzando remisión completa 22 (73%) y 42 pacientes con LPA refractaria en recaída, alcanzando 22 la remisión (52%) (Zhang *et al.*, 1995). Por fin, investigadores del Instituto de Hematología de Shanghai utilizaron trióxido de arsénico producido en Harbin, para tratar a 15 pacientes en recaída después de haber sido tratados en primera línea con ATRA y quimioterapia, publicando sus resultados en una revista de gran prestigio internacional (Shen *et al.*, 1997). La remisión clínica se logró en nueve de 10 (90%) pacientes tratados con ATO purificado solo y en los cinco pacientes restantes tratados con la combinación de ATO y dosis bajas de quimioterapia o ATRA. Los estudios farmacocinéticos e investigaciones celulares llevados a cabo en dicho Instituto demostraron una diferenciación leve de las células malignas a bajas concentraciones y apoptosis a concentraciones más altas (Chen *et al.*, 1996). Aumentaron su experiencia con este fármaco, tanto en pacientes con LPA en recaída (47 pacientes) como ya en algunos pacientes con LPA *de novo*, proponiendo por vez primera su uso en primera línea (Niu *et al.*, 1999). Al igual que el ATRA, el arsénico también mejoró la diátesis hemorrágica, controlando no solo la fibrinólisis primaria sino también la CID, reduciendo así la actividad procoagulante de la membrana y el contenido del factor tisular de las células LPA (Zhu *et al.*, 1999). También como el ATRA, el arsénico indujo la aparición del síndrome de diferenciación.

Estos estudios pioneros en China demostraron claramente la marcada actividad del trióxido de arsénico como agente único en la LPA y estimu-

laron el desarrollo de trióxido de arsénico en los Estados Unidos que llevaron a la aprobación del fármaco por la FDA en septiembre de 2000 para el tratamiento de LPA recurrentes y refractarias. Para ello, fueron críticos los trabajos llevados a cabo por el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, que confirmaron que dosis bajas de trióxido de arsénico podían inducir una alta tasa de remisiones completas en pacientes con LPA en recaída. También demostraron que la respuesta clínica se asociaba con una diferenciación celular incompleta y la inducción de apoptosis con activación de caspasas en las células leucémicas (Soignet *et al.*, 1998).

Estimulados por los resultados terapéuticos obtenidos en pacientes en recaída, el uso de trióxido de arsénico fue ensayado en pacientes con LPA de nuevo diagnóstico, obteniendo resultados similares a los observados en pacientes con enfermedad en recaída. De hecho, en la Universidad Médica de Harbin obtuvieron 88% de remisiones completas en una serie de 124 pacientes con LPA sin tratamiento previo (Zhang, 1999).

Tras las altas tasas de respuestas con trióxido de arsénico como agente único, similar a la de pacientes en recaída, se diseñaron varios ensayos para investigar el papel de ATO en la terapia de primera línea. Cuatro grupos lideraron inicialmente estas investigaciones usando ATO en primera línea en China (Shen *et al.*, 2004), Irán (Ghavamzadeh *et al.*, 2006), India (Mathews *et al.*, 2006), y el M.D. Anderson Cancer Center (Houston, TX) (Estey *et al.*, 2006). La tasa de remisiones en estos estudios varió de 86% a 95%. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que ATO se combinó con ATRA (Shen *et al.*, 2004; Estey *et al.*, 2006) y/o quimioterapia (Shen *et al.*, 2004; Mathews *et al.*, 2006) y/o gemtuzumab ozogamicina (Estey *et al.*, 2006) en una proporción variable de pacientes, en particular los que presentaban hiperleucocitosis.

De conjunto, estos prometedores resultados con regímenes basados en ATO indicaron que estaba justificada la puesta en marcha de estudios adecuadamente diseñados para comparar la eficacia terapéutica con el tra-

tamiento estándar basado en ATRA más antraciclina. De hecho, las recomendaciones del European LeukemiaNet en 2009 (Sanz *et al.*, 2009) valoraron positivamente estos resultados aportados en varios estudios no aleatorizados que utilizaron ATO combinado con ATRA, sin quimioterapia o con un uso mínimo de ésta. Sin embargo, aunque esta estrategia libre de quimioterapia era provocadora, la falta de los estudios aleatorizados que lo compararon directamente con la combinación estándar de ATRA y quimioterapia llevaron a recomendar ATO + ATRA sin quimioterapia solo en ensayos clínicos o en pacientes para quienes la quimioterapia (especialmente las antraciclinas) estuviese contraindicada. No obstante, ya se hacía la salvedad de que en los países donde los compuestos de arsénico producidos localmente proporcionaban la posibilidad de un tratamiento más asequible económicamente que ATRA más quimioterapia, los regímenes a base de derivados arsenicales se podrían adoptar como el estándar terapéutico, lo que *de facto* era ya una realidad al menos en India, China e Irán. En este escenario, un ATO más barato, producido bajo un buen control de calidad, podría ser eficaz para curar a muchos pacientes con APL.

Recientes estudios han aportado información crucial para considerar una modificación de las recomendaciones de la European LeukemiaNet de 2009 en relación con el uso de ATO en pacientes con LPA de nuevo diagnóstico.

Confirmación de la combinación de ATRA y ATO como el nuevo tratamiento estándar en primera línea

Los resultados de dos ensayos clínicos aleatorios recientes que comparan la eficacia y la seguridad de ATRA más ATO frente a la quimioterapia estándar ATRA (Lo-Coco *et al.*, 2013; Burnett *et al.*, 2015), respaldan fuertemente esta combinación como el nuevo tratamiento estándar para los pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio, es decir aquellos pacientes con recuentos leucocitarios inferiores a $10 \times 10^9/\text{L}$.

El primer de estos ensayos, llevado a cabo por el grupo cooperativo italiano GIMEMA en colaboración con los grupos cooperativos alemanes AMLSG y SAL, comparó ATRA más ATO con ATRA más quimioterapia (régimen AIDA) en pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio. Los resultados mostraron primero la no inferioridad y la probable superioridad de ATO + ATRA sin quimioterapia en términos de supervivencia libre de eventos y supervivencia global (Lo-Coco *et al.*, 2013). El tratamiento con ATRA más ATO se asoció con una mielosupresión significativamente menor y menos infecciones, pero con aumentos más frecuentes en las enzimas hepáticas y episodios de prolongación del QTc. Sin embargo, estos efectos secundarios fueron reversibles y manejables con la suspensión temporal de los medicamentos. Las actualizaciones recientes de este ensayo (Lo-Coco *et al.*, 2016; Platzbecker *et al.*, 2016), que analizaron más pacientes con un seguimiento también más prolongado, mostraron que las ventajas en la supervivencia libre de eventos y supervivencia global de la rama ATRA más ATO aumentaron significativamente con el tiempo, alcanzándose también diferencias significativas en la incidencia acumulativa de recaída a favor de la cohorte ATO más ATRA (Platzbecker *et al.*, 2016).

El segundo ensayo clínico aleatorizado, realizado por el grupo cooperativo británico del Instituto Nacional de Investigación del Cáncer (NCRI), comparó ATRA más quimioterapia con ATRA más ATO en pacientes con LPA de todos los grupos de riesgo (Burnett *et al.*, 2015). Los resultados confirmaron una significativamente más alta de supervivencia libre de eventos y menores tasas en la incidencia acumulativa de recaída en pacientes que recibieron el tratamiento basado en ATO, mientras que la supervivencia global no mostró diferencias significativas entre los dos grupos. A pesar del uso de un esquema atenuado de ATO, los pacientes en el brazo ATRA más ATO tenían niveles más altos de enzimas hepáticas, pero también un requerimiento significativamente menor para la mayoría de los aspectos de las medidas de soporte, especialmente el transfusional, que aquellos tratados con ATRA más idarrubicina. Sin embargo, no pudo demostrarse una mejoría en la calidad de vida.

En el estudio del NCRI, los pacientes de alto riesgo (es decir, aquellos con un recuento de leucocitos $\geq 10 \times 10^9/L$) asignados al brazo ATRA más ATO también recibieron 1-2 dosis de gemtuzumab ozogamicina (6 mg / m²) dentro de los primeros cuatro días del tratamiento de inducción. Las diferencias en la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global a los cuatro años no fueron estadísticamente significativas, incluso cuando las muertes tempranas se excluyeron en un análisis 'landmark' de supervivencia después del día 30. A pesar de la adición de gemtuzumab ozogamicina, la mayoría de los resultados fueron peores en los pacientes de alto riesgo que en los pacientes de riesgo intermedio y bajo tratados con una estrategia similar basada en ATO no solo en el estudio del NCRI (Burnett *et al.*, 2015) sino también en otro estudio llevado a cabo en el MD Anderson Cancer Center en USA (Abaza *et al.*, 2016). Por lo tanto, la posibilidad de reducir, pero no omitir, la quimioterapia en pacientes de alto riesgo aún requiere más investigación. Recientemente se ha puesto en marcha un ensayo clínico aleatorizado paneuropeo (NCT02688140), que está actualmente en curso y en el que nuestro grupo participa activamente, con la intención de comparar el tratamiento de los pacientes con LPA de alto riesgo con un régimen clásico de ATRA más quimioterapia (protocolo AIDA) en inducción y consolidación frente a una combinación de ATRA más ATO y dos dosis de idarrubicina (10 mg/m², 2 días consecutivos) solo en la inducción, seguido de cuatro ciclos adicionales de ATRA más ATO en la fase de consolidación.

Los resultados a largo plazo de un estudio no aleatorizado llevado a cabo en el MD Anderson Cancer Center (Abaza *et al.*, 2016) también confirmaron que la combinación de ATRA y ATO es efectiva y segura para los pacientes con LPA de nuevo diagnóstico, y que estos resultados se mantienen con el tiempo. En este estudio también se utilizó gemtuzumab ozogamicina para los pacientes de alto riesgo en el momento del diagnóstico, así como para aquellos que experimentaron una elevación de los recuentos leucocitarios durante la inducción.

Todos estos datos apoyan firmemente la combinación de ATRA y ATO sin quimioterapia como el nuevo estándar terapéutico para los pacientes con

LPA de riesgo bajo a intermedio. Sin embargo, en los países donde la quimioterapia es más asequible que ATO, la combinación clásica de ATRA y quimioterapia sigue siendo una opción aceptable. Para los pacientes de alto riesgo, hay dos opciones válidas, ya sea ATRA más quimioterapia o ATRA más ATO, añadiendo una cierta cantidad de quimioterapia citorreductora, al menos durante la fase de inducción. Cuando se usa un esquema basado en ATO en un paciente de alto riesgo, aún no se ha determinado cual es el régimen, la cantidad y el tipo de fármaco óptimos para esta citorreducción inicial. Las posibilidades incluyen idarubicina (12 mg/m² días 2,4,6,8) (Iland *et al.*, 2015) y gemtuzumab ozogamicina 3 mg/m² (Burnett *et al.*, 2015; Abaza *et al.*, 2016).

La determinación del esquema de dosificación más conveniente de ATO con respecto a proveer la eficacia, la toxicidad, la calidad de vida y el costo óptimos, todavía debe esperar los resultados de futuros ensayos prospectivos. Comparado con un programa más intensivo utilizado en los estudios italiano-alemán (Lo-Coco *et al.*, 2013) y del MD Anderson Cancer Center (Abaza *et al.*, 2016) (hasta 140 dosis de 0.15 mg/kg administradas por infusión diaria durante un período de 6 meses), un esquema de dosificación alternativo menos frecuente de ATO, como el adoptado por el NCRI (Burnett *et al.*, 2015) (63 dosis en 6 meses; 25 y 38 dosis de 0.30 mg/kg y 0.25 mg/kg, respectivamente), podría mejorar el cumplimiento sin aparentemente afectar la eficacia, aunque esto debe confirmarse a largo plazo.

Avances en la caracterización biológica de la LPA. De cómo ATRA y ATO restauran la normalidad funcional de las células de la LPA

RARA es un receptor nuclear del ATRA y actúa como un dímero con RXR (receptor X retinoico). El complejo RAR-RXR tiene dos funciones principales: la represión y la activación de la transcripción. En ausencia de ligando, el heterodímero se une a co-represores llamados SMRT ('silencing mediator of retinoic acid and thyroid') y N-COR ('nuclear receptor co-repressor'), que están unidos a los complejos histona deacetilasa-Sin 3A, que

conducen a la represión de la transcripción de genes diana (Nagy *et al.*, 1997). La histona deacetilasa compacta el ADN en las histonas, inhibiendo así el mecanismo de transcripción. Además, la unión del ácido retinóico induce un intercambio entre co-represores y coactivadores vinculados a la histona acetilasa, abriendo así las uniones de histonas. El complejo co-activador-co-represor también incluye la proteína II de unión al ácido retinoico citoplasmático (CRABP II), que es el primer coactivador de unión de ligandos de los receptores nucleares (Delva *et al.*, 1999).

Ya se sabía que *PML-RARA* era un fuerte represor de la señalización de *RARA* (de Thé *et al.*, 1991), pero, unos años más tarde, un grupo italiano (Grignani *et al.*, 1998), liderado por Pier Giuseppe Pelicci hizo una valiosa contribución a la comprensión de los trastornos moleculares en la LPA (Grignani *et al.*, 1998). Estos investigadores demostraron que: (1) la proteína de fusión *PML-RARA* recluta la histona desacetilasa; (2) *PML-RARA* forma un complejo estable con N-COR-histona desacetilasa; y (3) *PML-RARA* funciona como un represor transcripcional constitutivo. El tratamiento con una dosis farmacológica de ATRA libera el complejo represor de la molécula de *PML-RARA*. Los inhibidores de la histona deacetilasa pueden, *in vitro*, revertir el fenotipo leucémico (He *et al.*, 1998). Esta explicación abrió una nueva fase en el tratamiento de la LMA, ya que otros subtipos con la t(8; 21) y el reordenamiento *AML1-ETO* tenían una represión transcripcional constitutiva similar a través de un complejo que también incluía la histona deacetilasa. La LPA es un modelo para el estudio del vínculo entre la expresión génica y la remodelación cromatínica. La represión de la expresión génica que no sea la metilación de los promotores se debe principalmente a la desacetilación (y metilación) de las histonas. Se podrían prever nuevas vías de tratamiento contra el cáncer utilizando medicamentos tales como inhibidores de la deacetilación de las histonas o agentes demetilantes. Por lo tanto, la teoría era que una dosis farmacológica de ATRA contrarrestaba la unión del complejo represor en *RARA*, lo que facilitaba el intercambio entre co-represores y coactivadores de *PML-RARA*.

Otras investigaciones muy interesante llevadas a cabo durante este periodo son las desarrolladas en una colaboración entre los grupos de Chen Zhu en Shanghai y Hugues de Thé en París, quienes demostraron que el arsénico inducía el 'targeting' de la molécula PML y el resto de PML-RARA en los cuerpos nucleares, y que esto se seguía por la degradación de estas proteínas (Zhu *et al.*, 1997), a través de una mejor sumolación de la molécula de PML (Lallemant-Breitenbach *et al.*, 2001).

Los dos fármacos, ATRA y ATO, pueden restablecer la función normal de la célula maligna mediante dos mecanismos distintos. Cada medicamento actúa sobre una de las dos partes de la proteína de fusión. ATRA primero induce un intercambio de moduladores de transcripción en RARA y luego degrada las proteínas RARA y PML-RARA, mientras que el ATO degrada PML y la molécula oncogénica de PML-RARA en los cuerpos nucleares. En definitiva, ambos fármacos pueden eliminar la oncoproteína PML-RARA.

La identificación de esta oncoproteína llevó a la experimentación con modelos animales. Los primeros resultados fueron decepcionantes, porque los 'knock-out' de *RARA* eran viables y no presentaban ningún defecto obvio en la mielopoyesis. Esto se debía a la represión natural de la mielopoyesis por *RARA* cuando no hay ligando presente. La ausencia de receptores de ácido retinoico conduce no solo a la mielopoyesis permisiva sino también a la acelerada. En una segunda fase experimental con modelos animales, la intención fue reproducir la enfermedad LPA. Se generaron ratones transgénicos *PML-RARA* usando elementos reguladores del gen expresado en promielocitos. Dos estrategias dieron resultados positivos, una usando catepsina G humana (Grisolano *et al.*, 1997) y la otra usando vectores de expresión hMRP8 (Brown *et al.*, 1997). Ambos equipos de investigadores obtuvieron ratones que desarrollaron leucemia después de un largo estado preleucémico que los llevó a un estado que se parecía a la LPA humana que era sensible a ATRA y ATO. En esta línea, Pier Paolo Pandolfi generó varios ratones transgénicos utilizando no solo el gen de fusión *PML-RARA* sino también el *PLZF-RARA* y otros genes de fusión con *RARA* (Piazza *et al.*, 2001). Los ratones se producen

en serie en su laboratorio con todo tipo de combinaciones (PML-*RARA*, *RARA-PML*, *PLZF-RARA* y otros), utilizando ratones transgénicos, doble transgénicos y 'knock-out'.

Un claro ejemplo de investigación translacional en esta época pionera del uso de ATO fue el uso de un modelo de LPA obtenido trasplantando células de bazo de ratones transgénicos con LPA (Brown *et al.*, 1997), en los que se demostró no solo que ATRA o ATO tenían un efecto beneficioso sobre la LPA sino, más importante, que la combinación de ATRA y arsénico erradicaba la enfermedad (Lallemant-Breitenbach *et al.*, 1999). Los ratones murieron sin ningún signo clínico, hematológico o molecular de LPA. Las implicaciones translacionales de este hallazgo en la experimentación animal son hoy día revalorizadas tras conocer que este efecto sinérgico esta ya claramente demostrado en pacientes con LPA, tanto en recaída como *de novo*.

