



Contents lists available at ScienceDirect

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe w ostrych białaczkach



Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia

Krzysztof Chojnowski*

Katedra i Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Robak, Łódź, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 03.02.2015

Zaakceptowano: 17.02.2015

Dostępne online: 02.03.2015

Słowa kluczowe:

- rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
- ostra białaczka
- ostra białaczka promielocytowa
- krwawienia
- zakrzepica

Keywords:

- Disseminated intravascular coagulation
- Acute leukemia
- Acute promyelocytic leukemia
- Bleeding
- Thrombosis

ABSTRACT

An overt DIC is diagnosed in 10% to 20% of patients with acute leukemia, and bleeding manifestations prevail over thrombosis, with the highest and most harmful clinical impact in acute promyelocytic leukemia (APL). Pathogenic mechanisms include a series of intrinsic properties of malignant cells, able to directly activate the coagulation system or to stimulate prothrombotic effects by the host cells. Moreover, chemotherapy or concomitant infections play an important concurrent role. The most characteristic feature of coagulopathy in APL is excessive fibrinolysis. In this review the coagulation abnormalities, clinical manifestations, and the presently known pathophysiologic mechanisms of DIC in patients with acute leukemia are discussed, focusing on the most extensively studied condition of APL. Current approaches and open issues for the management and treatment of these patients are also reviewed.

© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe (*disseminated intravascular coagulation*; DIC) jest nabytym zespołem charakteryzującym się systemową aktywacją krzepnięcia krwi, (krzepnięcie traci lokalizację) powodowaną różnymi przyczynami [1]. Proces ten prowadzi do powstania mnogich zakrzepów w mikrokrążeniu i niedokrwienego uszkodzenia

narządów oraz do skazy krwotocznej związanej ze zużyciem płytek krwi i czynników krzepnięcia. DIC nie jest oddzielną jednostką chorobową, ale zespołem wtórnym do różnych stanów klinicznych. Pojęcie DIC wprowadzili Hardaway i McKay w 1959 roku [2]. Zespół ten określano również mianem koagulopatii ze zużycia, nabytej afibrinogenemii

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii, WSS. im. M. Kopernika, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź, Polska.

Adres email: krzysztof.chojnowski@umed.lodz.pl

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2015.02.014>

0001-5814/© 2015 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

lub zespołu odwłóknienia. Częstość występowania DIC określa się na 1:1000 chorych hospitalizowanych w szpitalu wieloprofilowym. Do najczęstszych chorób oraz stanów klinicznych prowadzących do DIC należą: uogólnione zakażenia, ostre białaczki i guzy lite, urazy, w tym zabiegi operacyjne, powikłania ciąży i porodu, czynniki toksyczne i immunologiczne, choroby naczyń krwionośnych i choroby wątroby.

DIC w ostrej białaczce

Zaburzenia krzepnięcia są drugą obok małopłytkowości ważną przyczyną krwawień u chorych na ostre białaczki. Związek hipofibrinogenemii ze śmiertelnym krwotokiem u pacjenta z białaczką został po raz pierwszy opisany w 1935 roku, 20 lat przed wprowadzeniem pojęcia „roziane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe” [3]. W późniejszym okresie stwierdzono, że zagrażające życiu krwawienia w ostrej białaczce promielocytowej (OBP) są związane z DIC. Następnie udowodniono, że ta koagulopatia może wystąpić w innych podtypach ostrej białaczki szpikowej oraz w ostrej białaczce limfo blastycznej [3, 4].

