

Management of Hematologic Emergency

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 승 태

암환자에서 혈액학적 응급상황은 조혈기능장애와 혈액응고장애의 형태로 나타난다. 조혈기능의 장애는 대개 혈액 세포의 생산 장애가 주를 이루며, 이는 질병의 골수침범, 일차적인 골수기능 부전, 그리고 치료연관 골수독성 등에 기인하게 된다. 이에 의하여 빈혈, 혈소판감소증, 파립구감소증 및 범혈구 감소증이 나타나게 된다. 혈액세포의 과생산이 문제가 되는 경우는 주로 급성 백혈병에서 hyperleukocytosis 및 leukostasis syndrome이다. 혈액응고장애는 출혈 및 혈전증으로 나타나며, 질환 자체에 의하여 발생하거나 혹은 치료연관 독성으로 나타날 수도 있다.

골수기능의 감소(Depression of bone marrow activity) 로 인한 합병증

주된 혈액학적 응급상황은 다양한 원인에 의한 골수기능부전에 의하여 발생하는 빈혈, 혈소판감소증 및 파립구감소증과 연관되어 있으며, 원인 여부에 불문하고 이에 대한 대증적 지지요법이 매우 중요하다. 지지요법으로는 성분 수혈이 주가 되었고, 특히 암환자와 같이 면역기능이 저하된 환자들에 있어서 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

- 면역기능이 현저히 저하된 혈액암 환자 혹은 조혈모세포이식 수여자는 모든 blood product는 수혈연관 이식편대숙주반응의 예방을 위한 방사선 조사를 고려한다.
- 모든 혈액제제는 leukocyte filter를 시행한다. Leukocyte filter를 통해 CMV 감염 기회를 감소시켜며, 또한 반복되는 수혈에 의한 alloimmunization과 발열, 호흡곤란 등의 수혈연관 급성 부작용 등을 감소시킬 수 있다.
- 수혈은 반드시 필요한 경우가 아니면 최대한 자제해야 하며, 이는 수혈연관 감염증의 기회를 고려함

과 함께 재생불량성빈혈 환자에서 특히 수혈로 인한 alloimmunization과 이로인한 동종 조혈모세포이식 후의 생착실패 등의 위험도를 감소시키기 위함이다.

1. 빈혈(Anemia)

빈혈은 대부분의 암환자에서 동반되며 주로 만성질환과 연관된 만성 경과와 빈혈로 나타나게 되므로 암과 연관된 출혈이 발생하지 않는 이상 수혈이 필요한 경우는 드물다. 그러나 항암화학요법에 의한 골수기능저하로 인한 빈혈이 발생하나 골수유래의 혈액암의 경우 골수기능부전과 연관 되어 진단시부터 심한 빈혈이 발생하여 수혈을 요하는 경우가 빈번하다. 색소 수치가 급격하게 떨어진 경우가 아닌 이상 hematocrit이 25% 미만에서도 수혈이 반드시 필요하지는 않으나, 환자가 급성 병색을 보이거나 cardiopulmonary symptom/sign 이 있는 경우는 hematocrit을 25-30%이상 유지해 주는 것이 권장된다.

빈혈이 심하여 cardiopulmonary decompensation이 나타나는 경우 농축 적혈구 (packed RBCs; PRBCs) 를 수혈해야 한다. PRBC의 1unit의 용량은 250-300 mL 정도이며, hematocrit 은 70-85%이다. PRBC 10 mL/kg 를 수혈할 경우 혈색소를 2-3 g/dL증가시키므로 60kg 성인 기준으로 2 unit을 수혈할 경우 같은 정도의 혈색소 증가를 기대할 수 있다. 수혈 속도는 PRBCs 10-15 mL/kg 를 2-4 시간에 걸쳐 수혈하면 안전하나, 심부전 및 혈색소 5g/dL미만의 중증 만성 빈혈환자에서는 1/2 의 속도로 수혈해야 한다.

2. 혈소판 감소증(Thrombocytopenia)

혈소판 감소증은 생성감소 혹은 급격한 소모의 증가에 의하여 발생하게 된다. 골수유래 혈액암의 경우 대개 혈소판 감소로 인한 출혈증상이 진단시부터 흔히 나타나게 되며 항암화학요법을 시작하게 되면 혈소판 감소는