Conclusion y direcciones futuras

La leucemia promielocítica aguda fue inicialmente descrita como "la forma más maligna de leucemia aguda" entre todas las formas de leucemia mieloide aguda (Hillestad, 1957), habiéndose convertido en la actualidad en la más curable, con unas tasas del 85%-90% de largos supervivientes. Sin embargo, siendo estos resultados terapéuticos suficiente motivo para el optimismo, lo cierto es que la LPA es una enfermedad paradigmática que ha servido para profundizar en muchos de los mecanismos implicados en la leucemogénesis con un gran potencial de traslación a otros subtipos leucémicos y, por extensión, a otros tipos de cáncer. Aunque hoy es ya una realidad la denominada 'targeted therapy' para muy diversas formas de cáncer, incluyendo las leucemias, lo cierto es que la LPA constituye el primer modelo de una enfermedad maligna que se trata con medicamentos diri-

gidos a un evento oncogénico que altera el proceso biológico de las células enfermas. La LPA es la principal forma de leucemia entre las enfermedades malignas que se tratan mediante agentes diferenciadores, ATRA y ATO, que actúan sobre la proteína de fusión *PML-RARA*. El conocimiento del mecanismo de acción de estos fármacos da motivos para esperar que el tratamiento de diferenciación pueda extenderse a otras formas de leucemia, principalmente al inhibir la actividad de los supresores de la transcripción, como los inhibidores de la histona deacetilasa, la demetilación y los potenciadores de los intercambios entre co-represores y coactivadores. Los estudios en la LPA sugieren que algunos otros subtipos de leucemia mieloides aguda se deben a la alteración de la actividad del factor transcripcional, que induce la detención de la maduración de las células hematopoyéticas. La LPA es también un modelo valioso para la monitorización de la enfermedad residual mínima que puede trasladarse a leucemias con otras marcas moleculares específicas. Después de dos décadas usando ATRA y quimioterapia como la combinación óptima para el tratamiento de los pacientes con LPA, la más reciente incorporación del ATO al arsenal terapéutico de esta enfermedad ha sacudido los pilares del tratamiento convencional de primera línea. De hecho, la combinación de ATRA y ATO en esquemas “libres de quimioterapia” es ya reconocido como el tratamiento estándar para los pacientes con recuento leucocitarios inferiores a $10 \times 10^9/L$, que son las dos terceras partes de las LPA. Sin embargo, la contribución real de este fármaco en pacientes de alto riesgo por recuentos leucocitarios superiores debe aún ser evaluada en estudios prospectivos, como el que actualmente estamos realizando en un estudio paneuropeo (NCT02688140). Además de la línea de investigación tendente a usar tratamientos “libres de quimioterapia” o con mínimo uso de ésta, se está explorando otra vía para usar ATO con el objetivo de reforzar el tratamiento convencional con ATRA y quimioterapia. Algunos estudios recientes sugieren que la adición de ATO puede mejorar los resultados de una estrategia convencional e incluso permitir la desintensificación de la quimioterapia sin comprometer las tasas de curación. En definitiva, se necesitan estudios prospectivos para refinar el tratamiento convencional usan-

do ATRA, ATO y quimioterapia en la mejor combinación posible. Parafraseando a Laurent Degos, podríamos decir que “la historia de la LPA no ha llegado a su fin” y deberíamos en los próximos años resolver algunos de los problemas aún pendientes para una mínima fracción de pacientes con esta enfermedad, pero no por ello menos importantes.

He dicho.

Muchas gracias.

Bibliografía

ABAZA, Y., KANTARJIAN, H.M., GARCIA-MANERO, G., ESTEY, E., BORTHAKUR, G., JABBOUR, E., FADERL, S., O'BRIEN, S., WIERDA, W., PIERCE, S., BRANDT, M., MCCUE, D., LUTHRA, R., PATEL, K., KORNBLOU, S., KADIA, T., DAVER, N., DINARDO, C., JAIN, N., VERSTOVSEK, S., *et al.* (2016) Long-term outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *Blood*, 129, 1275–1283.

ADÈS, L., CHEVRET, S., RAFFOUX, E., DE BOTTON, S., GUERCI, A., PIGNEUX, A., STOPPA, A.M., LAMY, T., RIGAL-HUGUET, F., VEKHOFF, A., MEYER-MONARD, S., MALOISEL, F., DECONINCK, E., FERRANT, A., THOMAS, X., FEGUEUX, N., CHOMIENNE, C., DOMBRET, H., DEGOS, L., FENAUX, P., *et al.* (2006) Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 5703–5710.

ADÈS, L., SANZ, M.A., CHEVRET, S., MONTESINOS, P., CHEVALLIER, P., RAFFOUX, E., VELLENGA, E., GUERCI, A., PIGNEUX, A., HUGUET, F., RAYON, C., STOPPA, A.M., LA SERNA, DE, J., CAHN, J.-Y., MEYER-MONARD, S., PABST, T., THOMAS, X., DE BOTTON, S., PARODY, R., BERGUA, J., *et al.* (2008) Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*, 111, 1078–1084.

AGADIR, A., CORNIC, M., LEFÈBVRE, P., GOURMEL, B., JÉRÔME, M., DEGOS, L., FENAU, P. & CHOMIENNE, C. (1995) All-trans retinoic acid pharmacokinetics and bio-availability in acute promyelocytic leukemia: intracellular concentrations and biologic response relationship. *Journal of Clinical Oncology*, **13**, 2517–2523.

ALIMOGHADDAM, K., GHAVAMZADEH, A. & JAHANI, M. (2006) Use of Novoseven for arsenic trioxide-induced bleeding in PML. *American Journal of Hematology*, **81**, 720–720.

ARLIN, Z., KEMPIN, S., MERTELSMANN, R., GEE, T., HIGGINS, C., JHANWAR, S., CHAGANTI, R.S. & CLARKSON, B. (1984) Primary therapy of acute promyelocytic leukemia: results of amsacrine- and daunorubicin-based therapy. *Blood*, **63**, 211–212.

ARNOULD, C., PHILIPPE, C., BOURDON, V., GR GOIRE, M.J., BERGER, R. & JONVEAUX, P. (1999) The signal transducer and activator of transcription STAT5b gene is a new partner of retinoic acid receptor alpha in acute promyelocytic-like leukaemia. *Human Molecular Genetics*, **8**, 1741–1749.

ASOU, N., ADACHI, K., TAMURA, J., KANAMARU, A., KAGEYAMA, S., HIRAOKA, A., OMOTO, E., AKIYAMA, H., TSUBAKI, K., SAITO, K., KURIYAMA, K., OH, H., KITANO, K., MIYAWAKI, S., TAKEYAMA, K., YAMADA, O., NISHIKAWA, K., TAKAHASHI, M., MATSUDA, S., OHTAKE, S., *et al.* (1998) Analysis of prognostic factors in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. Japan Adult Leukemia Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, **16**, 78–85.

ASOU, N., KISHIMOTO, Y., KIOI, H., OKADA, M., KAWAI, Y., TSUZUKI, M., HORIKAWA, K., MATSUDA, M., SHINAGAWA, K., KOBAYASHI, T., OHTAKE, S., NISHIMURA, M., TAKAHASHI, M., YAGASAKI, F., TAKESHITA, A., KIMURA, Y., IWANAGA, M., NAOE, T., OHNO, R. Japan Adult Leukemia Study Group (2007) A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha

transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood*, **110**, 59–66.

AVVISATI, G., DIVERIO, D., FALDA, M., FERRARA, F., LAZZARINO, M., RUSSO, D., PETTI, M.C. & MANDELLI, F. (1996) AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood*, **88**, 1390–1398.

AVVISATI, G., LO-COCO, F., PAOLONI, F.P., PETTI, M.C., DIVERIO, D., VIGNETTI, M., LATAGLIATA, R., SPECCHIA, G., BACCARANI, M., DI BONA, E., FIORITONI, G., MARMONT, F., RAMBALDI, A., DI RAIMONDO, F., KROPP, M.G., PIZZOLO, G., POGLIANI, E.M., ROSSI, G., CANTORE, N., NOBILE, F., *et al.* (2011) AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood*, **117**, 4716–4725.

AVVISATI, G., MANDELLI, F., PETTI, M.C., VEGNA, M.L., SPADEA, A., LISO, V., SPECCHIA, G., BERNASCONI, C., ALESSANDRINO, E.P. & PIATTI, C. (1990) Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: a pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *European Journal of Haematology*, **44**, 257–260.

AVVISATI, G., PETTI, M.C., LO-COCO, F., VEGNA, M.L., AMADORI, S., BACCARANI, M., CANTORE, N., DI BONA, E., FERRARA, F., FIORITONI, G., GALLO, E., INVERNIZZI, R., LAZZARINO, M., LISO, V., MARIANI, G., RICCIUTI, F., SELLERI, C., SICA, S., VENERI, D., MANDELLI, F., *et al.* (2002) Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood*, **100**, 3141–3146.

BENNETT, J.M., CATOVSKY, D., DANIEL, M.T., FLANDRIN, G., GALTON, D.A., GRALNICK, H.R. & SULTAN, C. (1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *British Journal of Haematology*, **33**, 451–458.

BENNETT, J.M., CATOVSKY, D., DANIEL, M.T., FLANDRIN, G., GALTON, D.A., GRALNICK, H.R. & SULTAN, C. (1980) A variant form of hypergranular promyelocytic leukaemia (M3). *British Journal of Haematology*, **44**, 169–170.

BERNARD, J. (1994) History of promyelocytic leukaemia. *Leukemia*, **8 Suppl 2**, S1–5.

BERNARD, J., MATHÉ, G., BOULAY, J., CEOARD, B. & CHOME, J. (1959) [Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **89**, 604–608.

BERNARD, J., WEIL, M., BOIRON, M., JACQUILLAT, C., FLANDRIN, G. & GEMON, M.F. (1973) Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood*, **41**, 489–496.

BIONDI, A., RAMBALDI, A., PANDOLFI, P.P., ROSSI, V., GIUDICI, G., ALCALAY, M., LO-COCO, F., DIVERIO, D., POGLIANI, E.M. & LANZI, E.M. (1992) Molecular monitoring of the myl/retinoic acid receptor-alpha fusion gene in acute promyelocytic leukemia by polymerase chain reaction. *Blood*, **80**, 492–497.

BOLUFER, P., BARRAGÁN, E., SANZ, M.A., MARTÍN, G., BORNSTEIN, R., COLOMER, D., DELGADO, M.D., GONZALEZ, M., MARUGAN, I., ROMÁN, J., GOMEZ, M.T., ANGUITA, E., DIVERIO, D., CHOMIENNE, C. & BRIZ, M. (1998) Preliminary experience in external quality control of RT-PCR PML-RAR alpha detection in promyelocytic leukemia. *Leukemia*, **12**, 2024–2028.

BORROW, J., GODDARD, A.D., SHEER, D. & SOLOMON, E. (1990) Molecular analysis of acute promyelocytic leukemia breakpoint cluster region on chromosome 17. *Science (New York, N.Y.)*, **249**, 1577–1580.

BRECCIA, M., DIVERIO, D., NOGUERA, N.I., VISANI, G., SANTORO, A., LOCATELLI, F., DAMIANI, D., MARMONT, F., VIGNETTI, M., PETTI, M.C. & LO-COCO, F. (2004) Clinico-biological features and outcome of acute promyelocytic leukemia patients with persistent polymerase chain reaction-detectable disease after the

AIDA front-line induction and consolidation therapy. *Haematologica*, **89**, 29–33.

BREITMAN, T.R., COLLINS, S.J. & KEENE, B.R. (1981) Terminal differentiation of human promyelocytic leukemic cells in primary culture in response to retinoic acid. *Blood*, **57**, 1000–1004.

BREITMAN, T.R., SELONICK, S.E. & COLLINS, S.J. (1980) Induction of differentiation of the human promyelocytic leukemia cell line (HL-60) by retinoic acid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **77**, 2936–2940.

BROWN, D., KOGAN, S., LAGASSE, E., WEISSMAN, I., ALCALAY, M., PELICCI, P.G., ATWATER, S. & BISHOP, J.M. (1997) A PMLRARalpha transgene initiates murine acute promyelocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 2551–2556.

BURNETT, A.K., GRIMWADE, D., SOLOMON, E., WHEATLEY, K. & GOLDSTONE, A.H. (1999) Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood*, **93**, 4131–4143.

BURNETT, A.K., HILLS, R.K., JOVANOVIĆ, J.V., CRAIG, J., McMULLIN, M.F., KELL, J., WHEATLEY, K., YIN, J.A.L., HUNTER, A., MILLIGAN, D., RUSSELL, N.H. United Kingdom National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Subgroup (2013) Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia*, **27**, 843–851.

BURNETT, A.K., RUSSELL, N.H., HILLS, R.K., BOWEN, D., KELL, J., KNAPPER, S., MORGAN, Y.G., LOK, J., GRECH, A., JONES, G., KHWAJA, A., FRIIS, L., McMULLIN, M.-F., HUNTER, A., CLARK, R.E., GRIMWADE, D. UK National Cancer Research Institute Acute Myeloid Leukaemia Working Group (2015) Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups

(AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, **16**, 1295–1305.

CAEN, J., MATHÉ, G., XUAN CHAT, L. & BERNARD, J. (1957) Etude de la fibrinolyse au cours des hémopathies malignes. *Transcripts of the Sixth Congress of the European Society of Hematology, Copenhagen*, 502–506.

CASTAIGNE, S., BALITRAND, N., DE THÉ, H., DEJEAN, A., DEGOS, L. & CHOMIENNE, C. (1992) A PML/retinoic acid receptor alpha fusion transcript is constantly detected by RNA-based polymerase chain reaction in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **79**, 3110–3115.

CASTAIGNE, S., CHOMIENNE, C., DANIEL, M.T., BALLERINI, P., BERGER, R., FENAUX, P. & DEGOS, L. (1990) All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood*, **76**, 1704–1709.

CATALANO, A., DAWSON, M.A., SOMANA, K., OPAT, S., SCHWARER, A., CAMPBELL, L.J. & ILAND, H. (2007) The PRKAR1A gene is fused to RARA in a new variant acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **110**, 4073–4076.

CHEN, G.Q., ZHU, J., SHI, X.G., NI, J.H., ZHONG, H.J., SI, G.Y., JIN, X.L., TANG, W., LI, X.S., XONG, S.M., SHEN, Z.X., SUN, G.L., MA, J., ZHANG, P., ZHANG, T.D., GAZIN, C., NAOE, T., CHEN, S.J., WANG, Z.Y. & CHEN, Z. (1996) In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As₂O₃ induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood*, **88**, 1052–1061.

CHEN, Y., LI, S., ZHOU, C., LI, C., RU, K., RAO, Q., XING, H., TIAN, Z., TANG, K., MI, Y., WANG, B., WANG, M. & WANG, J. (2014) TBLR1 fuses to retinoid acid receptor α in a variant t(3;17)(q26;q21) translocation of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **124**, 936–945.

CHEN, Z., BRAND, N.J., CHEN, A., CHEN, S.J., TONG, J.H., WANG, Z.Y., WAXMAN, S. & ZELENIT, A. (1993) Fusion between a novel Krüppel-like zinc finger gene

and the retinoic acid receptor- α locus due to a variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukaemia. *The EMBO Journal*, **12**, 1161–1167.

CHEN, Z.X., XUE, Y.Q., ZHANG, R., TAO, R.F., XIA, X.M., LI, C., WANG, W., ZU, W.Y., YAO, X.Z. & LING, B.J. (1991) A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*, **78**, 1413–1419.

CHESON, B.D., BENNETT, J.M., KOPECKY, K.J., BÜCHNER, T., WILLMAN, C.L., ESTEY, E.H., SCHIFFER, C.A., DOEHNER, H., TALLMAN, M.S., LISTER, T.A., LO-COCO, F., WILLEMZE, R., BIONDI, A., HIDDEMANN, W., LARSON, R.A., LÖWENBERG, B., SANZ, M.A., HEAD, D.R., OHNO, R., BLOOMFIELD, C.D., *et al.* (2003) Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 4642–4649.

CHOMIENNE, C., BALITRAND, N., DEGOS, L. & ABITA, J.P. (1986) 1-B-D arabinofuranosyl cytosine and all-trans retinoic acid in combination accelerates and increases monocyte differentiation of myeloid leukemic cells. *Leukemia Research*, **10**, 631–636.

CHOMIENNE, C., BALLERINI, P., BALITRAND, N., DANIEL, M.T., FENAUX, P., CASTAIGNE, S. & DEGOS, L. (1990) All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure-function relationship. *Blood*, **76**, 1710–1717.

CORDONNIER, C., VERNANT, J.P., BRUN, B., HEILMANN, M.G., KUENTZ, M., BIERLING, P., FARCET, J.P., RODET, M., DUEDARI, N. & IMBERT, M. (1985) Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. *Cancer*, **55**, 18–25.

CORNIC, M., DELVA, L., GUIDEZ, F., BALITRAND, N., DEGOS, L. & CHOMIENNE, C. (1992) Induction of retinoic acid-binding protein in normal and malignant human

myeloid cells by retinoic acid in acute promyelocytic leukemia patients. *Cancer Research*, **52**, 3329–3334.

CUNNINGHAM, I., GEE, T.S., REICH, L.M., KEMPIN, S.J., NAVAL, A.N. & CLARKSON, B.D. (1989) Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood*, **73**, 1116–1122.

DAENEN, S., VELLENGA, E., VAN DOBBENBURGH, O.A. & HALIE, M.R. (1986) Retinoic acid as antileukemic therapy in a patient with acute promyelocytic leukemia and *Aspergillus* pneumonia. *Blood*, **67**, 559–561.

DALY, P.A., SCHIFFER, C.A. & WIERNIK, P.H. (1980) Acute promyelocytic leukemia—clinical management of 15 patients. *American Journal of Hematology*, **8**, 347–359.

DE THÉ, H., CHOMIENNE, C., LANOTTE, M., DEGOS, L. & DEJEAN, A. (1990) The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. *Nature*, **347**, 558–561.

DE THÉ, H., LAVAU, C., MARCHIO, A., CHOMIENNE, C., DEGOS, L. & DEJEAN, A. (1991) The PML-RAR alpha fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. *Cell*, **66**, 675–684.

DEGOS, L. (2003) The history of acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **122**, 539–553.

DEGOS, L., CHOMIENNE, C., DANIEL, M.T., BERGER, R., DOMBRET, H., FENAU, P. & CASTAIGNE, S. (1990) Treatment of first relapse in acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid. *Lancet*, **336**, 1440–1441.

DELVA, L., BASTIE, J.N., ROCHETTE-EGLY, C., KRAÏBA, R., BALITRAND, N., DESPOUY, G., CHAMON, P. & CHOMIENNE, C. (1999) Physical and functional interactions between cellular retinoic acid binding protein II and the retinoic acid-dependent nuclear complex. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 7158–7167.

DI BONA, E., AVVISATI, G., CASTAMAN, G., LUCE VEGNA, M., DE SANCTIS, V., RODEGHIERO, F. & MANDELLI, F. (2000) Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **108**, 689–695.

DIVERIO, D., ROSSI, V., AVVISATI, G., DE SANTIS, S., PISTILLI, A., PANE, F., SAGLIO, G., MARTINELLI, G., PETTI, M.C., SANTORO, A., PELICCI, P.G., MANDELLI, F., BIONDI, A. & LO-COCO, F. (1998) Early detection of relapse by prospective reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis of the PML/RARalpha fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter “AIDA” trial. GIMEMA-AIEOP Multicenter ‘AIDA’ Trial. *Blood*, **92**, 784–789.

DOMBRET, H., SCROBOHACI, M.L., DANIEL, M.T., MICLÉA, J.M., CASTAIGNE, S., CHOMIENNE, C., FENAUX, P. & DEGOS, L. (1995) In vivo thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. *Leukemia*, **9**, 19–24.

DOMBRET, H., SCROBOHACI, M.L., GHORRA, P., ZINI, J.M., DANIEL, M.T., CASTAIGNE, S. & DEGOS, L. (1993) Coagulation disorders associated with acute promyelocytic leukemia: corrective effect of all-trans retinoic acid treatment. *Leukemia*, **7**, 2–9.