W czasie rozpoznania ostrej białaczki DIC wykrywa się u około 10–20% chorych [5]. Częstość występowania tego powikłania zależy od rodzaju i podtypu białaczki. Ostro postać DIC częściej występuje w ostrej białaczce szpikowej (OBSz) niż OBL, dotyczy przede wszystkim chorych na ostrą białaczkę promielocytową (OBP), a następnie na ostre białaczki M4 i M5. Odsetek pacjentów z DIC zwiększa się w czasie leczenia indukującego remisję, ale brak jest dokładnych danych epidemiologicznych [6]. U chorych na ostrą białaczkę powikłaną DIC częściej występują groźne dla życia krwawienia i powikłania zakrzepowo-zatorowe. U części chorych, zwłaszcza z OBL, nie występują objawy kliniczne zaburzeń hemostazy pomimo laboratoryjnych cech DIC [4].

Ostra białaczka promielocytowa wyróżnia się spośród innych podtypów OBSz występowaniem ciężkich krwawień u ok. 90% chorych. Przed wprowadzeniem tretynoiny – kwasu retinowego (*all-trans retinoid acid*; ATRA) do leczenia OBP, śmiertelność z powodu krwawień we wczesnym okresie choroby sięgała 56%, a całkowitą remisję (CR) choroby uzyskiwano tylko u 30–50% chorych [7]. Najczęstszą przyczyną zgonu były krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego, a następnie z układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Obecne programy leczenia oparte na ATRA i antracyklinie pozwalają osiągnąć CR u 90–95% chorych. Jednak w dalszym ciągu 5–10% chorych na OBP umiera z powodu powikłań krwotocznych we wczesnym okresie choroby. W opublikowanej analizie 792 śmiertelnych krwawień śródczaszkowych w przebiegu ostrej białaczki aż 44% dotyczyło OBP [8]. Niebezpieczne dla życia są również rozległe krwawienia w obrębie pęcherzyków płucnych. Mogą być one trudne do różnicowania z zespołem po tretynoinie.

Wykazano, że stopień ciężkości krwawień jest związany z podwyższoną liczbą leukocytów, nie koreluje natomiast z żadnym z badanych parametrów krzepnięcia. Nasilenie skazy krwotocznej i odsetek wczesnych zgonów z powodu krwawień są większe w drobnoziarnistej postaci OBP, która charakteryzuje się wyższą leukocytozą [9].

Powikłania zakrzepowe, chociaż występują rzadziej niż krwawienia, należą również do objawów koagulopatii w OBP. ATRA może prawdopodobnie przyczynić się do zwiększenia ryzyka rozwoju zakrzepicy w czasie leczenia indukującego.

Patogeneza DIC w ostrej białaczce

Czynnikami inicjującymi DIC są substancje o aktywności prokoagulacyjnej pochodzące z komórek białaczkowych. W komórkach tych zidentyfikowano dwa prokoagulanty: czynnik tkankowy (*tissue factor*; TF) i prokoagulant nowotworowy (*cancer procoagulant*; CP) [3]. Zasadnicze znaczenie ma TF, który poprzez aktywację zewnątrzpo pochodnego szlaku krzepnięcia prowadzi do generacji trombiny. Aktywność TF w białaczkowych promielocytach została po raz pierwszy wykazana w 1967 r. W następnych latach potwierdzono obecność TF w komórkach białaczkowych chorych z innymi podtypami OBSz oraz u niektórych chorych na OBL zwłaszcza T-komórkową. Najwyższe wartości antygenu i aktywności TF obserwowano w homogenatach białaczkowych promielocytów. W innych podtypach OBSz były one z kolei większe niż w OBL. Wykazano korelację pomiędzy aktywnością, antygenem i współczynnikiem aktywność/antygen TF w homogenatach komórek białaczkowych a występowaniem DIC [10].

Prokoagulant nowotworowy jest proteinazą cysteinową, która bezpośrednio aktywuje czynnik X, bez udziału fosfolipidów, czynnika VII i czynnika VIII. W izolowanych komórkach białaczkowych wykazano zmienną ekspresję CP w zależności od rodzaju i podtypu ostrej białaczki. Najwyższe wartości stwierdzono w OBP [11].