DÖHNER, H., ESTEY, E., GRIMWADE, D., AMADORI, S., APPELBAUM, F.R., BÜCHNER, T., DOMBRET, H., EBERT, B.L., FENAUX, P., LARSON, R.A., LEVINE, R.L., LO-COCO, F., NAOE, T., NIEDERWIESER, D., OSSENKOPPELE, G.J., SANZ, M., SIERRA, J., TALLMAN, M.S., TIEN, H.-F., WEI, A.H., *et al.* (2017) Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, **129**, 424–447.

DÖHNER, H., ESTEY, E.H., AMADORI, S., APPELBAUM, F.R., BÜCHNER, T., BURNETT, A.K., DOMBRET, H., FENAUX, P., GRIMWADE, D., LARSON, R.A., LO-COCO, F., NAOE, T., NIEDERWIESER, D., OSSENKOPPELE, G.J., SANZ, M.A., SIERRA, J., TALLMAN, M.S., LÖWENBERG, B., BLOOMFIELD, C.D. European LeukemiaNet (2010) Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations

from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, **115**, 453–474.

DRACH, D., ZHAO, S., DRACH, J. & ANDREEFF, M. (1995) Low incidence of MDR1 expression in acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **90**, 369–374.

ESTEVE, J., ESCODA, L., MARTÍN, G., RUBIO, V., DÍAZ-MEDIAVILLA, J., GONZÁLEZ, M., RIVAS, C., ALVAREZ, C., GONZÁLEZ SAN MIGUEL, J.D., BRUNET, S., TOMÁS, J.F., TORMO, M., SAYAS, M.J., SÁNCHEZ GODOY, P., COLOMER, D., BOLUFER, P., SANZ, M.A. Spanish Cooperative Group PETHEMA (2007) Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention. *Leukemia*, **21**, 446–452.

ESTEY, E., GARCIA-MANERO, G., FERRAJOLI, A., FADERL, S., VERSTOVSEK, S., JONES, D. & KANTARJIAN, H. (2006) Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **107**, 3469–3473.

ESTEY, E., THALL, P.F., PIERCE, S., KANTARJIAN, H. & KEATING, M. (1997) Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. *Journal of Clinical Oncology*, **15**, 483–490.

FENAUX, P., CASTAIGNE, S., DOMBRET, H., ARCHIMBAUD, E., DUARTE, M., MOREL, P., LAMY, T., TILLY, H., GUERCI, A. & MALOISEL, F. (1992) All-transretinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a pilot study on 26 cases. *Blood*, **80**, 2176–2181.

FENAUX, P., CHASTANG, C., CHEVRET, S., SANZ, M., DOMBRET, H., ARCHIMBAUD, E., FEY, M., RAYON, C., HUGUET, F., SOTTO, J.J., GARDIN, C., MAKHOUL, P.C., TRAVADE, P., SOLARY, E., FEGUEUX, N., BORDESSOULE, D., MIGUEL, J.S., LINK, H., DESABLENS, B., STAMATOULLAS, A., *et al.* (1999) A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemothe-

rapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*, **94**, 1192–1200.

FENAUX, P., CHASTANG, C., CHOMIENNE, C. & DEGOS, L. (1994) Tretinoin with chemotherapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. European APL Group. *Lancet*, **343**, 1033.

FENAUX, P., CHEVRET, S., GUERCI, A., FEGUEUX, N., DOMBRET, H., THOMAS, X., SANZ, M., LINK, H., MALOISEL, F., GARDIN, C., BORDESSOULE, D., STOPPA, A.M., SADOUN, A., MUUS, P., WANDT, H., MINEUR, P., WHITTAKER, J.A., FEY, M., DANIEL, M.-T., CASTAIGNE, S., *et al.* (2000) Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. *Leukemia*, **14**, 1371–1377.

FENAUX, P., LE DELEY, M.C., CASTAIGNE, S., ARCHIMBAUD, E., CHOMIENNE, C., LINK, H., GUERCI, A., DUARTE, M., DANIEL, M.-T. & BOWEN, D. (1993) Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*, **82**, 3241–3249.

FENAUX, P., POLLET, J.P., VANDENBOSSCHE-SIMON, L., MOREL, P., ZANDECKI, M., JOUET, J.P. & BAUTERS, F. (1991a) Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: A Report of 70 Cases. *Leukemia & Lymphoma*, **4**, 239–248.

FENAUX, P., TERTIAN, G., CASTAIGNE, S., TILLY, H., LEVERGER, G., GUY, H., BORDESSOULE, D., LEBLAY, R., LE GALL, E. & COLOMBAT, P. (1991b) A randomized trial of amsacrine and rubidazole in 39 patients with acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **9**, 1556–1561.

FITZGERALD, P.H., FRASER, J. & BEARD, M.E. (1981) The geographical distribution of 15;17 translocation in acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **3**, 273–274.

FLYNN, P.J., MILLER, W.J., WEISDORF, D.J., ARTHUR, D.C., BRUNNING, R. & BRANDA, R.F. (1983) Retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia: in vitro and in vivo observations. *Blood*, **62**, 1211–1217.

FRANKEL, S.R., EARDLEY, A., HELLER, G., BERMAN, E., MILLER, W.H., DMITROVSKY, E. & WARRELL, R.P. (1994) All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York Study. *Annals of Internal Medicine*, **120**, 278–286.

FREEMAN, S.D., JOVANOVIĆ, J.V. & GRIMWADE, D. (2008) Development of minimal residual disease-directed therapy in acute myeloid leukemia. *Seminars in Oncology*, **35**, 388–400.

FRIEND, C., SCHER, W., HOLLAND, J.G. & SATO, T. (1971) Hemoglobin synthesis in murine virus-induced leukemic cells in vitro: stimulation of erythroid differentiation by dimethyl sulfoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **68**, 378–382.

GHAVAMZADEH, A., ALIMOGHADDAM, K., GHAFFARI, S.H., ROSTAMI, S., JAHANI, M., HOSSEINI, R., MOSSAVI, A., BAYBORDI, E., KHODABADEH, A., IRAVANI, M., BAHAR, B., MORTAZAVI, Y., TOTONCHI, M. & AGHDAMI, N. (2006) Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy. *Annals of Oncology*, **17**, 131–134.

GOLDBERG, M.A., GINSBURG, D., MAYER, R.J., STONE, R.M., MAGUIRE, M., ROSENTHAL, D.S. & ANTIN, J.H. (1987) Is heparin administration necessary during induction chemotherapy for patients with acute promyelocytic leukemia? *Blood*, **69**, 187–191.

GOLOMB, H.M., ROWLEY, J., VARDIMAN, J., BARON, J., LOCKER, G. & KRASNOW, S. (1976) Partial deletion of long arm of chromosome 17: a specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? *Archives of Internal Medicine*, **136**, 825–828.

GREAVES, M. (2016) Leukaemia ‘firsts’ in cancer research and treatment. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 163–172.

GRIGNANI, F., DE MATTEIS, S., NERVI, C., TOMASSONI, L., GELMETTI, V., CIOCE, M., FANELLI, M., RUTHARDT, M., FERRARA, F.F., ZAMIR, I., SEISER, C., LAZAR, M.A., MINUCCI,

S. & PELICCI, P.G. (1998) Fusion proteins of the retinoic acid receptor- α recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature*, **391**, 815–818.

GRIMWADE, D., BIONDI, A., MOZZICONACCI, M.J., HAGEMEIJER, A., BERGER, R., NEAT, M., HOWE, K., DASTUGUE, N., JANSEN, J., RADFORD-WEISS, I., LO-COCO, F., LESSARD, M., HERNANDEZ, J.M., DELABESSE, E., HEAD, D., LISO, V., SAINTY, D., FLANDRIN, G., SOLOMON, E., BIRG, F., *et al.* (2000) Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Français de Cytogénétique Hématologique, Groupe de Français d'Hématologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies". *Blood*, **96**, 1297–1308.

GRIMWADE, D., GORMAN, P., DUPREZ, E., HOWE, K., LANGABEER, S., OLIVER, F., WALKER, H., CULLIGAN, D., WATERS, J., POMFRET, M., GOLDSTONE, A., BURNETT, A., FREEMONT, P., SHEER, D. & SOLOMON, E. (1997) Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **90**, 4876–4885.

GRIMWADE, D., JOVANOVIĆ, J.V., HILLS, R.K., NUGENT, E.A., PATEL, Y., FLORA, R., DIVERIO, D., JONES, K., ASLETT, H., BATSON, E., RENNIE, K., ANGELL, R., CLARK, R.E., SOLOMON, E., LO-COCO, F., WHEATLEY, K. & BURNETT, A.K. (2009) Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 3650–3658.

GRISOLANO, J.L., WESSELSCHMIDT, R.L., PELICCI, P.G. & LEY, T.J. (1997) Altered myeloid development and acute leukemia in transgenic mice expressing PML-RAR α under control of cathepsin G regulatory sequences. *Blood*, **89**, 376–387.

HE, L.Z., GUIDEZ, F., TRIBIOLI, C., PERUZZI, D., RUTHARDT, M., ZELENTE, A. & PANDOLFI, P.P. (1998) Distinct interactions of PML-RAR α and PLZF-RAR α

with co-repressors determine differential responses to RA in APL. *Nature Genetics*, **18**, 126–135.

HEAD, D.R., KOPECKY, K.J., WILLMAN, C. & APPELBAUM, F.R. (1994) Treatment outcome with chemotherapy in acute promyelocytic leukemia: the Southwest Oncology Group (SWOG) experience. *Leukemia*, **8 Suppl 2**, S38–41.

HILLESTAD, L.K. (1957) Acute promyelocytic leukemia. *Acta Medica Scandinavica*, **159**, 189–194.

HONG, S.H., DAVID, G., WONG, C.W., DEJEAN, A. & PRIVALSKY, M.L. (1997) SMRT corepressor interacts with PLZF and with the PML-retinoic acid receptor alpha (RARalpha) and PLZF-RARalpha oncoproteins associated with acute promyelocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 9028–9033.

HOYLE, C.F., SWIRSKY, D.M., FREEDMAN, L. & HAYHOE, F.G. (1988) Beneficial effect of heparin in the management of patients with APL. *British Journal of Haematology*, **68**, 283–289.

HU, X., MA, L. & HU, N. (1999) Ailing no. 1 in treating 62 cases of acute promyelocytic leukemia [in Chinese]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, **19**, 473–476.

HUANG, M.E., YE, Y.C. & ZHAO, L. (1987a) [Treatment of acute promyelocytic leukemia by retinoic acid with or without low dose cytosine arabinoside: report of 4 cases]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, **26**, 330–2–380.

HUANG, M.E., YE, Y.C., CHEN, S.R., CHAI, J.R., LU, J.X., ZHOA, L., GU, L.J. & WANG, Z.Y. (1988) Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **72**, 567–572.

HUANG, M.E., YE, Y.C., CHEN, S.R., ZHAO, J.C., GU, L.J., CAI, J.R., ZHAO, L., XIE, J.X., SHEN, Z.X. & WANG, Z.Y. (1987b) All-trans retinoic acid with or without low dose cytosine arabinoside in acute promyelocytic leukemia. Report of 6 cases. *Chinese Medical Journal*, **100**, 949–953.

IKEZOE, T. (2014) Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *International Journal of Hematology*, **100**, 27–37.

IKEZOE, T., TAKEUCHI, A., ISAKA, M., ARAKAWA, Y., IWABU, N., KIN, T., ANABUKI, K., SAKAI, M., TANIGUCHI, A., TOGITANI, K. & YOKOYAMA, A. (2012) Recombinant human soluble thrombomodulin safely and effectively rescues acute promyelocytic leukemia patients from disseminated intravascular coagulation. *Leukemia Research*, **36**, 1398–1402.

ILAND, H.J., COLLINS, M., BRADSTOCK, K., SUPPLE, S.G., CATALANO, A., HERTZBERG, M., BROWETT, P., GRIGG, A., FIRKIN, F., CAMPBELL, L.J., HUGMAN, A., REYNOLDS, J., DI IULIO, J., TILEY, C., TAYLOR, K., FILSHIE, R., SELDON, M., TAPER, J., SZER, J., MOORE, J., *et al.* (2015) Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial. *The Lancet Haematology*, **2**, e357–66.

JANSEN, J.H., DE RIDDER, M.C., GEERTSMA, W.M., ERPELINCK, C.A., VAN LOM, K., SMIT, E.M., SLATER, R., VANDER REIJDEN, B.A., DE GREEF, G.E., SONNEVELD, P. & LÖWENBERG, B. (1999) Complete remission of t(11;17) positive acute promyelocytic leukemia induced by all-trans retinoic acid and granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*, **94**, 39–45.

JARQUE, I., SANZ, M.A., MARTÍN ARAGONÉS, G., MARTÍNEZ, J., RAFECAS, F.J., SANZ, G.F., LORENZO, J.I., SAYAS, M.J., GOMIS, F. & MARTY, M.L. (1986) [Acute promyelocytic leukemia. Analysis and results of treatment with daunorubicin in 29 patients]. *Sangre*, **31**, 411–424.

KAKIZUKA, A., MILLER, W.H., UMESONO, K., WARRELL, R.P., FRANKEL, S.R., MURTY, V.V., DMITROVSKY, E. & EVANS, R.M. (1991) Chromosomal translocation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR alpha with a novel putative transcription factor, PML. *Cell*, **66**, 663–674.

KANAMARU, A., TAKEMOTO, Y., TANIMOTO, M., MURAKAMI, H., ASOU, N., KOBAYASHI, T., KURIYAMA, K., OHMOTO, E., SAKAMAKI, H. & TSUBAKI, K. (1995) All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood*, **85**, 1202–1206.

KANTARJIAN, H.M., KEATING, M.J., WALTERS, R.S., ESTEY, E.H., MCCREDIE, K.B., SMITH, T.L., DALTON, W.T., CORK, A., TRUJILLO, J.M. & FREIREICH, E.J. (1986) Acute promyelocytic leukemia. M.D. Anderson Hospital experience. *The American Journal of Medicine*, **80**, 789–797.

KANTARJIAN, H.M., KEATING, M.J., WALTERS, R.S., SMITH, T.L., MCCREDIE, K.B. & FREIREICH, E.J. (1987) Role of maintenance chemotherapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer*, **59**, 1258–1263.

KAWANO, N., KURIYAMA, T., YOSHIDA, S., YAMASHITA, K., OCHIAI, H., NAKAZAKI, S., TASAKI, A. & UEDA, A. (2013) Clinical features and treatment outcomes of six patients with disseminated intravascular coagulation resulting from acute promyelocytic leukemia and treated with recombinant human soluble thrombomodulin at a single institution. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, **52**, 55–62.

KOEFLER, H.P. (1983) Induction of differentiation of human acute myelogenous leukemia cells: therapeutic implications. *Blood*, **62**, 709–721.

KONDO, T., MORI, A., DARMANIN, S., HASHINO, S., TANAKA, J. & ASAKA, M. (2008) The seventh pathogenic fusion gene FIP1L1-RARA was isolated from a t(4;17)-positive acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*, **93**, 1414–1416.

LA SERNA, DE, J., MONTESINOS, P., VELLENGA, E., RAYÓN, C., PARODY, R., LEÓN, A., ESTEVE, J., BERGUA, J.M., MILONE, G., DEBÉN, G., RIVAS, C., GONZÁLEZ, M., TORMO, M., DÍAZ-MEDIAVILLA, J., GONZÁLEZ, J.D., NEGRI, S., AMUTIO, E., BRUNET, S., LÖWENBERG, B. & SANZ, M.A. (2008) Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*, **111**, 3395–3402.

LALLEMAND-BREITENBACH, V., GUILLEMIN, M.C., JANIN, A., DANIEL, M.T., DEGOS, L., KOGAN, S.C., BISHOP, J.M. & DE THÉ, H. (1999) Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *The Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1043–1052.

LALLEMAND-BREITENBACH, V., ZHU, J., PUVION, F., KOKEN, M., HONORÉ, N., DOUBEIKOVSKY, A., DUPREZ, E., PANDOLFI, P.P., PUVION, E., FREEMONT, P. & DE THÉ, H. (2001) Role of promyelocytic leukemia (PML) sumolation in nuclear body formation, 11S proteasome recruitment, and As203-induced PML or PML/retinoic acid receptor alpha degradation. *The Journal of Experimental Medicine*, **193**, 1361–1371.

LARSON, R.A., KONDO, K., VARDIMAN, J.W., BUTLER, A.E., GOLOMB, H.M. & ROWLEY, J.D. (1984) Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *The American Journal of Medicine*, **76**, 827–841.

LENGFELDER, E., REICHERT, A., SCHOCH, C., HAASE, D., HAFERLACH, T., LÖFFLER, H., STAIB, P., HEYLL, A., SEIFARTH, W., SAUSSELE, S., FONATSCH, C., GASSMANN, W., LUDWIG, W.-D., HOCHHAUS, A., BEELEN, D., AUL, C., SAUERLAND, M.-C., HEINECKE, A., HEHLMANN, R., WÖRMANN, B., *et al.* (2000) Double induction strategy including high dose cytarabine in combination with all-trans retinoic acid: effects in patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. German AML Cooperative Group. *Leukemia*, **14**, 1362–1370.

LI, J., ZHONG, H.-Y., ZHANG, Y., XIAO, L., BAI, L.-H., LIU, S.-F., ZHOU, G.-B. & ZHANG, G.-S. (2015) GTF2I-RARA is a novel fusion transcript in a t(7;17) variant of acute promyelocytic leukaemia with clinical resistance to retinoic acid. *British Journal of Haematology*, **168**, 904–908.

LO-COCO, F., AVVISATI, G., VIGNETTI, M., BRECCIA, M., GALLO, E., RAMBALDI, A., PAOLONI, F., FIORITONI, G., FERRARA, F., SPECCHIA, G., CIMINO, G., DIVERIO, D., BORLENGHI, E., MARTINELLI, G., DI RAIMONDO, F., DI BONA, E., FAZI, P., PETA, A., BOSI, A., CARELLA, A.M., *et al.* (2010) Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consoli-

dition for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*, **116**, 3171–3179.

LO-COCO, F., AVVISATI, G., VIGNETTI, M., THIEDE, C., ORLANDO, S.M., IACOBELLI, S., FERRARA, F., FAZI, P., CICONI, L., DI BONA, E., SPECCHIA, G., SICA, S., DIVONA, M., LEVIS, A., FIEDLER, W., CERQUI, E., BRECCIA, M., FIORITONI, G., SALIH, H.R., CAZZOLA, M., *et al.* (2013) Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 111–121.

LO-COCO, F., DI DONATO, L., GIMEMA, SCHLENK, R.F. German–Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and Study Alliance Leukemia (2016) Targeted Therapy Alone for Acute Promyelocytic Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 1197–1198.

LO-COCO, F., DIVERIO, D., AVVISATI, G., PETTI, M.C., MELONI, G., POGLIANI, E.M., BIONDI, A., ROSSI, G., CARLO-STELLA, C., SELLERI, C., MARTINO, B., SPECCHIA, G. & MANDELLI, F. (1999) Therapy of molecular relapse in acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **94**, 2225–2229.

LO-COCO, F., DIVERIO, D., PANDOLFI, P.P., BIONDI, A., ROSSI, V., AVVISATI, G., RAMBALDI, A., ARCESE, W., PETTI, M.C. & MELONI, G. (1992) Molecular evaluation of residual disease as a predictor of relapse in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet*, **340**, 1437–1438.

LONGO, L., PANDOLFI, P.P., BIONDI, A., RAMBALDI, A., MENCARELLI, A., LO-COCO, F., DIVERIO, D., PEGORARO, L., AVANZI, G. & TABILIO, A. (1990) Rearrangements and aberrant expression of the retinoic acid receptor alpha gene in acute promyelocytic leukemias. *The Journal of Experimental Medicine*, **172**, 1571–1575.

MANDELLI, F., DIVERIO, D., AVVISATI, G., LUCIANO, A., BARBUI, T., BERNASCONI, C., BROCCIA, G., CERRI, R., FALDA, M., FIORITONI, G., LEONI, F., LISO, V., PETTI, M.C., RODEGHERO, F., SAGLIO, G., VEGNA, M.L., VISANI, G., JEHN, U., WILLEMZE, R., MUUS, P., *et al.* (1997) Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubi-

cin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*, **90**, 1014–1021.

MARTÍNEZ-CUADRÓN, D., MONTESINOS, P., VELLENGA, E., BERNAL, T., SALAMERO, O., HOLOWIECKA, A., BRUNET, S., GIL, C., BENAVENTE, C., RIBERA, J.M., PÉREZ-ENCINAS, M., LA SERNA, DE, J., ESTEVE, J., RUBIO, V., GONZÁLEZ-CAMPOS, J., ESCODA, L., AMUTIO, M.E., ARNAN, M., ARIAS, J., NEGRI, S., *et al.* (2017) Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy. *Leukemia*, **94**, 3015.

MARTY, M., GANEM, G., FISCHER, J., FLANDRIN, G., BERGER, R., SCHAISON, G., DEGOS, L. & BOIRON, M. (1984) [Acute promyelocytic leukemia: retrospective study of 119 patients treated with daunorubicin]. *Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, **26**, 371–378.

MATHEWS, V., GEORGE, B., LAKSHMI, K.M., VISWABANDYA, A., BAJEL, A., BALASUBRAMANIAN, P., SHAJI, R.V., SRIVASTAVA, V.M., SRIVASTAVA, A. & CHANDY, M. (2006) Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood*, **107**, 2627–2632.

MATSUSHITA, T., WATANABE, J., HONDA, G., MIMURO, J., TAKAHASHI, H., TSUJI, H., EGUCHI, Y., KITAJIMA, I. & SAKATA, Y. (2014) Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. *Thrombosis Research*, **133**, 772–781.

MATTEI, M.G., PETKOVICH, M., MATTEI, J.F., BRAND, N. & CHAMBON, P. (1988) Mapping of the human retinoic acid receptor to the q21 band of chromosome 17. *Human Genetics*, **80**, 186–188.

MENELL, J.S., CESARMAN, G.M., JACOVINA, A.T., McLAUGHLIN, M.A., LEV, E.A. & HAJJAR, K.A. (1999) Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 994–1004.

MUINDI, J., FRANKEL, S.R., MILLER, W.H., JAKUBOWSKI, A., SCHEINBERG, D.A., YOUNG, C.W., DMITROVSKY, E. & WARRELL, R.P. (1992) 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*, **79**, 299–303.

NAGY, L., KAO, H.Y., CHAKRAVARTI, D., LIN, R.J., HASSIG, C.A., AYER, D.E., SCHREIBER, S.L. & EVANS, R.M. (1997) Nuclear receptor repression mediated by a complex containing SMRT, mSin3A, and histone deacetylase. *Cell*, **89**, 373–380.

NILSSON, B. (1984) Probable in vivo induction of differentiation by retinoic acid of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **57**, 365–371.

NIU, C., YAN, H., YU, T., SUN, H.P., LIU, J.X., LI, X.S., WU, W., ZHANG, F.Q., CHEN, Y., ZHOU, L., LI, J.M., ZENG, X.Y., YANG, R.R., YUAN, M.M., REN, M.Y., GU, F.Y., CAO, Q., GU, B.W., SU, X.Y., CHEN, G.Q., *et al.* (1999) Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood*, **94**, 3315–3324.

PAPPENHEIM, A. (1917) Über die Wandlung des Lymphoïdozyten Begriffs und der Blatsmamm Zellen. *Folia Haematologica*, **21**, 249–262.

PETTI, M.C., AVVISATI, G., AMADORI, S., BACCARANI, M., GUARINI, A.R., PAPA, G., ROSTI, G.A., TURA, S. & MANDELLI, F. (1987) Acute promyelocytic leukemia: clinical aspects and results of treatment in 62 patients. *Haematologica*, **72**, 151–155.

PIAZZA, F., GURRIERI, C. & PANDOLFI, P.P. (2001) The theory of APL. *Oncogene*, **20**, 7216–7222.

PIERCE, G.B. & VERNEY, E.L. (1961) An in vitro and in vivo study of differentiation in teratocarcinomas. *Cancer*, **14**, 1017–1029.

PITTALUGA, G. (1940) Sur les caractères cytologiques du 'promyélocyte' et sur le hiatus leucémique. *Sang*, **14**, 325–341.

PLATZBECKER, U., AVVISATI, G., CICONI, L., THIEDE, C., PAOLONI, F., VIGNETTI, M., FERRARA, F., DIVONA, M., ALBANO, F., EFFICACE, F., FAZI, P., SBORGIA, M., DI BONA, E., BRECCIA, M., BORLENGHI, E., CAIROLI, R., RAMBALDI, A., MELILLO, L., LA NASA, G., FIEDLER, W., *et al.* (2016) Improved Outcomes With Retinoic Acid and Arsenic Trioxide Compared With Retinoic Acid and Chemotherapy in Non-High-Risk Acute Promyelocytic Leukemia: Final Results of the Randomized Italian-German APL0406 Trial. *Journal of Clinical Oncology*.

REDNER, R.L., RUSH, E.A., FAAS, S., RUDERT, W.A. & COREY, S.J. (1996) The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. *Blood*, **87**, 882–886.

RODEGHIERO, F., AVVISATI, G., CASTAMAN, G., BARBUI, T. & MANDELLI, F. (1990) Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood*, **75**, 2112–2117.

ROWLEY, J.D., GOLOMB, H.M. & DOUGHERTY, C. (1977a) 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet*, **1**, 549–550.

ROWLEY, J.D., GOLOMB, H.M., VARDIMAN, J., FUKUHARA, S., DOUGHERTY, C. & POTTER, D. (1977b) Further evidence for a non-random chromosomal abnormality in acute promyelocytic leukemia. *International Journal of Cancer*, **20**, 869–872.

RUGGERO, D., BACCARANI, M., GUARINI, A., GUGLIOTTA, L., GOBBI, M., RICCI, P., ZACCARIA, A., LAURIA, F., TOMASINI, I., FIACCHINI, M., SANTUCCI, M.A. & TURA, S.

(1977) Acute promyelocytic leukemia: results of therapy and analysis of 13 cases. *Acta Haematologica*, **58**, 108–119.

SACHS, L. (1978) Control of normal cell differentiation and the phenotypic reversion of malignancy in myeloid leukaemia. *Nature*, **274**, 535–539.

SAITO, H., MARUYAMA, I., SHIMAZAKI, S., YAMAMOTO, Y., AIKAWA, N., OHNO, R., HIRAYAMA, A., MATSUDA, T., ASAKURA, H., NAKASHIMA, M. & AOKI, N. (2007) Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **5**, 31–41.

SANTAMARÍA, C., CHILLÓN, M.C., FERNÁNDEZ, C., MARTÍN-JIMÉNEZ, P., BALANZATEGUI, A., GARCÍA-SANZ, R., SAN MIGUEL, J.F. & GONZÁLEZ, M.-G. (2007) Using quantification of the PML-RARalpha transcript to stratify the risk of relapse in patients with acute promyelocytic leukemia. *Haematologica*, **92**, 315–322.

SANZ, M.A. & MONTESINOS, P. (2014) How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **123**, 2777–2782.

SANZ, M.A., GRIMWADE, D., TALLMAN, M.S., LÖWENBERG, B., FENAUX, P., ESTEY, E.H., NAOE, T., LENGFELDER, E., BÜCHNER, T., DÖHNER, H., BURNETT, A.K. & LO-COCO, F. (2009) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, **113**, 1875–1891.

SANZ, M.A., JARQUE, I., MARTÍN, G., LORENZO, I., MARTÍNEZ, J., RAFECAS, J., PASTOR, E., SAYAS, M.J., SANZ, G. & GOMIS, F. (1988) Acute promyelocytic leukemia. Therapy results and prognostic factors. *Cancer*, **61**, 7–13.

SANZ, M.A., LO-COCO, F., MARTÍN, G., AVVISATI, G., RAYON, C., BARBUI, T., DÍAZ-MEDIAVILLA, J., FIORITONI, G., GONZÁLEZ, J.D., LISO, V., ESTEVE, J., FERRARA, F., BOLUFER, P., BERNASCONI, C., GONZÁLEZ, M., RODEGHIERO, F., COLOMER, D., PETTI, M.C.,

RIBERA, J.M. & MANDELLI, F. (2000) Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*, **96**, 1247–1253.

SANZ, M.A., MARTÍN, G., GONZÁLEZ, M., LEÓN, A., RAYÓN, C., RIVAS, C., COLOMER, D., AMUTIO, E., CAPOTE, F.J., MILONE, G.A., LA SERNA, DE, J., ROMAN, J., BARRAGÁN, E., BERGUA, J., ESCODA, L., PARODY, R., NEGRI, S., CALASANZ, M.J., BOLUFER, P. Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas (2004a) Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*, **103**, 1237–1243.

SANZ, M.A., MARTÍN, G., RAYON, C., ESTEVE, J., GONZÁLEZ, M., DÍAZ-MEDIIVILLA, J., BOLUFER, P., BARRAGÁN, E., TEROL, M.J., GONZÁLEZ, J.D., COLOMER, D., CHILLÓN, C., RIVAS, C., GÓMEZ, T., RIBERA, J.M., BORNSTEIN, R., ROMÁN, J., CALASANZ, M.J., ARIAS, J., ALVAREZ, C., *et al.* (1999) A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*, **94**, 3015–3021.

SANZ, M.A., MONTESINOS, P., RAYÓN, C., HOLOWIECKA, A., LA SERNA, DE, J., MILONE, G., DE LISA, E., BRUNET, S., RUBIO, V., RIBERA, J.M., RIVAS, C., KRSNIK, I., BERGUA, J., GONZÁLEZ, J., DÍAZ-MEDIIVILLA, J., ROJAS, R., MANSO, F., OSSENKOPPELE, G., GONZÁLEZ, J.D., LÖWENBERG, B., *et al.* (2010) Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood*, **115**, 5137–5146.

SANZ, M.A., VELLENGA, E., RAYÓN, C., DÍAZ-MEDIIVILLA, J., RIVAS, C., AMUTIO, E., ARIAS, J., DEBÉN, G., NOVO, A., BERGUA, J., LA SERNA, DE, J., BUENO, J., NEGRI, S., BELTRÁN DE HEREDIA, J.M. & MARTÍN, G. (2004b) All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **104**, 3490–3493.

SCHUBERT, D., HUMPHREYS, S., JACOB, F. & DE VITRY, F. (1971) Induced differentiation of a neuroblastoma. *Developmental Biology*, **25**, 514–546.

SHEN, Z.-X., SHI, Z.-Z., FANG, J., GU, B.-W., LI, J.-M., ZHU, Y.-M., SHI, J.-Y., ZHENG, P.-Z., YAN, H., LIU, Y.-F., CHEN, Y., SHEN, Y., WU, W., TANG, W., WAXMAN, S., DE THÉ, H., WANG, Z.-Y., CHEN, S.-J. & CHEN, Z. (2004) All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 5328–5335.

SHEN, Z.X., CHEN, G.Q., NI, J.H., LI, X.S., XIONG, S.M., QIU, Q.Y., ZHU, J., TANG, W., SUN, G.L., YANG, K.Q., CHEN, Y., ZHOU, L., FANG, Z.W., WANG, Y.T., MA, J., ZHANG, P., ZHANG, T.D., CHEN, S.J., CHEN, Z. & WANG, Z.Y. (1997) Use of arsenic trioxide (As2O3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*, **89**, 3354–3360.

SHINDO, M., IKUTA, K., ADDO, L., ITO, S., FUJIYA, M., TORIMOTO, Y. & KOHGO, Y. (2012) Successful Control of Disseminated Intravascular Coagulation by Recombinant Thrombomodulin during Arsenic Trioxide Treatment in Relapsed Patient with Acute Promyelocytic Leukemia. *Case Reports in Hematology*, **2012**, 908196.

SOIGNET, S.L., MASLAK, P., WANG, Z.G., JHANWAR, S., CALLEJA, E., DARDASHTI, L.J., CORSO, D., DEBLASIO, A., GABRILOVE, J., SCHEINBERG, D.A., PANDOLFI, P.P. & WARRELL, R.P. (1998) Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *The New England Journal of Medicine*, **339**, 1341–1348.

SUN, G., OUYANG, R., CHEN, S., JUANG, G. & ZHANG, T. (1994) Follow up of 481 patients with APL after CR using ATRA. *Chinese Journal of Hematology*, **15**, 411.

SUN, H., MA, L., HU, X. & ZHANG, T. (1992) Treatment of acute promyelocytic leukemia by Ailing-1 therapy with use of syndrome differentiation of

traditional Chinese medicine. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, **12**, 170–171.

TALLMAN, M.S., ANDERSEN, J.W., SCHIFFER, C.A., APPELBAUM, F.R., FEUSNER, J.H., OGDEN, A., SHEPHERD, L., WILLMAN, C., BLOOMFIELD, C.D., ROWE, J.M. & WIERNIK, P.H. (1997) All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **337**, 1021–1028.

TEERENHOVI, L., BORGSTRÖM, G.H., MITELMAN, F., BRANDT, L., VUOPIO, P., TIMONEN, T., ALMQVIST, A. & LA CHAPELLE, DE, A. (1978) Uneven geographical distribution of 15;17-translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet*, **2**, 797.

THOMAS, X., ARCHIMBAUD, E., TREILLE-RITOUET, D. & FIERE, D. (1991) Prognostic Factors in Acute Promyelocytic Leukemia: A Retrospective Study of 67 Cases. *Leukemia & Lymphoma*, **4**, 249–256.

WANG, Z.-Y. & CHEN, Z. (2008) Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*, **111**, 2505–2515.

WANG, Z.Y., SUN, G.L., LU, J.X., GU, L.J., HUANG, M.E. & CHEN, S.R. (1990) Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid in China. *Nouvelle Revue Française d'Hématologie*, **32**, 34–36.

WARRELL, R.P., FRANKEL, S.R., MILLER, W.H., SCHEINBERG, D.A., ITRI, L.M., HITTELMAN, W.N., VYAS, R., ANDREEFF, M., TAFURI, A. & JAKUBOWSKI, A. (1991) Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (all-trans-retinoic acid). *The New England Journal of Medicine*, **324**, 1385–1393.

WARRELL, R.P., MASLAK, P., EARDLEY, A., HELLER, G., MILLER, W.H. & FRANKEL, S.R. (1994a) Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: an update of the New York experience. *Leukemia*, **8 Suppl 2**, S33–7.

WARRELL, R.P., MASLAK, P., EARDLEY, A., HELLER, G., MILLER, W.H. & FRANKEL, S.R. (1994b) Treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid: an update of the New York experience. *Leukemia*, **8**, 929–933.

WELLS, R.A., CATZAVELOS, C. & KAMEL-REID, S. (1997) Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nature Genetics*, **17**, 109–113.

WIERNIK, P.H. (1990) Acute promyelocytic leukemia: another pseudoleukemia? *Blood*, **76**, 1675–1677.

WILEY, J.S. & FIRKIN, F.C. (1995) Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. Australian Leukaemia Study Group. *Leukemia*, **9**, 774–778.

WILLEMZE, R., SUCIU, S., MANDELLI, F., DE WITTE, T., CADIOU, M., CASTOLDI, G.L., LISO, V., DARDENNE, M., SOLBU, G. & ZITTOUN, R. (1994) Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia. The EORTC-LCG experience. EORTC Leukemia Cooperative Group. *Leukemia*, **8 Suppl 2**, S48–55.

WON, D., SHIN, S.Y., PARK, C.-J., JANG, S., CHI, H.-S., LEE, K.-H., LEE, J.-O. & SEO, E.-J. (2013) OBFC2A/RARA: a novel fusion gene in variant acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **121**, 1432–1435.

YAMAMOTO, Y., TSUZUKI, S., TSUZUKI, M., HANDA, K., INAGUMA, Y. & EMI, N. (2010) BCOR as a novel fusion partner of retinoic acid receptor alpha in a t(X;17)(p11;q12) variant of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, **116**, 4274–4283.

YANADA, M., MATSUSHITA, T., ASOU, N., KISHIMOTO, Y., TSUZUKI, M., MAEDA, Y., HORIKAWA, K., OKADA, M., OHTAKE, S., YAGASAKI, F., MATSUMOTO, T., KIMURA, Y., SHINAGAWA, K., IWANAGA, M., MIYAZAKI, Y., OHNO, R. & NAOE, T. (2007) Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *European Journal of Haematology*, **78**, 213–219.

YIN, C.C., JAIN, N., MEHROTRA, M., ZHAGN, J., PROTOPOPOV, A., ZUO, Z., PEMMARAJU, N., DINARDO, C., HIRSCH-GINSBERG, C., WANG, S.A., MEDEIROS, L.J., CHIN, L., PATEL, K.P., RAVANDI, F., FUTREAL, A. & BUESO-RAMOS, C.E. (2015) Identification of a novel fusion gene, IRF2BP2-RARA, in acute promyelocytic leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **13**, 19–22.

ZHANG, P. (1999) The use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **13**, 195–200.

ZHANG, P., WANG, S. & HU, L. (1977) Arsenic trioxide treated 72 cases of acute promyelocytic leukemia. *Chinese Journal of Hematology*, **17**, 58–60.

ZHANG, T.-D., CHEN, G.-Q., WANG, Z.-G., WANG, Z.-Y., CHEN, S.-J. & CHEN, Z. (2001) Arsenic trioxide, a therapeutic agent for APL. *Oncogene*, **20**, 7146–7153.