Aktywacja krzepnięcia w ostrej białaczce może być wywołana przez cytokiny pochodzące z komórek białaczkowych. Interleukina-1 β , czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α) i czynnik przepuszczalności naczyń mogą inicjować krzepnięcie przez stymulację monocytów do produkcji TF i modulację właściwości hemostatycznych komórek śródbłonna [12]. Pod wpływem cytokin prozapalnych dochodzi do zwiększonej ekspresji TF na powierzchni śródbłonna i jednoczesnego zahamowania trombo moduliny.

Istotne znaczenie w rozwoju DIC u chorych na ostre białaczki ma chemioterapia [13]. Cytostatyki mogą pośrednio indukować DIC, powodując uwalnianie prokoagulantów z ulegających lizie komórek białaczkowych. Podkreśla się również rolę apoptozy związanej z chemioterapią w aktywacji krzepnięcia. Zasadnicze znaczenie dla generacji trombiny ma ekspresja fosfatydyloseryny na powierzchni komórek ulegających apoptozie. W przebiegu apoptozy mogą być również uwalniane do krwi mikrocząstki bogate w TF. W czasie skojarzonej chemioterapii może zmniejszać się aktywność naturalnych inhibitorów krzepnięcia oraz mogą ulegać uszkodzeniu komórki śródbłonna. Zaburzenia te sprzyjają utrzymywaniu się patologicznej aktywacji krzepnięcia.

Patogeneza koagulopatii związanej z ostrą białaczką promielocytową jest złożona i wykracza poza ramy DIC. Podstawowe znaczenie w jej rozwoju mają białaczkowe promielocyty, które zawierają substancje prokoagulacyjne, jak i o działaniu fibrynolitycznym i proteolitycznym. Podkreśla

się kluczową rolę anneksyny II w patogenezie krwawień w OBP. Jej wysoka ekspresja jest charakterystyczna dla białaczkowych promielocytów [14]. Anneksyna II jest receptorem błonowym dla tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i plazminogenu. Rozpuszczalna anneksyna II działa jako kofaktor t-PA, zwiększając 60-krotnie generację plazminy [15]. Dużą zawartość anneksyny II stwierdzono w komórkach śródbłonka mikrokrążenia mózgowego, co może tłumaczyć częste występowanie krwawień śródczaszkowych w OBP. Krwawienia mogą być dodatkowo nasilane przez czynnościowy niedobór inhibitora fibrylizacji zależnego od trombiny (TAFI). U chorych z OBP stwierdzono znaczny stopień zmniejszenia aktywności TAFI (ok. 60%) przy prawidłowym stężeniu jego antygeny, co jest prawdopodobnie związane z działaniem plazminy. W białaczkowych promielocytach stwierdzono ekspresję kilku kluczowych markerów generacji plazminy, takich jak t-PA, urokinazowy aktywator plazminogenu (u-PA) i jego receptor, u-PAR [16]. Ostatnio wykazano, że w patogenezie koagulopatii towarzyszącej OBP ważne znaczenie mają mikrocząstki pochodzące z komórek białaczkowych, które mogą zawierać TF, t-PA, PAI-1 i anneksynę II [17].

Dodatkowym czynnikiem zaangażowanym w koagulopatię w przebiegu OBP jest patologicznie zwiększona proteoliza. Jest ona związana z proteazami, takimi jak elastaza i chymotrypsyna, które są obecne w ziarnistościach komórek białaczkowych. Enzymy proteolityczne mogą degradować fibrynogen oraz inne czynniki krzepnięcia i nasilać objawy skazy krwotocznej [3].