ZHU, J., GUO, W.M., YAO, Y.Y., ZHAO, W.L., PAN, L., CAI, X., JU, B., SUN, G.L., WANG, H.L., CHEN, S.J., CHEN, G.Q., CAEN, J., CHEN, Z. & WANG, Z.Y. (1999) Tissue factors on acute promyelocytic leukemia and endothelial cells are differently regulated by retinoic acid, arsenic trioxide and chemotherapeutic agents. *Leukemia*, **13**, 1062–1070.

ZHU, J., KOKEN, M.H., QUIGNON, F., CHELBI-ALIX, M.K., DEGOS, L., WANG, Z.Y., CHEN, Z. & DE THÉ, H. (1997) Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies: implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**, 3978–3983.

ZVER, S., ANDOLJSEK, D. & CERNELEC, P. (2004) Effective treatment of life-threatening bleeding with recombinant activated factor VII in a patient with acute promyelocytic leukaemia. *European Journal of Haematology*, **72**, 455–456.

Anexo 1

Publicaciones del autor sobre la leucemia promielocítica aguda

JARQUE I, **SANZ MA**, MARTÍN-ARAGONÉS G, MARTÍNEZ J, RAFECAS FJ, SANZ GF, LORENZO JI, SAYAS MJ, GOMIS F, MARTY ML. Leucemia promielocítica aguda. Análisis y resultados del tratamiento con daunorrubicina en 29 casos. *Sangre* 1986; 31:411-424.

SANZ MA, JARQUE I, MARTÍN G, LORENZO JI, MARTÍNEZ J, RAFECAS J, PASTOR E, SAYAS MJ, SANZ G, GOMIS F. Acute promyelocytic leukemia (APL): Results of therapy and prognostic factors. *Cancer* 1988; 61:7-13.

JARQUE I, **SANZ MA**, MARTÍN-ARAGONÉS G, SANZ G, RAFECAS FJ, LORENZO JI, MARTÍNEZ J, PASTOR E, GOMIS F, MARTY ML. Leucemia promielocítica aguda microgranular (M3 variante). Estudio de 14 pacientes. *Sangre* 1988; 33:102-107.

SANZ GF, SEMPERE A, JARQUE I, GOMIS F, PEREZ SIRVENT ML, RAFECAS FJ, MARTÍNEZ JA, MARTÍN-ARAGONÉS G, **SANZ MA**. Acute promyelocytic leukaemia. Relationship of cytochemical pattern with clinical, morphologic and immunological characteristics and outcome. *Leukemia Lymphoma* 1990; 2:85-92.

Detourmignies L, Castaigne S, Stoppa AM, Harousseau JL, Sadoun A, Janvier M, Demory JL, **Sanz MA**, Berger R, Bauters F, Chomienne C, Fenaux P. Therapy-related acute promyelocytic leukemia: A report on 16 cases. *J Clin Oncol* 1992; 10:1430-1435.

FENAUX P, LE DELEY MC, CASTAIGNE S, ARCHIMBAUD E, CHOMIENNE C, LINK H, GUERCI A, DUARTE M, DANIEL MT, BOWEN D, HUEBNER G, BAUTERS F, FEGUEUX N, FEY M, **SANZ MA**, LOWENBERG B, MALOISEL F, AUZANNEAU G, SADOUN A, GARDIN C, BASTION Y, GANSER A, JACKY E, DOMBRET H, CHASTANG C, DEGOS L, AND THE EUROPEAN ALP GROUP. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *Blood* 1993; 82:3241-3249.

SANZ MA, BONANAD S, JARQUE I, MARTÍN G, DE LA RUBIA J, MARTÍNEZ JA, SANZ GF. Patología del promielocito: La leucemia promielocítica aguda. *Sangre* 1994; 39 (Supl 1):273-276.

FENAUX P, WATTEL E, ARCHIMBAUD E, **SANZ MA**, HECQUET B, FEGUEUX N, GUERCI A, LINK H, FEY M, CASTAIGNE S, DEGOS L, AND THE FRENCH APL GROUP. Prolonged follow-up confirms that all-trans retinoic acid followed by chemotherapy reduces the risk of relapse in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1994; 84:666-667.

FENAUX P, CHASTANG C, CHOMIENNE C, CASTAIGNE S, **SANZ MA**, LINK H, LÖWEMBERG B, FEY M, ARCHIMBAUD E, DEGOS L AND THE EUROPEAN APL GROUP. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) by all transretinoic acid (ATRA) combined with chemotherapy: The European experience. *Leukemia Lymphoma* 1995; 16:431-437.

BARRAGÁN E, BONANAD S, LÓPEZ JA, MARTÍN G, MARTÍNEZ JA, SANZ GF, GÓMIS F, PÉREZ-SIRVENT ML, SENENT L, LARREA L, BOLUFER P, **SANZ MA**. Detección del reordenamiento PML/RARA en la leucemia promielocítica aguda mediante un método de PCR reversa. *Sangre* 1996; 41:189-194.

SANZ MA, MARTÍN G, DÍAZ-MEDIAVILLA J. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *New Engl J Med* 1998; 338:393.

SANZ MA, DE LA RUBIA, BONANAD S, BARRAGÁN E, SEMPERE A, MARTÍN G, MARTÍNEZ JA, JIMÉNEZ C, CERVERA J, BOLUFER P, SANZ GF. Prolonged molecular remission after PML/RARa-positive autologous peripheral blood stem cell transplantation in acute promyelocytic leukemia: is relevant pretransplant minimal residual disease in the graft?. *Leukemia* 1998; 12:992-995.

DE BOTTON S, DOMBRET H, **SANZ M**, SAN MIGUEL J, CAILLOT D, ZITTOUN R, GARDEMBAS M, STAMATOULAS A, CONDE E, GUERCI A, GARDIN C, GEISER K, CONY D, REMAN O, DE LA SERNA J, LEFRERE F, CHOMIENNE C, CHASTANG C, DEGOS L, FENAUX P, AND THE EUROPEAN ALP GROUP. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-

retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 92:2712-2718.

BOLUFER P, BARRAGÁN E, **SANZ MA**, MARTÍN G, BORNSTEIN R, COLOMER D, DELGADO MD, GONZÁLEZ M, MARUGAN I, ROMÁN J, GÓMEZ MT, ANGUITA E, DIVERIO D, CHOMIENNE CH, BRIZ M. Preliminary experience in external quality control of RT-PCR PML-RARa detection in promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1998; 12:2024-2028.

FENAU P, CHASTANG C, CHEVRET S, **SANZ M**, DOMBRET H, ARCHIMBAUD E, FEY M, RAYON C, HUGUET C, SOTTO JJ, GARDIN C, TRAVADE P, SOLARY E, FEGUEUX N, BORDESSOULE D, SAN MIGUEL J, LINK H, DESABLENS B, STAMATOULLAS A, DECONINCK E, MALOISE, CASTAIGNE S, PREUDHOMME. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:1192-1200.

SANZ MA, MARTÍN G. Biología y terapéutica de la leucemia promielocítica aguda. *Hematología* 1999; 3:87-91.

SANZ MA, MARTÍN G, RAYÓN C, ESTEVE J, GONZÁLEZ M, DÍAZ-MEDIAVILLA J, BOLUFER P, BARRAGÁN E, TEROL MJ, GONZÁLEZ JD, COLOMER D, CHILLÓN C, RIVAS C, GÓMEZ T, RIBERA JM, BORNSTEIN R, ROMÁN J, CALASANZ MJ, ARIAS J, ÁLVAREZ C, RAMOS F, DEBÉN G. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARa-positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94:3015-3021.

BOLUFER P, BARRAGÁN E, **SANZ MA**, MARTÍN G, LERMA E, AFÁN DE RIBERA E. Monitorización de la enfermedad mínima residual mediante detección conjunta de los reordenamientos PML/RARa y RARa/PML en la leucemia promielocítica aguda. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:281-285.

SANZ MA, MARTÍN G. Leucemia promielocítica aguda. Progresos diagnósticos y terapéuticos. *Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 2000; 3:165-174.

SANZ MA, LARREA L, SANZ GF, MARTÍN G, SEMPERE A, GOMIS F, MARTÍNEZ JA, REGADERA A, SAAVEDRA S, JARQUE I, JIMÉNEZ C, CERVERA J, DE LA RUBIA J. Cutaneous promyelocytic sarcoma at sites of vascular access and marrow aspiration. a characteristic localisation of chloromas in acute promyelocytic leukemia?. *Haematologica* 2000; 85:758-762.

SANZ MA, LO COCO F, MARTÍN G, AVVISATI G, RAYÓN C, BARBUI T, DÍAZ-MEDIAVILLA J, FIORITONI G, GONZÁLEZ JD, LISO V, ESTEVE J, FERRARA F, BOLUFER P, BERNASCONI C, GONZALEZ M, RODEGHIERO F, COLOMER D, PETTI MC, RIBERA JM, MANDELLI F. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96:1247-1253.

SANZ MA, MARTÍNEZ JA, BARRAGÁN E, MARTÍN G, LO COCO F. All-trans retinoic acid and low dose chemotherapy for acute promyelocytic leukaemia. *Brit J Haematol* 2000; 109:896-897.

FENAUX P, CHEVRET S, GUERCI A, FEGUEUX N, DOMBRET H, THOMAS X, **SANZ M**, LINK H, MALOISEL F, GARDIN C, BORDESSOULE D, STOPPA AM, SADOUN A, MUUS P, WANDT H, MINEUR P, WHITTAKER JA, FEY M, DANIEL MT, CASTAIGNE S, DEGOS L for the European APL group. Long-term follow-up confirms the benefit of all trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2000; 14:1371-1377.

DE BOTTON S, CHEVRET S, **SANZ M**, DOMBRET H, THOMAS X, GUERCI A, FEY M, RAYON C, HUGUET F, SOTTO JJ, GARDIN C, CONY MAKHOUL P, TRAVADE P, SOLARY E, FEGUEUX N, BORDESSOULE D, SAN MIGUEL J, LINK H, DESABLENS B, STAMATOULLAS A, DECONINCK E, GEISER K, HESS U, MALOISEL F, CASTAIGNE S, PREUDHOMME C, CHOMIENNE CH, DEGOS L, FENAUX P. Additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) do not confer poor prognosis: results of APL 93 trial. *Brit J Haematol* 2000; 111:801-806.

GONZÁLEZ M, BARRAGÁN E, BOLUFER P, CHILLÓN C, COLOMER D, BORSTEIN R, CALASANZ MJ, GÓMEZ-CASARES MT, VILLEGAS A, MARUGÁN I, ROMÁN J, MARTÍN G, RAYÓN C, DEBÉN G, TORMO M, DÍAZ-MEDIAVILLA J, ESTEVE J, GONZÁLEZ-SAN MIGUEL J, RIVAS

C, PÉREZ-EQUIZA K, GARCÍA-SANZ R, CAPOTE FJ, RIBERA JM, ARIAS J, LEÓN A, **SANZ MA**. Pretreatment characteristics and clinical outcome of acute promyelocytic leukaemia patients according to the PML-RARA isoforms: a study of the PETHEMA Group. *Brit J Haematol* 2001; 114:99-103.

HERNÁNDEZ JM, MARTÍN G, GUTIÉRREZ NC, CERVERA J, FERRO MT, CALASANZ MJ, MARTÍNEZ-CLIMENT JA, LUÑO E, TORMO M, RAYÓN C, DÍAZ-MEDIAVILLA J, GONZÁLEZ M, GONZÁLEZ SAN MIGUEL JD, PÉREZ-EQUIZA K, RIVAS C, ESTEVE J, ÁLVAREZ MC, ODRIÓZOLA J, RIBERA JM, **SANZ MA**. Additional cytogenetic changes do not influence the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with an ATRA plus anthracyclin based protocol. A report of the Spanish group PETHEMA. *Haematologica* 2001; 86:807-813.

SANZ MA, MARTÍN G, RAYÓN C, DEBÉN G, TORMO M, DÍAZ-MEDIAVILLA J, ESTEVE J, GONZÁLEZ-SAN MIGUEL JD FOR THE SPANISH PETHEMA COOPERATIVE GROUP. Uncertain role of increased intensity chemotherapy with high dose cytarabine in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 2001; 15:1999-2002.

BARRAGÁN E, BOLUFER P, MARTÍN G, CERVERA J, MORENO I, CAPOTE FJ, ROSIQUE P, **SANZ MA**. Identification of two atypical PML-RARalpha transcripts in two patients with acute promyelocytic leukemia. *Leukemia Res* 2002; 26:439-442.

SANZ MA, MARTÍN G. Hacia la curación de la leucemia promielocítica aguda. *Hematol Citocinas Inmunoter Ter Cel* 2002; 5:115-120.

DE BOTTON S, CHEVRET S, **SANZ M**, SAN MIGUEL J, CAILLOT D, VEKHOV A, DOMBRET H, GARDIN C, CONY MAKHOUL P, REMAN O, COITEUX V, GARDEMBAS M, STAMATOULLAS A, CONDE E, GUERCI A, DE LA SERNA J, LEFRERE F, CHOMIENNE C, DEGOS L, FENAU P, FEY M. Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with low white blood cell counts: results from APL 93 trial. *Leukemia* 2003; 17:339-342.

SANZ MA. Adding arabinosylcytosine to idarubicin induction therapy may not improve survival for people with newly diagnosed acute promyelocytic leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:143-146.

BEAUMONT M, **SANZ M**, CARLI PM, MALOISEL F, THOMAS X, DETOURMIGNIES L, GUERCI A, GRATECOS N, RAYON C, SAN MIGUEL J, ODRIOZOLA J, CAHN JY, HUGUET F, VEKHOFF A, STAMATOULAS A, DOMBRET H, CAPOTE F, ESTEVE J, STOPPA AM, FENAUX P. Therapy related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21:2123-2137.

SANZ MA, MARTÍN G, LO COCO F. Choice of chemotherapy in induction, consolidation and maintenance in acute promyelocytic leukemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16:433-451.

LOBE I, RIGAL-HUGUET F, VEKHOFF A, DESABLENS B, BORDESSOULE D, MOUNIER C, FERRANT A, **SANZ M**, FEY M, CHOMIENNE C, CHEVRET S, DEGOS L, FENAUX P. Myelodysplastic syndrome after acute promyelocytic leukemia: the European APL group experience. *Leukemia* 2003; 17:1600-1604.

SANZ MA, MARTÍN G, GONZÁLEZ M, LEÓN A, RAYÓN C, RIVAS C, COLOMER D, AMUTIO E, CAPOTE FJ, MILONE GA, DE LA SERNA J, ROMÁN J, BARRAGÁN E, BERGUA J, ESCODA L, PARODY R, NEGRI S, CALASANZ MJ, BOLUFER P. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2004; 103:1237-1243.

DE BOTTON S, COITEUX V, CHEVRET S, RAYON C, VILMER E, **SANZ M**, DE LA SERNA J, PHILIPPE N, BARUCHEL A, LEVERGER G, ROBERT A, SAN MIGUEL J, CONDE E, SOTTO JJ, BORDESSOULE D, FEGUEUX N, FEY M, PARRY A, CHOMIENNE C, DEGOS L, FENAUX P. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:1404-1412.

BOLUFER P, COLOMER D, GOMEZ MT, MARTÍNEZ J, GONZALEZ SM, GONZALEZ M, NOMDEDEU J, BELLOSILLO B, BARRAGA E, LO COCO F, DIVERIO D, HERMOSIN L, GARCÍA-MARCO J, DE JUAN MD, BARROS F, ROMERO R, **SANZ MA**. Quantitative assessment

of PML-RARa and BCR-ABL by two real-time PCR instruments: Multiinstitutional laboratory trial. *Clin Chem* 2004; 50:1088-1091.

SANZ MA, VELLENGA E, RAYÓN C, DÍAZ-MEDIAVILLA J, RIVAS C, AMUTIO E, ARIAS J, DEBÉN G, NOVO A, BERGUA J, DE LA SERNA J, BUENO J, NEGRI S, BELTRÁN DE HEREDIA JM, MARTÍN G. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2004; 104:3490-3493.

GOMIS F, SANZ J, SEMPERE A, PLUMÉ G, SENENT ML, PÉREZ ML, CERVERA J, MOSCARDÓ F, BOLUFER P, BARRAGÁN E, MARTÍN G, **SANZ MA**. Immunofluorescent analysis with the anti-PML monoclonal antibody (PG-M3) for the rapid and accurate genetic diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2004; 83:687-690.

DE BOTTON S, FAWAZ A, CHEVRET S, DOMBRET H, THOMAS X, **SANZ M**, GUERCI A, SAN MIGUEL J, DE LA SERNA J, STOPPA AM, REMAN O, STAMATOULAS A, FEY M, CAHN JY, SOTTO JJ, BOURHIS JH, PARRY A, CHOMIENNE C, DEGOS L, FENAUX P. Autologous and allogeneic atem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans retinoic acid: A retrospective analysis of the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:120-126.

SANZ MA, TALLMAN MS, LO-COCO F. Tricks of the trade for the appropriate management of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005; 105:3019-3025.

AMADORI S, FENAUX P, LUDWIG H, O'DWYER M, **SANZ M**. Use of arsenic trioxide in haematological malignancies: insight into the clinical development of a novel agent. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:403-411.

SANZ MA, LO-COCO F. Standard practice and controversial issues in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2005; 90:840-845.

SANZ MA, VELLENGA E, DE LA SERNA J, MARTÍN G. High antileukemic efficacy, excellent tolerance and high degree of compliance using all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. *Am J Oncol Rev* 2005; 4:333-343.

SANZ MA, FENAUX P, LO-COCO F. Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. *Haematologica* 2005; 90:1231-1235.

ADES L, CHEVRET S, DE BOTTON S, THOMAS X, DOMBRET H, BEVE B, **SANZ M**, GUERCI A, SAN MIGUEL J, DE LA SERNA J, GARO C, STOPPA AM, REMAN O, STAMATOULAS A, FEY M, CAHN JY, SOTTO JJ, BOURHIS JH, PARRY A, CHOMIENNE C, DEGOS L, FENAUX F. Outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all trans retinoic acid and chemotherapy in elderly patients: the European group experience. *Leukemia* 2005; 19:230-233.

CALLENS C, CHEVRET S, CAYUELA JM, CASSINAT B, RAFFOUX E, DE BOTTON S, THOMAS X, GUERCI A, FEGUEUX N, PIGNEUX A, STOPPA AM, LAMY T, RIGAL-HUGUET F, VEKHOFF A, MEYER-MONARD S, FERRAND A, **SANZ M**, CHOMIENNE C, FENAUX P, DOMBRET H. 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; 19:1153-1160.

ORTEGA JJ, MADERO L, MARTÍN L, VERDEGUER A, GARCÍA P, PARODY R, FUSTER J, MOLINES A, NOVO A, DEBÉN G, RODRÍGUEZ A, CONDE E, DE LA SERNA J, ALLEGUE MJ, CAPOTE FJ, GONZÁLEZ JD, BOLUFER P, GONZÁLEZ M, **SANZ MA**. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: A multicenter study by the PETHEMA group. *J Clin Oncol* 2005; 23:7632-7640.

SANZ MA, TALLMAN MS, LO-COCO F. Practice points, consensus, and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Oncologist* 2005; 10:806-814.

DE BOTTON S, **SANZ MA**,* CHEVRET S, DOMBRET H, MARTIN G, THOMAS X, MEDIAVILLA JD, RECHER C, ADES L, QUESNEL B, BRAULT P, FEY M, WANDT H, MACHOVER D, GUERCI A, MALOISEL F, STOPPA AM, RAYON C, RIBERA JM, CHOMIENNE C, DEGOS L, FENAUX P. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia* 2006; 20:35-41.
(* equally contributors)

KELAIDI C, ADES L, CHEVRET S, **SANZ M**, GUERCI A, THOMAS X, DE BOTTON S, RAFFOUX E, RAYON C, FEGUEUX N, BORDESSOULE D, RIGAL-HUGUET F, LINK H, STOPPA A, VEKHOFF A, MEYER-MONARD S, CASTAIGNE S, DOMBRET H, DEGOS L, FENAUX P. Late first relapses in APL treated with all-trans-retinoic acid- and anthracycline- based chemotherapy: the European APL group experience (APL 91 and APL 93 trials). *Leukemia* 2006; 20:905-907.

SANZ MA, LO-COCO F. Arsenic trioxide. Its use in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Am J Cancer* 2006; 5:183-191.

GARCÍA-CASADO Z, CERVERA J, VALENCIA A, PAJUELO JC, MENA-DURAN AV, BARRAGÁN E, BOLUFER P, **SANZ M**. A translocation t(17;20)(q21;q12) masking a cryptic t(15;17)(q22;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogen* 2006; 168:73-76.

SANZ MA. Recent advances in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4:727-729.

SANZ MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; :147-155.

SANZ MA. Manejo del diagnóstico y de la fase de inducción a la remisión en pacientes con leucemia promielocítica aguda. *Hemato Pract* 2006; 1:3-5.

ESTEVE J, ESCODA L, MARTÍN G, DÍAZ-MEDIAVILLA J, GONZÁLEZ M, RIVAS C, RUBIO V, BRUNET S, TOMÁS JF, TORMO M, GONZÁLEZ-SAN MIGUEL JD, SAYAS MJ, SÁNCHEZ GODOY P, COLOMER D, BOLUFER P, **SANZ MA**. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to treatment with all-trans retinoic acid

and anthracycline-based chemotherapy. Analysis of molecular and hematological relapses of patients from PETHEMA protocols LPA96 and LPA99. *Leukemia* 2007; 21:446-452.

LO-COCO F, AMMATUNA E, **SANZ MA**. Current treatment of acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2007; 92:289-291.

SANZ MA, LABOPIN M, GORIN NC, DE LA RUBIA J, ARCESE W, MELONI G, BACIGALUPO A, ALESSANDRINO P, CARRERAS E, IRIONDO A, NOVITZKY N, JACOBS P, BANDINI G, LO-COCO F, FRASSONI F, ROCHA V. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with acute promyelocytic leukemia in the atra era: a survey of the european cooperative group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 2007; 39:461-469.

MALLO M, SALIDO M, ESPINET B, CERVERA J, CANELLAS A, PAJUELO JC, PEDRO C, FLORENSA L, **SANZ MA**, SOLE F. Could ATRA/Idarubicin treatment of acute promyelocytic leukemia induce the appearance of new clonal cytogenetic abnormalities in patients in complete remission?. *Leukemia Res* 2007; 31:1223-1225.

RICKLES FR, FALANGA A, MONTESINOS P, **SANZ MA**, BRENNER B, BARBUI T. Bleeding and thrombosis in acute leukemia: What does the future of therapy look like?. *Thromb Res* 2007; 120 (Suppl. 2):S99-S106.

ADES L,[†] **SANZ MA**,* CHEVRET S, MONTESINOS P, CHEVALLIER P, RAFFOUX E, VELLENGA E, GUERCI A, PIGNEUX A, HUGUET F, RAYON C, STOPPA AM, DE LA SERNA J, CAHN JY, MEYER-MONARD S, PABST T, THOMAS X, DE BOTTON S, PARODY R, VERRUGA J, LAMY T, VEKHOFF A, NEGRI S, IFRAH N, DOMBRET H, FERRANT A, BRON D, DEGOS L, FENAUUX P. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008; 111:1078-1084. (* equally contributors)

DE LA SERNA J, MONTESINOS P, VELLENGA E, RAYÓN C, PARODY R, LEÓN A, ESTEVE J, BERGUA JM, MILONE G, DEBÉN G, RIVAS C, GONZÁLEZ M, TORMO M, DÍAZ-MEDIAVILLA J, GONZÁLEZ JD, NEGRI S, AMUTIO E, BRUNET S, LOWENBERG B, **SANZ MA**. Causes

and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood* 2008; 111:3395-3402.

LO-COCO F, AMMATUNA E, MONTESINOS P, **SANZ MA**. Acute promyelocytic leukemia: Recent advances in diagnosis and management. *Semin Oncol* 2008; 35:401-409.

VALENCIA A, CERVERA J, SUCH E, **SANZ MA**, SANZ GF. Lack of RPS14 promoter aberrant methylation supports the haploinsufficiency model for the 5q-syndrome. *Blood* 2008; 112:918.

BOSCA I, PASCUAL AM, CASANOVA B, CORET F, **SANZ MA**. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after Mitoxantrone. *Neurology* 2008; 71:457-458.

HASAN SK, MAYS AN, OTTONE T, LEDDA A, LA NASA G, CATTANEO CH, BORLENGHI E, MELILLO L, MONTEFUSCO E, CERVERA J, STEPHEN C, SATCHI G, LENNARD A, LIBURA M, BYL JA, OSHEROFF N, AMADORI S, FELIX CA, VOSO MT, SPERR WR, ESTEVE J, **SANZ MA**, GRIMWADE D, LO-COCO F. Molecular analysis of t(15;17) genomic breakpoints in secondary acute promyelocytic leukemia arising after treatment of multiple sclerosis. *Blood* 2008; 112:3383-3390.

SANZ MA, MONTESINOS P, VELLENGA E, RAYON C, DE LA SERNA J, PARODY R, BERGUA JM, LEON A, NEGRI S, GONZALEZ M, RIVAS C, ESTEVE J, MILONE G, GONZALEZ JD, AMUTIO E, BRUNET S, GARCIA-LARANA J, COLOMER D, CALASANZ MJ, CHILLON C, BARRAGAN E, BOLUFER P, LOWENBERG B. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2008; 112:3130-3134.

MONTESINOS P, BERGUA JM, VELLENGA E, RAYÓN C, PARODY R, LA SERNA DE J, LEÓN A, ESTEVE J, MILONE G, DEBÉN G, RIVAS C, GONZÁLEZ M, TORMO M, DÍAZ-MEDIAVILLA J, GONZÁLEZ JD, NEGRI S, AMUTIO E, BRUNET S, LÖWENBERG B, **SANZ MA**. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia

treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood* 2009; 113: 775–83.

SANZ MA, GRIMWADE D, TALLMAN MS, LÖWENBERG B, FENAUX P, ESTEY EH, NAOE T, LENGFELDER E, BÜCHNER T, DÖHNER H, BURNETT AK, LO-COCO F. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113: 1875–91.

KELAIDI C, CHEVRET S, DE BOTTON S, RAFFOUX E, GUERCI A, THOMAS X, PIGNEUX A, LAMY T, RIGAL-HUGUET F, MEYER-MONARD S, CHEVALLIER P, MALOISEL F, DECONINCK E, FERRANT A, FEGUEUX N, IFRAH N, **SANZ M**, DOMBRET H, FENAUX P, ADES L. Improved Outcome of Acute Promyelocytic Leukemia With High WBC Counts Over the Last 15 Years: The European APL Group Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 2668–76.

MONTESINOS P, DÍAZ-MEDIAVILLA J, DEBÉN G, PRATES V, TORMO M, RUBIO V, PÉREZ I, FERNÁNDEZ I, VIGURIA M, RAYÓN C, GONZÁLEZ J, LA SERNA DE J, ESTEVE J, BERGUA JM, RIVAS C, GONZÁLEZ M, GONZÁLEZ JD, NEGRI S, BRUNET S, LÖWENBERG B, **SANZ MA**. Central nervous system involvement at first relapse in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy without intrathecal prophylaxis. *Haematologica* 2009; 94: 1242–9.

ADES L, GUERCI A, RAFFOUX E, **SANZ M**, CHEVALLIER P, LAPUSAN S, RECHER C, THOMAS X, RAYON C, CASTAIGNE S, TOURNILHAC O, DE BOTTON S, IFRAH N, CAHN J-Y, SOLARY E, GARDIN C, FEGEUX N, BORDESSOULE D, FERRANT A, MEYER-MONARD S, VEY N, DOMBRET H, DEGOS L, CHEVRET S, FENAUX P, FOR THE EUROPEAN APL GROUP. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010; 115: 1690–6.

CERVERA J, MONTESINOS P, HERNÁNDEZ-RIVAS JM, CALASANZ MJ, AVENTÍN A, FERRO MT, LUÑO E, SÁNCHEZ J, VELLENGA E, RAYÓN C, MILONE G, LA SERNA DE J, RIVAS C, GONZÁLEZ JD, TORMO M, AMUTIO E, GONZÁLEZ M, BRUNET S, LÖWENBERG B, **SANZ MA**. Additional chromosome abnormalities in patients with acute prom-

yelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Haematologica* 2010; 95: 424–31.

SANZ MA, MONTESINOS P. Open issues on bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Res* 2010; 125 Suppl 2: S51–4.

HASAN SK, OTTONE T, SCHLENK RF, XIAO Y, WIEMELS JL, MITRA ME, BERNASCONI P, DI RAIMONDO F, STANGHELLINI MTL, MARCO P, MAYS AN, DÖHNER H, **SANZ MA**, AMADORI S, GRIMWADE D, LO-COCO F. Analysis of t(15;17) chromosomal breakpoint sequences in therapy-related versus de novo acute promyelocytic leukemia: association of DNA breaks with specific DNA motifs at PML and RARA loci. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49: 726–32.

SANZ MA, MONTESINOS P, RAYÓN C, HOLOWIECKA A, LA SERNA DE J, MILONE G, DE LISA E, BRUNET S, RUBIO V, RIBERA JM, RIVAS C, KRŠNIK I, BERGUA J, GONZÁLEZ J, DÍAZ-MEDIAVILLA J, ROJAS R, MANSO F, OSSENKOPPELE G, GONZÁLEZ JD, LÖWENBERG B, PETHEMA and HOVON Groups. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010; 115: 5137–46.

MONTESINOS P, GONZÁLEZ JD, GONZALEZ J, RAYON C, DE LISA E, AMIGO ML, OSSENKOPPELE GJ, PENARRUBIA MJ, PEREZ-ENCINAS M, BERGUA J, DEBÉN G, SAYAS MJ, LA SERNA DE J, RIBERA JM, BUENO J, MILONE G, RIVAS C, BRUNET S, LÖWENBERG B, **SANZ M**. Therapy-Related Myeloid Neoplasms in Patients With Acute Promyelocytic Leukemia Treated With All-Trans-Retinoic Acid and Anthracycline-Based Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 3872–9.

ALJURF M, QURASHI AL F, MOHAREB AL F, SAHOVIC E, SHARIF AL F, ZAHRANI AL H, SHANQEETI AL A, OWAIDAH T, IQBAL A, ZAIDI SZA, NURGAT ZA, **SANZ M**, CHAUDHRI N. High efficacy and low toxicity of APL induction with concurrent idarubicin/ATRA followed by a novel and simplified outpatient post-remission therapy using single doses of idarubicin and intermittent ATRA. *Med Oncol* 2010; 27: 702–7.

SANZ MA, MONTESINOS P. Risk-adapted treatment for low- and intermediate-risk acute promyelocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010; 10 Suppl 3: S130–4.

TALLMAN M, DOUER D, GORE S, POWELL BL, RAVANDI F, ROWE J, RANGANATHAN A, **SANZ MA**. Treatment of patients with acute promyelocytic leukemia: a consensus statement on risk-adapted approaches to therapy. 2010. pages S122–6.

TALLMAN MS, KIM HT, MONTESINOS P, APPELBAUM FR, LA SERNA DE J, BENNETT JM, DEBÉN G, BLOOMFIELD CD, GONZÁLEZ J, FEUSNER JH, GONZÁLEZ M, GALLAGHER R, GONZÁLEZ-SAN MIGUEL JD, LARSON RA, MILONE G, PAIETTA E, RAYÓN C, ROWE JM, RIVAS C, SCHIFFER CA, VELLENGA E, SHEPHERD L, SLACK JL, WIERNIK PH, WILLMAN CL, **SANZ MA**. Does microgranular variant morphology of acute promyelocytic leukemia independently predict a less favorable outcome compared with classical M3 APL? A joint study of the North American Intergroup and the PETHEMA Group. *Blood* 2010; 116: 5650–9.

MONTESINOS P, **SANZ MA**. The differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia: experience of the pethema group and review of the literature. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3: e2011059.

SUCH E, CERVERA J, VALENCIA A, BARRAGÁN E, IBÁÑEZ M, LUNA I, FUSTER Ó, PEREZ-SIRVENT ML, SENENT L, SEMPERE A, MARTÍNEZ J, MARTÍN-ARAGONÉS G, **SANZ MA**. A novel NUP98/RARG gene fusion in acute myeloid leukemia resembling acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2011; 117: 242–5.

TALLMAN MS, LO-COCO F, KWAAN HC, **SANZ MA**, GORE SD. Early death in patients with acute promyelocytic leukemia. Proceedings from a live roundtable at the 2010 American Society of Hematology Annual Meeting, December 4–7, 2010, Orlando, Florida. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9: 1–16.

SANZ MA, LO-COCO F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 495–503.

MONTESINOS P, RAYÓN C, VELLENGA E, BRUNET S, GONZÁLEZ J, GONZÁLEZ M, HOLOWIECKA A, ESTEVE J, BERGUA J, GONZÁLEZ JD, RIVAS C, TORMO M, RUBIO V, BUENO J, MANSO F, MILONE G, LA SERNA DE J, PÉREZ I, PÉREZ-ENCINAS M, KRSNIK I, RIBERA JM, ESCODA L, LÖWENBERG B, **SANZ MA**, PETHEMA, HOVON Groups. Clinical significance of CD56 expression in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based regimens. *Blood* 2011; 117: 1799–805.

HASAN SK, BUTTARI F, OTTONE T, VOSO MT, HOHAUS S, MARASCO E, MANTOVANI V, GARAGNANI P, **SANZ MA**, CICCONI L, BERNARDI G, CENTONZE D, LO-COCO F. Risk of acute promyelocytic leukemia in multiple sclerosis: coding variants of DNA repair genes. *Neurology* 2011; 76: 1059–65.

AMMATUNA E, MONTESINOS P, HASAN SK, RAMADAN SM, ESTEVE J, HUBMANN M, PAGONI M, GRIMWADE D, **SANZ MA**, LO-COCO F. Presenting features and treatment outcome of acute promyelocytic leukemia arising after multiple sclerosis. *Haematologica* 2011; 96: 621–5.

SANZ MA. Arsenic trioxide in the management of APL: proceed with caution. *Oncology (Williston Park, NY)* 2011; 25: 743–6.

LO-COCO F, **SANZ MA**. Whole-genome sequencing and acute promyelocytic leukemia. *JAMA* 2011; 306: 610–authorrepy610–1.

BARRAGÁN E, MONTESINOS P, CAMOS M, GONZÁLEZ M, CALASANZ MJ, ROMÁN-GÓMEZ J, GÓMEZ-CASARES MT, AYALA R, LÓPEZ J, FUSTER Ó, COLOMER D, CHILLÓN C, LARRAYOZ MJ, SÁNCHEZ-GODOY P, GONZÁLEZ-CAMPOS J, MANSO F, AMADOR ML, VELLENGA E, LÖWENBERG B, **SANZ MA**, PETHEMA, HOVON Groups. Prognostic value of FLT3 mutations in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy. *Haematologica* 2011; 96: 1470–7.

REGO EM, KIM HT, RUIZ-ARGÜELLES GJ, URIARTE MDR, JACOMO RH, GUTIÉRREZ-AGUIRRE H, MELO RAM, BITTENCOURT R, PASQUINI R, PAGNANO K, FAGUNDES EM, CHAUFFAILLE M DE L, CHIATTONE C, MARTINEZ L, MEILLÓN LA, GÓMEZ-ALMAGUER D,

KWAAN H, GARCÉS-EISELE J, GALLAGHER R, NIEMEYER CM, LÖWENBERG B, RIBEIRO R, LoCOCO F, **SANZ MA**. The impact of medical education and networking on the outcome of leukemia treatment in developing countries. The experience of International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia (IC-APL). *Hematology* 2012; 17 Suppl 1: S36–8.

BALLY C, FADLALLAH J, LEVERGER G, BERTRAND Y, ROBERT A, BARUCHEL A, GUERCI A, RECHER C, RAFFOUX E, THOMAS X, LEBLANC T, IDRES N, CASSINAT B, VEY N, CHOMIENNE C, DOMBRET H, **SANZ M**, FENAUX P, ADES L. Outcome of Acute Promyelocytic Leukemia (APL) in Children and Adolescents: An Analysis in Two Consecutive Trials of the European APL Group. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30: 1641–6.

GAUR GC, RAMADAN SM, CICCONI L, NOGUERA NI, LUNA I, SUCH E, LAVORGNA S, DI GIANDOMENICO J, **SANZ MA**, Lo-COCO F. Analysis of mutational status, SNPs rs16754, and expression levels of Wilms tumor 1 (WT1) gene in acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2012; 91: 1855–60.

SANZ MA, IACOBONI G, MONTESINOS P. Management of special situations in acute promyelocytic leukemia. *Hematology Education the Education Program for the Annual Congress of the European Hematology Association*. 2013; 7(1): 57-61.

REGO EM, KIM HT, RUIZ-ARGÜELLES GJ, UNDURRAGA MS, URIARTE MDR, JACOMO RH, GUTIÉRREZ-AGUIRRE H, MELO RAM, BITTENCOURT R, PASQUINI R, PAGNANO K, FAGUNDES EM, CHAUFFAILLE M DE L, CHIATTONE CS, MARTINEZ L, MEILLÓN LA, GÓMEZ-ALMAGUER D, KWAAN HC, GARCÉS-EISELE J, GALLAGHER R, NIEMEYER CM, SCHRIER SL, TALLMAN M, GRIMWADE D, GANSER A, BERLINER N, RIBEIRO RC, Lo-COCO F, LÖWENBERG B, **SANZ MA**. Improving acute promyelocytic leukemia (APL) outcome in developing countries through networking, results of the International Consortium on APL. *Blood* 2013; 121: 1935–43.