Diagnostyka laboratoryjna

Dotychczas nie wynaleziono wysoce czułego i jednocześnie specyficznego testu dla DIC. Diagnostyka laboratoryjna DIC opiera się na jednoczesnej interpretacji kilku badań krzepnięcia. W 2001 roku Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) zaproponowało kryteria rozpoznania DIC w oparciu o system punktów przyznawanych w zależności od wyników niektórych testów laboratoryjnych [1]. Algorytm diagnostyczny można stosować tylko u chorych, u których choroba podstawowa lub stan kliniczny może być przyczyną DIC. Liczba punktów ≥ 5 wskazuje na rozpoznanie ostrego DIC z czułością i swoistością $>90\%$. Ponieważ ostry DIC przebiega bardzo dynamicznie, badania hemostazy należące do algorytmu rozpoznawczego należy powtarzać co 12–24 godz. Mitrovic i wsp. wykazali, że wskaźnik algorytmu wynoszący 6 lub więcej punktów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wczesnego zgonu z powodu krwawienia u pacjentów z OBP [18]. Jednak tych obserwacji nie potwierdza Chang [19]. Ponadto należy podkreślić, że algorytm diagnostyczny nie uwzględnia wpływu choroby podstawowej na oceniane parametry hemostazy. Typowym objawem ostrej białaczki jest małopłytkowość, a liczba płytek jest jednym z czterech testów hemostazy uwzględnionych w algorytmie. Może to obniżać czułość i swoistość kryteriów diagnostycznych DIC u chorych na ostre białaczki.

Charakterystyka laboratoryjna DIC może być inna w OBP niż w pozostałych podtypach ostrej białaczki szpikowej. Lee i wsp. obserwowali niższe stężenie fibrynogenu, a większe dimeru D i produktów degradacji fibrynogenu/fibryny (FDP)

w przypadku OBP [20]. Jest to związane z aktywacją fibrylizacji charakterystyczną dla OBP. Rozpoznanie DIC z nadmierną fibrylizacją jest ważne dla postępowania terapeutycznego. Kryteria diagnostyczne tej postaci DIC przedstawiono w tabeli I.

Leczenie

Najważniejszą zasadą leczenia DIC jest próba usunięcia przyczyny leżącej u podłoża tego zespołu. Jednak w przypadku ostrej białaczki chemioterapia może zaostriżyć przebieg DIC i zwiększyć ryzyko groźnych krwawień. Większość śmiertelnych krwawień występuje w czasie leczenia indukującego remisję. Dlatego w tej fazie choroby niezwykle ważne znaczenie ma leczenie substytucyjne, którego celem jest wyrównanie zaburzeń krzepnięcia. Wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek płytkowych (KKP), świeżo mrożonego osocza lub koncentratów czynników krzepnięcia powinny przede wszystkim uwzględniać obecność istotnych krwawień i/lub ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Dane z badań klinicznych wskazują, że należy utrzymywać liczbę płytek powyżej 20 G/l, a u pacjentów z aktywnym krwawieniem powyżej 50 G/l [3]. Liczba płytek >20 G/l może nie zabezpieczać pacjentów z OBP i DIC przed krwawieniami. Yanada i wsp. wykazali, że 71% przypadków ciężkich krwawień u chorych na OBP wystąpiło przy liczbie płytek >30 G/l [22]. Dlatego w przypadku OBP uzasadnione jest utrzymywanie liczby płytek >50 G/l również u pacjentów bez aktywnego krwawienia. Zaleca się również zwiększenie stężenia fibrynogenu >100 mg/dl przez przetoczenie świeżo mrożonego osocza (*fresh frozen plasma*; FFP), koncentratu fibrynogenu lub krioprecypitatu. Preferowane jest FFP, które uzupełnia niedobór pozostałych czynników krzepnięcia, czynników biorących udział w fibrylizacji i naturalnych inhibitorów krzepnięcia [3].

Kwas retinowy w OBP

Zasadnicze znaczenie w leczeniu DIC u chorych na OBP ma wczesne wdrożenie kwasu retinowego. Powoduje on szybkie ustępowanie klinicznych i laboratoryjnych objawów DIC. Stężenia fibrynogenu i markerów aktywacji fibrylizacji

Tabela I – Kryteria diagnostyczne DIC z nadmierną fibrylizacją [21]
Table I – Diagnostic criteria of DIC with excessive fibrinolysis

Konieczne dla rozpoznania	TAT ≥ 20 $\mu\text{g/l}$ PAP ≥ 10 $\mu\text{g/l}$
Testy hemostazy (spełnione co najmniej 2 z 3)	FDP ≥ 80 $\mu\text{g/l}$ Fibrynogen <100 mg/dl Zwiększony współczynnik FDP/dimer D
Testy o znaczeniu klinicznym (zwiększone prawdopodobieństwo ciężkiego krwawienia)	Liczba płytek <50 G/l Obniżenie $\alpha 2$ -antypłazminy $>50\%$

(α_2 -antyplazmina, kompleksy plazmina- α_2 -antyplazmina) wracają do normy w ciągu 5 pierwszych dni stosowania leku [23]. Dłużej, nawet do 2 tygodni, mogą utrzymywać się podwyższone stężenia markerów generacji trombiny (fragment 1+2, kompleksy trombina-antytrombina) zwłaszcza u osób z hiperleukocytozą. ATRA działa na różne elementy krzepnięcia krwi i fibrylizy. W badaniach *in vitro* i/lub *in vivo* wykazano, że w komórkach białaczkowych zmniejsza on aktywność TF i CP, zmniejsza syntezę katepsyny G oraz ekspresję aneksyny II na powierzchni komórek [24]. Stwierdzono ponadto, że ATRA redukuje niekorzystny wpływ TNF- α na ekspresję TF i TM na komórkach śródbłonna.

Heparyna

Wpływ heparyny na przebieg DIC jest kontrowersyjny. Choć – z jednej strony – heparyna może przerwać łańcuch patologicznej aktywacji krzepnięcia, to z drugiej może również przyczynić się do wystąpienia niebezpiecznych krwawień. U pacjentów z DIC i dominującymi powikłaniami zakrzepowymi należy rozważyć terapeutyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej lub drobnocząsteczkowej. Z kolei profilaktyczne dawki heparyny drobnocząsteczkowej mogą być korzystne u niekrwawiących pacjentów z wysokim ryzykiem zakrzepowym [25]. Te brytyjskie zalecenia leczenia DIC mogą również odnosić się do postępowania u chorych na ostre białaczkę. Należy jednak uwzględnić znacznie większe ryzyko śmiertelnych krwotoków u chorych na ostrą białaczkę, zwłaszcza OBP. Obserwacje pochodzące z okresu przed wprowadzeniem do leczenia ATRA wskazywały na zmniejszenie częstości śmiertelnych krwawień u pacjentów z OBP i DIC leczonych heparyną [3]. Jednak duża retrospektywna analiza nie potwierdziła korzystnego wpływu heparyny na częstość wczesnych zgonów z powodu krwawień i całkowitych remisji oraz czasu całkowitego przeżycia [7]. Po wprowadzeniu ATRA do leczenia OBP wycofano się ze stosowania heparyny. Jednak według niektórych badaczy należy rozważyć profilaktykę przeciwzakrzepową za pomocą drobnocząsteczkowej heparyny lub fondaparinuxu w czasie leczenia ATRA, po ustąpieniu krwawień. Jest to uzasadnione przesunięciem się równowagi pomiędzy aktywacją krzepnięcia i fibrylizy w kierunku stanu prozakrzepowego w pierwszym okresie stosowania ATRA.

Leki przeciwfibrynolityczne

Zasadniczo leki antyfibrynolityczne nie są zalecane u pacjentów z DIC, ponieważ mogą potęgować odkładanie fibryny w naczyniach, co prowadzi do niedokrwiennego uszkodzenia tkanek i narządów. Wskazaniem do ich stosowania mogą być przypadki DIC z hiperfibrylizacją. Jednak wynik badań oceniających skuteczność tej grupy leków w zapobieganiu i leczeniu krwawień w OBP są niejednoznaczne. Co więcej, należy unikać jednoczesnego stosowania leków antyfibrynolitycznych z ATRA ze względu na ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dlatego powinny być one stosowane tylko w przypadku krwawień zagrażających życiu [26].