SANZ MA, IACOBONI G, MONTESINOS P. Acute promyelocytic leukemia: do we have a new front-line standard of treatment? *Curr Oncol Rep* 2013; 15: 445–9.

LO-COCO F, HASAN SK, MONTESINOS P, **SANZ MA**. Biology and management of therapy-related acute promyelocytic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2013; 25: 695–700.

GÓMEZ-SEGUÍ I, SÁNCHEZ-IZQUIERDO D, BARRAGÁN E, SUCH E, LUNA I, LÓPEZ-PAVÍA M, IBÁÑEZ M, VILLAMÓN E, ALONSO C, MARTÍN I, LLOP M, DOLZ S, FUSTER Ó, MONTESINOS P, CAÑIGRAL C, BOLUDA B, SALAZAR C, CERVERA J, **SANZ MA**. Single-nucleotide polymorphism array-based karyotyping of acute promyelocytic leukemia. *PLoS ONE* 2014; 9: e100245.

SANZ MA, MONTESINOS P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014; 123: 2777–82.

LUCENA-ARAUJO AR, KIM HT, JACOMO RH, MELO RA, BITTENCOURT R, PASQUINI R, PAGNANO K, FAGUNDES EM, DE LOURDES CHAUFFAILLE M, CHIATTONE CS, LIMA AS, KWAAN HC, GALLAGHER R, NIEMEYER CM, SCHRIER SL, TALLMAN MS, GRIMWADE D, GANSER A, BERLINER N, RIBEIRO RC, LO-COCO F, LÖWENBERG B, **SANZ MA**, REGO EM. Prognostic impact of KMT2E transcript levels on outcome of patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy: an International Consortium on Acute Promyelocytic Leukaemia study. *Br J Haematol* 2014; 166: 540–9.

LUCENA-ARAUJO AR, KIM HT, JACOMO RH, MELO RA, BITTENCOURT R, PASQUINI R, PAGNANO K, FAGUNDES EM, CHAUFFAILLE M DE L, CHIATTONE CS, LIMA AS, RUIZ-ARGÜELLES G, UNDURRAGA MS, MARTINEZ L, KWAAN HC, GALLAGHER R, NIEMEYER CM, SCHRIER SL, TALLMAN MS, GRIMWADE D, GANSER A, BERLINER N, RIBEIRO RC, LO-COCO F, LÖWENBERG B, **SANZ MA**, REGO EM. 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; 93: 2001–10.

LENGFELDER E, COCO LO F, ADÈS L, MONTESINOS P, GRIMWADE D, KISHORE B, RAMADAN SM, PAGONI M, BRECCIA M, HUERTA AJG, NLOGA AM, GONZÁLEZ-SAN MIGUEL JD,

SCHMIDT A, LAMBERT J-F, LEHMANN S, DI BONA E, CASSINAT B, HOFMANN W-K, GÖRLICH D, SAUERLAND M-C, FENAUX P, **SANZ M**. Arsenic trioxide-based therapy of relapsed acute promyelocytic leukemia: registry results from the European LeukemiaNet. *Leukemia* 2015; 29: 1084–91.

SANZ MA, MONTESINOS P, KIM HT, RUIZ-ARGÜELLES GJ, UNDURRAGA MS, URIARTE MR, MARTINEZ L, JACOMO RH, GUTIÉRREZ-AGUIRRE H, MELO RAM, BITTENCOURT R, PASQUINI R, PAGNANO K, FAGUNDES EM, VELLENGA E, HOLOWIECKA A, GONZÁLEZ-HUERTA AJ, FERNANDEZ P, LA SERNA DE J, BRUNET S, DE LISA E, GONZÁLEZ-CAMPOS J, RIBERA JM, KRŠNIK I, GANSER A, BERLINER N, RIBEIRO RC, LO-COCO F, LÖWENBERG B, REGO EM, IC-APL and PETHEMA and HOVON Groups. All-trans retinoic acid with daunorubicin or idarubicin for risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukaemia: a matched-pair analysis of the PETHEMA LPA-2005 and IC-APL studies. *Ann Hematol* 2015; 94: 1347–56.

SANZ MA, MONTESINOS P, CASALE MF, DÍAZ-MEDIAVILLA J, JIMENEZ S, FERNÁNDEZ I, FERNANDEZ P, GONZÁLEZ-CAMPOS J, GONZÁLEZ JD, HERRERA P, DE LISA E, OLAVE T, ROJAS R, SALAMERO O, SAYAS MJ, PELLICER A, PERALES A. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2015; 94: 1357–61.

SANFORD D, LO-COCO F, **SANZ MA**, DI BONA E, COUTRE S, ALTMAN JK, WETZLER M, ALLEN SL, RAVANDI F, KANTARJIAN H, CORTES JE. Tamibarotene in patients with acute promyelocytic leukaemia relapsing after treatment with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide. *Br J Haematol* 2015; 171: 471–7.

LUCENA-ARAUJO AR, KIM HT, THOMÉ C, JACOMO RH, MELO RA, BITTENCOURT R, PASQUINI R, PAGNANO K, GLÓRIA ABF, CHAUFFAILLE M DE L, ATHAYDE M, CHIATTONE CS, MITO I, BENDLIN R, SOUZA C, BORTOLHEIRO C, COELHO-SILVA JL, SCHRIER SL, TALLMAN MS, GRIMWADE D, GANSER A, BERLINER N, RIBEIRO RC, LO-COCO F, LÖWENBERG B, **SANZ MA**, REGO EM. High $\Delta Np73/TAp73$ ratio is associated with poor prognosis in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2015; 126: 2302–6.

IBÁÑEZ M, CARBONELL-CABALLERO J, GARCÍA-ALONSO L, SUCH E, JIMÉNEZ-ALMAZÁN J, VIDAL E, BARRAGÁN E, LÓPEZ-PAVÍA M, LLOP M, MARTÍN I, GÓMEZ-SEGÚI I, MONTESINOS P, **SANZ MA**, DOPAZO J, CERVERA J. The Mutational Landscape of Acute Promyelocytic Leukemia Reveals an Interacting Network of Co-Occurrences and Recurrent Mutations. *PLoS ONE* 2016; 11: e0148346.

LANGE AP, LIMA AS, LUCENA-ARAÚJO AR, JÁCOMO RH, MELO RA, BITTENCOURT RI, PASQUINI R, PAGNANO K, FAGUNDES EM, CHAUFFAILLE ML, CHIATTONE CS, **SANZ MA**, LO-COCO F, GRIMWADE D, REGO EM. The experience of the International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia in monitoring minimal residual disease in acute promyelocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2016.

CERVERA J, **SANZ MA**. Revealing the mutational landscape of acute promyelocytic leukemia. *Translational Cancer Research.* 2017;6(Suppl 1):S127–S130.

RODRÍGUEZ-VEIGA R, IGUAL B, MONTESINOS P, TORMO M, SAYAS MJ, LINARES M, FERNÁNDEZ JM, SALVADOR A, MACEIRA-GONZÁLEZ A, ESTORNELL J, CALABUIG M, PEDREÑO M, ROIG M, SANZ J, SANZ GF, CARRETERO C, BOLUDA B, MARTÍNEZ-CUADRÓN D, **SANZ MA**. Assessment of late cardiomyopathy by magnetic resonance imaging in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Ann. Hematol.* 2017;339(13):900–8.

ABLA O, RIBEIRO RC, TESTI AM, MONTESINOS P, CREUTZIG U, SUNG L, DI GIUSEPPE G, STEPHENS D, FEUSNER JH, POWELL BL, HASLE H, KASPERS GJL, DALLA-POZZA L, LASSALETTA A, TALLMAN MS, LOCATELLI F, REINHARDT D, LO-COCO F, HITZLER J, **SANZ MA**. Predictors of thrombohemorrhagic early death in children and adolescents with t(15;17)-positive acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy. *Ann. Hematol.* 2017;23(30):7632–8.

MARTÍNEZ-CUADRÓN D, MONTESINOS P, VELLENGA E, BERNAL T, SALAMERO O, HOLOWIECKA A, BRUNET S, GIL C, BENAVENTE C, RIBERA JM, PÉREZ-ENCINAS M, DE LA SERNA J, ESTEVE J, RUBIO V, GONZÁLEZ-CAMPOS J, ESCODA L, AMUTIO ME, ARNAN M, ARIAS J, NEGRI S, LOWENBERG B, **SANZ MA**. Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy. *Leukemia.* 2017;94:3015.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DE LA ACADÉMICA NUMERARIA

ILMA. SRA. DRA.

D^a. Ana Lluch Hernández

EXCELENTÍSIMO SEÑOR PRESIDENTE,
EXCELENTÍSIMAS E ILUSTRÍSIMAS SEÑORAS ACADÉMICAS,
EXCELENTÍSIMOS E ILUSTRÍSIMOS SEÑORES ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

EL INGRESO DE UN NUEVO ACADÉMICO es uno de los actos con mayor trascendencia de una Academia, ya que se unen la alegría y esperanza que aporta el nuevo miembro, con el vigor científico que corresponde a su contrastada valía científica. La Real Academia continúa su camino gracias a la renovación periódica y continua de sus miembros, merced a la cual puede y debe estar siempre en una posición científica avanzada. De ahí el interés por el acierto en la elección de los nuevos miembros, ya que de ellos va a depender el futuro de la Academia.

Pensamos que, en esta ocasión, la elección por votación unánime del Prof. Miguel Ángel Sanz para ser miembro de esta Real Academia fue plenamente acertada y por ello, tengo que agradecer a la Academia que se me designara para, actuando en su nombre, leer el Discurso de Contestación, lo que voy a hacer con satisfacción, dados los méritos del Prof. Miguel Ángel Sanz y las relaciones científicas y humanas que, desde hace muchos años, hemos mantenido.

Mis primeras palabras son de felicitación por la brillante y elocuente exposición que el profesor Miguel Ángel Sanz acaba de realizar. Y como no, debo felicitar igualmente a las personas que lo presentaron, los académicos Dr. Ignacio Petschen, Dr. Javier Chorro y yo misma.

El sillón que hoy ocupa el nuevo académico es el sillón número 34, que tiene una tradición científica de primer nivel en la RAMCV por cuanto pre-

viamente fue ocupado por tan distinguida personalidad, como fue el académico profesor López-Merino. Catedrático de Medicina de esta Facultad, que desarrolló una importantísima labor clínica, docente e investigadora, ocupando múltiples cargos de responsabilidad institucional, y al que todos queríamos y respetábamos por ser un médico excelente, un docente enamorado de la Universidad y un científico excepcional.

El Prof. Sanz con su magnífico discurso, nos ha disertado sobre la Leucemia Promielocítica aguda, que es reconocida, por distintos motivos, como un paradigma en el campo de la medicina en general. Así, en solo unas décadas, esta entidad ha pasado de ser una de las leucemias agudas de peor pronóstico, con una elevadísima mortalidad precoz, a ser aquella que con mayor frecuencia puede curarse. Este extraordinario progreso, resumido magistralmente por el profesor Sanz en su disertación, es consecuencia de un avance sin precedentes en la investigación clínica y translacional. De hecho, el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda representa un modelo único de terapia de diferenciación celular, que demuestra la viabilidad y eficacia de la administración de fármacos capaces de inducir la diferenciación y maduración de las células neoplásicas, en este caso leucémicas. Asimismo, esta leucemia ejemplifica el éxito de la introducción de tratamientos dirigidos frente a dianas moleculares concretas del cáncer, campo éste de extraordinario desarrollo en la actualidad, pero que sólo en contadas ocasiones, como en la leucemia promielocítica aguda, se ha visto acompañado de unos resultados tan favorables. Por último, el manejo de la leucemia promielocítica aguda ha demostrado el valor fundamental de la monitorización de la enfermedad mínima residual como marcador pronóstico y también como guía para la instauración del tratamiento anticipado de cara a evitar la recaída leucémica manifiesta. Es un motivo de enorme orgullo para mí, el poder afirmar con rotundidad que el Dr. Miguel Ángel Sanz se encuentra entre los principales impulsores de los avances médicos en el manejo de la leucemia promielocítica aguda, que no solo han permitido mejorar la calidad y la esperanza de vida de los pacientes con este tipo de leucemia, sino que han abierto el espectro de posibilidades terapéuticas para otras neoplasias.

Como van a tener oportunidad de conocer a continuación en mi reseña a su *Curriculum vitae* (CV), el nuevo académico es una figura con gran prestigio científico en el ámbito de la Hematología española e internacional. Sin embargo, quisiera antes destacar alguno de los rasgos personales del Prof. MA Sanz que creo que han influido de una forma determinante en su brillante carrera profesional. En primer lugar, resulta admirable comprobar que el Prof. MA Sanz mantiene aún en la actualidad el mismo entusiasmo y dedicación al trabajo que cuando nos conocimos, hace ya de ello más de 30 años. Si a esta actitud vital inquieta y constructiva le añadimos su enorme capacidad de incentivar a las personas de su entorno para la formación de equipos de trabajo, tendremos una de las claves esenciales para entender sus extraordinarios méritos científicos. Por otro lado, el Dr. MA Sanz ha sabido ejercer con naturalidad desde muy joven su liderazgo en el servicio de Hematología del Hospital Universitario La Fe, donde ha constituido un grupo interdisciplinar muy potente a nivel asistencial y científico. Me consta, además, que su grupo se asienta en sólidos vínculos personales de respeto y amistad que constituyen una enseña de la casa y un modelo a seguir por todos. De hecho, el Prof. Sanz ha otorgado siempre la máxima importancia a la creación de un ambiente de trabajo dis-tendido y productivo, basado en las buenas relaciones personales. A mi juicio, éste puede ser considerado uno de sus mayores logros y estoy segura de que es motivo de una gran satisfacción para él.

A continuación, pasaré a destacar los aspectos que a mi entender son los más relevantes del currículum del nuevo académico.

Miguel Ángel Sanz Alonso nació en Santander. En 1971 se licenció en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca, tras lo cual realizó la residencia en la especialidad de Hematología en el Hospital Universitario La Fe de Valencia. En 1978 presentó su tesis doctoral en el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia, centrada en el trasplante aló-génico de médula ósea en la anemia aplásica grave, bajo la dirección del profesor Javier García-Conde. Su inquietud profesional le llevó a ampliar sus conocimientos en el Hospital Saint Louis de París (Francia), centro

pionero en el mundo de la Hematología donde, entre otros logros, el Dr. Bernard había publicado poco antes unos resultados muy prometedores con el uso de la daunorrubicina en monoterapia en pacientes con leucemia promielocítica aguda y donde en 1988 el equipo de la Dra. Gluckman realizaría el primer trasplante de sangre de cordón umbilical del mundo a un niño con anemia de Fanconi. No es de extrañar, por tanto, que la estancia de Miguel Ángel Sanz en este hospital fuera decisiva en su futura carrera profesional. Más adelante realizó diversas estancias como investigador visitante en instituciones médicas de prestigio, como el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York (USA), centro este último donde el Dr. Warrell demostró, primero *in vitro* y luego en estudios clínicos, que la administración del ácido holo-*trans* retinoico (ATRA) a concentraciones farmacológicas era capaz de inducir la maduración morfológica de las células blásticas de la leucemia promielocítica aguda.

El Prof. Miguel Ángel Sanz ha desarrollado la totalidad de su actividad asistencial y científica en el Hospital Universitario La Fe. Desde julio de 1977 a octubre de 2006 fue Jefe de Hematología Clínica, para posteriormente pasar a ser Jefe de Servicio de Hematología. En Mayo de 2012 fue designado Director del Área de Oncología y Hematología de dicho hospital, cargo que ocupa en la actualidad. Como ya he mencionado, el profesor Sanz es una persona muy prominente en el campo de la Hematología española e internacional. Así, desde 1999 es el Presidente del Consejo de PET-HEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) y coordina los grupos de trabajo de leucemia aguda, leucemia promielocítica aguda y de infecciones en el paciente neutropénico. Asimismo, es codirector del grupo de trabajo de leucemia mieloide aguda del Consorcio de la *European Leukemia Net* y Miembro fundador y Coordinador del Consorcio Internacional de leucemia aguda promielocítica, creado por la Sociedad Americana de Hematología para fomentar la investigación clínica en los países en vías en desarrollo.

El currículum científico del Dr. Sanz es extraordinario. En el análisis bibliométrico es coautor de más de 500 artículos con alrededor de 20.000 cita-

ciones en revistas de impacto, lo que se traduce en un índice h de 62, uno de los más altos en la Hematología española. Sus publicaciones abordan los más diversos aspectos de la Hematología, fruto de la amplia curiosidad científica del autor y del potente estímulo que ha ejercido en los miembros de su grupo. Destaca su participación en numerosos “Documentos de Consenso” a nivel nacional e internacional, que son altamente referenciados y se utilizan en la práctica clínica diaria para el manejo de los pacientes con enfermedades hematológicas. Las áreas donde ha demostrado tener un mayor interés han sido las relacionadas con las infecciones en pacientes inmunodeprimidos, el trasplante hematopoyético, principalmente en su modalidad de trasplante de sangre de cordón umbilical, y las leucemias agudas.

Con todo, si hubiera que destacar un tema en el que el Dr. Miguel Ángel Sanz es particularmente reconocido a nivel mundial, este sería, sin lugar a dudas, el del manejo clínico de la leucemia aguda promielocítica, como ha demostrado en su discurso de recepción. Así, en el año 2000 publicó en la revista *Blood* el índice pronóstico que sigue siendo de referencia mundial para estratificar el riesgo de los pacientes con leucemia aguda promielocítica. Se trata de un índice sencillo que incluye únicamente dos variables, la cifra de leucocitos y de plaquetas, y a pesar de ello permite discriminar tres grupos de enfermos con una probabilidad de estar libre de recaída a largo plazo completamente distinta. En base a este índice, el grupo español de PETHEMA, liderado por el Prof. Sanz, fue uno de los primeros en demostrar que es posible tratar con éxito a la mayoría de los pacientes de bajo riesgo con una combinación de ATRA y antraciclinas, reservando el uso de una terapia más intensiva con citarabina para los pacientes de alto riesgo de recaída (aquellos con leucocitosis $>10 \times 10^9/l$). Esta aproximación terapéutica, aunque fue muy provocadora en su momento, dado que la citarabina era, y sigue siendo, un fármaco central en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica, pero se asocia a una elevada toxicidad, ha sido considerada el estándar por los más importantes grupos de investigación en el mundo, quienes se refieren a dicha estrategia como el “Spanish approach”. Más recientemente, los resultados de ensayos clínicos aleato-

rizados han establecido que el ATRA más trióxido de arsénico (ATO) es el nuevo tratamiento estándar para los pacientes con leucemia promielocítica aguda de riesgo bajo e intermedio.

El Prof. Miguel Ángel Sanz (y su grupo) es considerado uno de los promotores de la estandarización del tratamiento de soporte y de la monitorización molecular de la leucemia promielocítica aguda a nivel mundial. En los últimos 15 años, el grupo PETHEMA, bajo su coordinación, ha publicado numerosos artículos que han contribuido decisivamente a una mejor definición del perfil clínico y del pronóstico de este tipo de leucemia en poblaciones especiales, como los niños, ancianos o enfermos con comorbilidades. Como consecuencia de ello, los algoritmos de decisión del grupo PETHEMA han sido publicados recientemente en la prestigiosa sección "How I Treat" de la revista *Blood* (Sanz & Montesinos, 2014).

Por otro lado, el Prof. Miguel Ángel Sanz acredita 6 sexenios de investigación y es Director del Grupo de Investigación en Hematología del Hospital Universitario La Fe desde 1977. Es un verdadero promotor de la investigación clínica y translacional en nuestra comunidad, como queda demostrado al haber dirigido un total de 38 tesis doctorales y haber sido el investigador principal de más de un centenar de ensayos clínicos y más de 40 proyectos financiados por concurrencia competitiva.

A nivel docente, Miguel Ángel Sanz ha colaborado muy activamente en la formación continua para universidades, instituciones y sociedades científicas. Fue Profesor Asociado de Hematología en la Universidad de Medicina de Valencia desde 1988 a 2011. En 2011 ganó por concurso la plaza de Profesor Titular de Hematología y recientemente ha obtenido la plaza de Catedrático en Hematología en esta misma universidad. En junio de 2014 fue nombrado Académico Correspondiente de Honor de la Real Academia de Medicina de Cantabria. Es autor de más de 100 capítulos en Tratados, Manuales y Monografías de Medicina y Hematología. Ha impartido infinidad de conferencias en todos los ámbitos de su especialidad en todo el mundo. En reconocimiento a sus méritos científicos, en el año 2002 impar-

tió la Lección Conmemorativa Antonio Raichs en el Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), con el título: “Tres décadas de progresos en las leucemias mieloblásticas agudas”. Merece la pena destacar que es uno de los pocos hematólogos españoles a los que la Sociedad Americana de Hematología ha distinguido con la invitación a participar como ponente dentro del programa educativo que tiene lugar durante su congreso anual. Para acabar esta reseña, quisiera resaltar que solo gracias a su implicación personal la ciudad de Valencia ha podido organizar un evento tan importante como el Congreso Europeo de Trasplante Hematopoyético, que tuvo lugar el año pasado y reunió a más de 4.500 delegados de más de 90 países.

A la vista de este incompleto resumen de su currículum es justo reconocer la inmensa labor docente, investigadora y asistencial del nuevo académico, y especialmente su contribución al mejor manejo de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda, en general, y leucemia promielocítica aguda, en particular.

Voy a realizar unos breves comentarios al Discurso del Prof. MA Sanz

El concepto de “medicina personalizada” no es un concepto nuevo, aunque ha tenido históricamente múltiples y variados enfoques.

La aplicación de este nuevo concepto de medicina de precisión ha adquirido recientemente un gran impulso como consecuencia de la secuenciación del genoma humano y el desarrollo de poderosos métodos de caracterización biológica de los pacientes y de las enfermedades. A este respecto, el cáncer en general y las neoplasias mieloides en particular, son claros ejemplos de enfermedades en las que están involucradas alteraciones no solo genéticas, sino también epigenéticas, que determinan los mecanismos de cancerogénesis. El increíble avance que se ha producido en las dos últimas décadas en el conocimiento de estas alteraciones está determinando un avance espectacular en el conocimiento de la leu-

cemogénesis, en la precisión diagnóstica y en el pronóstico de las enfermedades neoplásicas, así como en el desarrollo de terapias dirigidas contra dianas genéticas capaces de revertir el proceso neoplásico ('targeted therapy').

Ciñéndonos al ámbito de las neoplasias mieloides, nos encontramos con dos enfermedades paradigmáticas de lo que denominaríamos terapia personalizada o medicina de precisión. Es el caso de la leucemia mieloide crónica (LMC) y de la leucemia promielocítica aguda (LPA), pero es en esta última donde **la implicación investigacional del Dr. Miguel Angel Sanz ha tenido un mayor impacto, con un total de 114 publicaciones en revistas internacionales sólo en relación con esta enfermedad.**

Esquemáticamente podemos reconocer los siguientes periodos en la historia de la LPA:

1) Periodo pre-terapéutico, en el que hay un reconocimiento del promielocito y de la LPA como entidad nosológica (1917-1973); En este periodo Hillestad en Noruega y Jean Bernard en París, describen esta forma de leucemia aguda mieloide como una de las que tiene un curso más agudo, marcado por la grave coagulopatía asociada.

2) Periodo de tratamiento quimioterápico o periodo pre-ATRA (acrónimos de 'all-trans retinoic acid') (1973-1988), en el que además de avances significativos en la biología de esta peculiar variedad de leucemia se introduce y optimiza el tratamiento quimioterápico;

El artículo publicado en 1988 por el Prof. Sanz y su grupo en *Cancer* (Sanz *et al.*, 1988), justo el año en que se va a iniciar la era del ATRA es uno de los tres artículos de la era pre-ATRA más citados en la literatura, después del de Bernard y colaboradores (Bernard *et al.*, 1973).

A modo de resumen del periodo histórico que se prolonga hasta principios de los 90 en la mayor parte del mundo, la tasa de remisiones completas era alrededor del 75%, con una mortalidad precoz y resistencia del 15%

y el 10%, respectivamente. La tasa de recaídas se estimaba alrededor del 35% a los dos años, siendo muy poco frecuentes las recaídas tardías. Alcanzándose, en definitiva, una supervivencia superior a los 5 años en aproximadamente un tercio de los pacientes. Estos extraordinarios progresos terapéuticos en la LPA, sólo con el uso de quimioterapia, quedaron pronto eclipsados tras el advenimiento de un fármaco revolucionario, el ATRA, que desafió varios dogmas y que más adelante comentaremos.

Pero simultáneamente a los avances terapéuticos descritos del periodo pre-ATRA, se produjeron otros avances cruciales en la caracterización nosológica de esta enfermedad. Pronto se incorporaría una aportación trascendental en la identificación de esta enfermedad, como es el descubrimiento de una anomalía citogenética específica por vez primera en una leucemia aguda. Esta alteración fue primeramente considerada por el grupo de la Universidad de Chicago que lideraba Janet Rowley e interpretada como una delección parcial de los brazos largos del cromosoma 17. Un año más tarde, el mismo grupo de la Universidad de Chicago descubrió que en realidad se trataba de una translocación recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 (Rowley *et al.*, 1977a; 1977b). El descubrimiento de la t(15;17) como una marca específica de la LPA permitió el reconocimiento de una variante morfológica denominada LPA hipergranular o M3.

3) Periodo de incorporación de los agentes diferenciadores al tratamiento (1988-presente), en el que primero se introdujo el ATRA, a mediados de los 80, y después el trióxido de arsénico (ATO) a mediados de los 90. En los últimos años, diversos estudios clínicos han optimizado el uso combinado de los agentes terapéuticos disponibles (quimioterapia, ATRA y ATO) con unos resultados extraordinarios, en los que el Dr. Miguel Ángel Sanz, ha participado de forma brillante, haciendo aportaciones científicas decisivas para conseguir que sea una de las neoplasias con una mayor tasa de curación en la actualidad.

Zhen-Yi Wang, líder del Shanghai Institute of Hematology, fue el perso-

naje al que debemos atribuir el mérito de iniciar una nueva era en el tratamiento del cáncer, con la introducción del ATRA, un agente diferenciador, no citotóxico, en el tratamiento de la LPA. Éste sería el primer modelo de ‘targeted therapy’ en el tratamiento de una enfermedad neoplásica.

Ya en algunos pacientes incluidos en los estudios pioneros antes mencionados, así como en diversos estudios inmediatamente posteriores (Fenaux *et al.*, 1992; Kanamaru *et al.*, 1995; Warrell *et al.*, 1994b; Sun *et al.*, 1994), pudo comprobarse que los regímenes de ATRA seguido de quimioterapia, generalmente basada en antraciclinas, en combinación o no con otros agentes citotóxicos, daban mejores resultados que la administración de ATRA o quimioterapia solos en términos de tasa de recaídas. Con estos indicios en mente, en 1991, el European APL Group, al que se había incorporado el Dr. Sanz, puso en marcha un estudio aleatorizado (APL91) para comparar los resultados de administrar quimioterapia sola (daunorrubicina y citarabina), hasta entonces considerado todavía el tratamiento estándar, con ATRA seguido del mismo esquema de quimioterapia usado en la rama control. El estudio tuvo que interrumpirse prematuramente antes de lo previsto, ya que las diferencias en las tasas de recaídas y en la supervivencia libre de enfermedad a favor de la rama de ATRA seguido de quimioterapia eran tan significativas que resultaba éticamente inaceptable prolongar el estudio hasta alcanzar el reclutamiento originalmente previsto (Fenaux *et al.*, 1993).

Los resultados terapéuticos basados en la administración secuencial de ATRA y quimioterapia, que fueron determinantes para la incorporación definitiva de un agente diferenciador a la primera línea de tratamiento de un cáncer, en este caso un especial subtipo de leucemia mieloide aguda, la LPA, suscitaron un gran entusiasmo, pero también nuevos interrogantes en el camino hacia la optimización del tratamiento para alcanzar las mayores tasas de curación.

Tras los resultados del estudio APL91, en el European APL Group pronto se planteó la cuestión de si la administración simultánea de ATRA y qui-

mioterapia en la inducción a la remisión podría resultar más beneficiosa para los pacientes que la administración secuencial de ambos agentes.

Así, el estudio APL93 del European APL Group se diseñó finalmente para comparar una inducción con ATRA seguido de quimioterapia contra ATRA y quimioterapia administrados simultáneamente, pero siendo la combinación de daunorrubicina y citarabina, en lugar de la antraciclina sola, la quimioterapia elegida. La decisión fue tomada por mantener coherencia con el esquema utilizado en el estudio APL91.

Al igual que con el descubrimiento de la t(15;17), que sucedió poco después de los primeros éxitos con la quimioterapia, aún en la era pre-ATRA, muy al principio de los 90 se produce otro avance muy trascendente en la caracterización genética de la LPA, que también sucedió tras los primeros éxitos de la terapia diferenciadora con ATRA. Se trata del descubrimiento y clonación del reordenamiento de los genes PML y RARA, cuya trascendencia histórica es incuestionable.

Los estudios liderados por Francesco Lo Coco en el seno del grupo italiano GIMEMA demostraron por primera vez el valor de los métodos moleculares mediante técnicas semicuantitativas de RT-PCR para la monitorización de la enfermedad residual mínima. En estos estudios, primero se demostró que la inmensa mayoría de los pacientes (alrededor del 95%) alcanzaban un estado de negatividad a la RT-PCR tras la terapia de consolidación (Lo-Coco et al, 1992). También demostraron que la conversión de una RT-PCR negativa en positiva ('recaída molecular') en cualquier momento del seguimiento tras el tratamiento de consolidación estaba fuertemente asociado a una subsiguiente recaída hematológica. Esto introdujo un nuevo concepto, que llevó a los italianos a anticipar el tratamiento de rescate en caso de recaída molecular, mejorando así los resultados (Diverio *et al.*, 1998). Esta estrategia se incluyó rápidamente en el diseño de ensayos implementados por muy diversos grupos en varios países. Estas observaciones llevaron a introducir por vez primera el concepto de "remisión molecular" y a considerarse, desde entonces, un objetivo pri-

mario en el tratamiento de la LPA, como se ha recogido sistemáticamente en los documentos sucesivos del International Working Group (Cheson *et al.*, 2003), primero, y del European LeukemiaNet (Döhner *et al.*, 2010; 2017), después.

El fuerte valor predictivo de la recaída molecular, demostrado inicialmente por el grupo italiano GIMEMA (Lo-Coco *et al.*, 1992; Diverio *et al.*, 1998), pero que fue después ampliamente confirmado por otros grupos, llevó pronto a concebir estrategias para mejorar los resultados terapéuticos anticipando el tratamiento de rescate a la fase de 'recaída molecular' sin esperar a la recaída hematológica (Lo-Coco *et al.*, 1999; Esteve *et al.*, 2007). Más recientemente, incluso se ha llevado este concepto a establecer esta intervención terapéutica precoz ('preemptive therapy') como parte del tratamiento de primera línea (Burnett *et al.*, 2013).

Los primeros resultados con ATO solo como tratamiento de inducción

De nuevo, como sucediera con el ATRA, el mérito de la introducción de los derivados arsenicales en el tratamiento de la LPA hay que atribuirse-lo a la medicina china.

Estos estudios pioneros en China demostraron claramente la marcada actividad del trióxido de arsénico como agente único en APL y estimularon el desarrollo de trióxido de arsénico en los Estados Unidos que llevaron a su aprobación del fármaco por la FDA en septiembre de 2000 para el tratamiento de LPA recurrentes y refractarias. Para ello, fueron críticos los trabajos llevados a cabo por el grupo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, que confirmaron que dosis bajas de trióxido de arsénico pueden inducir una alta tasa de remisiones completas en pacientes con LPA en recaída. También demostraron que la respuesta clínica se asocia con una diferenciación celular incompleta y la inducción de apoptosis con activación de caspasas en las células leucémicas (Soignet *et al.*, 1998).

Confirmación de la combinación de ATRA y ATO como el nuevo tratamiento estándar en primera línea

Los resultados de dos ensayos clínicos aleatorios recientes que comparan la eficacia y la seguridad de ATRA más ATO frente a la quimioterapia estándar ATRA (Lo-Coco *et al.*, 2013; Burnett *et al.*, 2015), respaldan fuertemente esta combinación como el nuevo tratamiento estándar para los pacientes con LPA de riesgo bajo e intermedio, es decir aquellos pacientes con recuentos leucocitarios inferiores a $10 \times 10^9/L$.

Sin embargo, en los países donde la quimioterapia es más asequible que ATO, la combinación clásica de ATRA y quimioterapia sigue siendo una opción aceptable. Para los pacientes de alto riesgo, hay dos opciones válidas, ya sea ATRA más quimioterapia o ATRA más ATO, añadiendo una cierta cantidad de quimioterapia citorreductora, al menos durante la fase de inducción.

Avances en la caracterización biológica de la LPA – De cómo ATRA y ATO restauran la normalidad funcional de las células de la LPA

La LPA es un modelo para el estudio del vínculo entre la expresión génica y la remodelación cromatínica. La represión de la expresión génica que no sea la metilación de los promotores se debe principalmente a la desacetilación (y metilación) de las histonas. Se podrían prever nuevas vías de tratamiento contra el cáncer utilizando medicamentos tales como inhibidores de la deacetilación de las histonas o agentes demetilantes. Por lo tanto, la teoría era que una dosis farmacológica de ATRA contrarrestaba la unión del complejo represor en RARA, lo que facilitaba el intercambio entre co-represores y coactivadores de PML-RARA.

Los dos fármacos, ATRA y ATO, pueden restablecer la función normal de la célula maligna mediante dos mecanismos. Cada medicamento actúa sobre una de las dos partes de la proteína de fusión. ATRA primero indu-

ce un intercambio de moduladores de transcripción en RARA y luego degrada las proteínas RARA y PML-RARA, mientras que el ATO degrada PML y la molécula oncogénica de PML-RARA en los cuerpos nucleares. En definitiva, ambos fármacos pueden eliminar la oncoproteína PML-RARA.

Por tanto, La leucemia promielocítica aguda inicialmente descrita como “la forma más maligna de leucemia aguda” entre todas las formas de leucemia mieloide aguda (Hillestad, 1957), se ha convertido en la actualidad en la más curable, con unas tasas del 85%-90% de largos supervivientes. Siendo estos resultados terapéuticos suficiente motivo para el optimismo, lo cierto es que la LPA es una enfermedad paradigmática que ha servido para profundizar en mucho de los mecanismos implicados en la leucemogénesis con un gran potencial de traslación a otros subtipos leucémicos y, por extensión, a otros tipos de cáncer. Aunque hoy es ya una realidad la denominada ‘targeted therapy’ para muy diversas formas de cáncer, incluyendo las leucemias, lo cierto es que la LPA constituye el primer modelo de una enfermedad maligna que se trata con medicamentos dirigidos a un evento oncogénico que altera el proceso biológico de las células enfermas. La LPA es la principal forma de leucemia entre las enfermedades malignas que se tratan mediante agentes diferenciadores, ATRA y ATO, que actúan sobre la proteína de fusión PML-RARA. El conocimiento del mecanismo de acción de estos fármacos da motivos para esperar que el tratamiento de diferenciación pueda extenderse a otras formas de leucemia, principalmente al inhibir la actividad de los supresores de la transcripción, como los inhibidores de la histona deacetilasa, la demetilación y los potenciadores de los intercambios. entre co-represores y coactivadores. Los estudios en la LPA sugieren que algunos otros subtipos de leucemia mieloides aguda se deben a la alteración de la actividad del factor transcripcional, que induce la detención de la maduración. La LPA es también un modelo valioso para la monitorización de la enfermedad residual mínima que puede trasladarse a leucemias con otras marcas moleculares específicas. Después de dos décadas usando ATRA y quimioterapia como la combinación óptima para el tratamiento de los pacientes con LPA, la más reciente incorporación del ATO al arsenal terapéutico de esta enfer-

medad ha sacudido los pilares del tratamiento convencional de primera línea. De hecho, la combinación de ATRA y ATO en esquemas “libres de quimioterapia” es ya reconocido como el tratamiento estándar para los pacientes con recuento leucocitarios inferiores a $10 \times 10^9/L$, que son las dos terceras partes de las LPA.

Además de la línea de investigación tendente a usar tratamientos “libres de quimioterapia” o con mínimo uso de ésta, se está explorando otra vía para usar ATO con el objetivo de reforzar el tratamiento convencional con ATRA y quimioterapia. Algunos estudios recientes sugieren que la adición de ATO puede mejorar los resultados de una estrategia convencional e incluso permitir la desintensificación de la quimioterapia sin comprometer las tasas de curación. En definitiva, se necesitan estudios prospectivos para refinar el tratamiento convencional usando ATRA, ATO y quimioterapia en la mejor combinación posible. Parafraseando a Laurent Degos, podríamos decir que “la historia de la LPA no ha llegado a su fin” y deberíamos en los próximos años resolver algunos de los problemas aún pendientes para una mínima fracción de pacientes con esta enfermedad, pero no por ello menos importantes.

Estos son algunos de los nuevos retos que ofrece la moderna hematología personalizada que hoy nos ha esbozado con su habitual claridad y brillantez el nuevo académico. Por todo ello, la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana (RAMCV) se congratula y enriquece hoy con la entrada de Miguel Ángel Sanz, cuyo excelente discurso he tenido el privilegio de contestar.

Miguel, sé bienvenido a la Academia.