Rekombinowana trombomodulina

W 2008 roku rekombinowana trombomodulina (rTM) została zarejestrowana do leczenia DIC w Japonii. Wyniki randomizowanego badania III fazy wykazały, że leczenie rTM DIC związanego z infekcją lub ostrą białaczką prowadzi do szybszego ustępowania koagulopatii i zmniejszenia częstości krwawień w porównaniu z niskimi dawkami heparyny [27]. Wyniki ostatnich badań potwierdzają skuteczność, jak i dobrą tolerancję rTM w leczeniu DIC [28, 29]. Mechanizm działania rTM w DIC związanym z OBP nie jest dokładnie poznany. rTM wykazuje efekt cytoprotekcyjny i przeciwważalny poprzez aktywne białko C. W badaniach *in vitro* wykazano, że rTM zmniejsza ekspresję aneksyny II na białaczkowych promielocytach, hamując w ten sposób produkcję plazminy. rTM działa synergistycznie z ATRA na różnicowanie komórek białaczkowych [30]. Z kolei ATRA normalizuje nieprawidłową aktywację krzepnięcia m.in. przez indukcję TM na śródbłonnkach i komórkach OBP.

Inne metody leczenia

W literaturze jest wiele opisów przypadków skutecznego leczenia krwawień związanych z DIC za pomocą rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rVIIa) [31]. Był on również z powodzeniem stosowany u chorych na OBP. Skuteczność rVIIa w OBP może być ograniczona małopłytkowością, ponieważ czynnik X jest aktywowany na powierzchni płytek. Dostępne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rVIIa w OBP są niewystarczające dla wydania jednoznacznej opinii o jego przydatności w tym wskazaniu.

DIC jest częstym powikłaniem ostrej białaczki. Może być przyczyną zagrażających życiu krwawień zwłaszcza w ostrej białaczce promielocytowej. Choć wprowadzenie ATRA do leczenia OBP zdecydowanie ograniczyło śmiertelność związaną z DIC, to nadal krwawienia są przyczyną zgonu 5–10% chorych. Zmniejszenie odsetka zgonów można uzyskać przez ulepszenie metod terapii substytucyjnej. Obiecujące są wyniki leczenia DIC u chorych na OBP za pomocą rekombinowanej trombopoetyny.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Taylor Jr F, Toh C, Hoots W, Wada H, Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86: 1327-1330.
- [2] Hardaway R, McKay D. Disseminated intravascular coagulation a cause of shock. *Ann Surg* 1955;149:462-470.
- [3] Franchini M, Di Minno MN, Coppola A. Disseminated intravascular coagulation in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:388-403.
- [4] Sarris A, Cortes J, Kantarjian H, et al. Disseminated intravascular coagulation in adult acute lymphoblastic leukemia: frequent complications with fibrinogen levels less than 100 mg/dl. *Leuk Lymphoma* 1996;21:85-92.
- [5] Dixit A, Chatterjee T, Mishra P, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia at presentation and during induction therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:292-298.
- [6] Sarris A, Kempin S, Berman E, et al. High incidence of disseminated intravascular coagulation during remission induction of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;79:1305-1310.
- [7] Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood* 1990;75:2112-2117.
- [8] Kim H, Lee J, Choi S, Kim W, Lee J, Lee K. Analysis of fatal intracranial hemorrhage in 792 acute leukemia patients. *Haematologica* 2004;89:622-624.
- [9] Tallman MS, Abutalib SA, Altman JK. The double hazard of thrombophilia and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *Semin Thromb Hemost* 2007;33: 330-338.
- [10] Nakasaki T, Wada H, Watanabe R, et al. Elevated tissue factor levels in leukemic cell homogenate. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:14-17.
- [11] Donati M, Falanga A, Consonni R, et al. Cancer procoagulant in acute non lymphoid leukemia: relationship of enzyme detection to disease activity. *Thromb Haemost* 1990;64: 11-16.
- [12] Cozzolino F, Torcia M, Miliani A, et al. Potential role of interleukin-1 as the trigger for diffuse intravascular coagulation in acute nonlymphoblastic leukemia. *Am J Med* 1988;84:240-250.
- [13] Chojnowski K, Wawrzyniak E, Treliński J, Niewiarowska J, Cierniewski C. Assessment of coagulation disorders in patients with acute leukemia before and after cytostatic treatment. *Leuk Lymphoma* 1999;36:77-84.
- [14] Menell J, Cesarman G, Jacovina A, McLaughlin M, Lev E, Hajjar K. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:994-1004.
- [15] Cesarman G, Guevara C, Hajjar K. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator (t-PA). II. Annexin II-mediated enhancement of t-PA-dependent plasminogen activation. *J Biol Chem* 1994;269:21198-21203.
- [16] Nadir Y, Katz T, Sarig G, et al. Hemostatic balance on the surface of leukemic cells: the role of tissue factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Haematologica* 2005;90:1549-1556.
- [17] Gheldof D, Mullier F, Bailly N, et al. Microparticle bearing tissue factor: a link between promyelocytic cells and hypercoagulable state. *Thromb Res* 2014;133:433-439.
- [18] Mitrovic M, Suvajdzic N, Bogdanovic A, et al. International Society of Thrombosis and Hemostasis Scoring System for disseminated intravascular coagulation ≥ 6 : a new predictor of hemorrhagic early death in acute promyelocytic leukemia. *Med Oncol* 2013;30:47818.
- [19] Chang H. Is it all about cutoffs? Can DIC scores predict bleeding in APL? *Med Oncol* 2013;30:652.
- [20] Lee H, Park H, Kim H, Park S. Comparison of laboratory characteristics between acute promyelocytic leukemia and other subtypes of acute myeloid leukemia with disseminated intravascular coagulation. *Blood Res* 2013;48:250-253.
- [21] Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2014;2:20.
- [22] Yanada M, Matsushita T, Asou N, et al. Severe hemorrhagic complications during remission induction therapy for acute promyelocytic leukemia: incidence, risk factors, and influence on outcome. *Eur J Haematol* 2007;78:213-219.
- [23] Dombret H, Scrobohaci M, Daniel M, et al. In vivo thrombin and plasmin activities in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): effect of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy. *Leukemia* 1995;9:19-24.
- [24] Koyama T, Hirokawa S, Kawamata N, Tohda S, Aoki N. All-trans retinoic acid upregulates thrombomodulin and downregulates tissue-factor expression in acute promyelocytic leukemia cells: distinct expression of thrombomodulin and tissue factor in human leukemic cells. *Blood* 1994;84:3001-3009.
- [25] Levi M, Toh C, Thachil J, Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145:24-33.
- [26] Sanz M, Grimwade D, Tallman M, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-1891.
- [27] Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al. Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:31-41.
- [28] Ikezoe T, Takeuchi A, Isaka M, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin safely and effectively rescues acute promyelocytic leukemia patients from disseminated intravascular coagulation. *Leuk Res* 2012;36:1398-1402.
- [29] Kawano N, Tasaki A, Kuriyama T, et al. Effects of recombinant human soluble thrombomodulin treatment for disseminated intravascular coagulation at a single institution—an analysis of 62 cases caused by infectious diseases and 30 cases caused by hematological diseases. *Intern Med* 2014;53:205-213.
- [30] Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* 2014;100:27-37.
- [31] Franchini M, Manzato F, Salvagno G, Lippi G. Potential role of recombinant activated factor VII for the treatment of severe bleeding associated with disseminated intravascular coagulation: a systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:589-593.