Table 1. Common Transfusion Reactions

Reaction	Incidence	Etiology	Therapy
Fever	0.1 5 per 100	Commonly due to recipient antibodies to WBC or platelets in transfused blood product and subsequent release of pyrogens (IL 1, IL 6, TNF); rarely secondary to bacterial contamination of transfused blood product; rarely an initial symptom of an acute hemolytic reaction	Antipyretic (acetaminophen) for both acute management and pretreatment of subsequent transfusions.
Rash, urticarial or allergic	0.5 4 per 100	Result of proteins in donor plasma that precipitates histamine release in the recipient. Immunologic memory may be exhibited on subsequent transfusions.	Antihistamine for both acute management and pretreatment of subsequent transfusions. Washed products may be used if reactions are severe or persist despite pretreatment.
Transfusion related acute lung injury (TRALI)	1 per 2000	Passive transfer of anti HLA antibodies directed against recipient WBC. Less commonly, patient anti HLA antibody against donor WBC. Results in leukoagglutination and acute respiratory compromise. May occur hours after transfusion.	First, symptomatic respiratory support. Consider washed blood products on subsequent transfusion to remove antibody. HLA specific blood products may be necessary.
Anaphylaxis to first transfusion	1 per 800-1000	First transfusion: Recipient is IgA deficient and donor has IgA antibody present in the plasma.	Stop transfusion. Emergency management of anaphylaxis, then test serum of both donor/blood and recipient for quantitative IgA level. Future blood products only from IgA deficient donors. Recipient must be counseled regarding IgA deficiency.
Anaphylaxis after first transfusion	Unknown	First transfusion: Recipient most likely had a mild, unrecognized allergic/urticarial response to a prior transfusion and current reaction results from amplified immune response.	Stop transfusion. Emergency management of anaphylaxis using antihistamine, steroid, and epinephrine, as necessary.
Hemolysis, acute	1/200,000)	Intravascular: Recipient IgM antibody against transfused RBC antigen, usually ABO antigens. Less often results from exposure of a neoantigen. IgM antibody fixes complement and activates the coagulation cascade.	Stop transfusion. Emergency management of hypotension, fever, chest pain and respiratory compromise. Expect renal failure and DIC. Approximately 40% of transfusion related deaths result from acute hemolytic reactions.
Hemolysis, delayed	1/800	Extravascular: Recipient IgG antibody against minor RBC antigen. Complement not usually fixed and hemolysis is extravascular with fever, malaise, weakness, anemia and indirect hyperbilirubinemia occurring days to weeks later.	Symptomatic treatment.
Graft versus host disease	Rare	Nonirradiated PRBC or platelets containing peripheral blood progenitor cells transfused to immunoincompetent recipient or homozygous donor to immunocompetent heterozygous recipient.	Irradiate all blood products administered to immunocompromised hosts (including neonates) and directed donor products from relatives. GVHD is usually lethal. Once developed, stem cell transplantation is the optimal therapy.

대개 더욱 심화되므로 이에 대한 적극적인 지지요법이 항암치료의 일부로서 매우 중요하다고 할 수 있다.

혈소판 수혈은 출혈에 대한 예방적 및 치료적 목적으로 시행하게 되며, 수혈 전에 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

- 혈소판 소모 증가에 의한 혈소판감소증의 경우 출혈증상이 있지 않으면 가급적 혈소판 수혈을 자제한다.
- 이유여하를 막론하고 혈소판 수치가 10,000/uL이하인 경우 혈소판 수혈을 시행한다.
- 다음과 같은 경우 혈소판 수치를 20,000/uL이상기준으로 혈소판수혈을 시행한다.
 - 혈소판급성 골수성 백혈병의 관해유도 항암화학요법 시행중인 경우
 - 혈소판 수치가 하루에 50%이상의 폭으로 감소한 경우
 - Hyperleukocytosis가 동반된 급성백혈병 환자 (AML >100,000/uL, ALL >300,000-400,000/uL)
- PT, aPTT등 응고계 정상이면서 출혈증상이 동반된 환자의 경우 혈소판 수치를 50,000/uL이상기준으로 혈소판수혈을 시행한다.
- Lumbar puncture 를 하기 전에는 혈소판 수치를 50,000/uL이상 유지한다.
- 혈소판에 대한 alloimmunization이 있는 환자에서 출혈이 발생한 경우 혈소판 수혈 속도를 2-6시간에 걸쳐 천천히 시행한다.

혈소판은 single-donor 혹은 pooled random-donor product의 두가지가 있으며, 원칙적으로 감염성 질환의 전파와 alloimmunization의 기회를 줄인다는 의미에서 single-donor product가 선호된다. 일반적으로 정상 splenic activity를 가지고 있는 환자에서 1 platelet U/m² (5.5×10¹⁰/m²) 을 수혈할 경우 혈소판 수치는 10,000-12,000/uL 의 증가를 기대할 수 있으며 single-donor plateletpheresis unit 은 약 4×10¹¹ 의 혈소판을 함유한 것으로 계산되므로 6 random-donor platelet units와 동등한 것으로 계산된다. 혈소판 감소증에 의한 출혈 발생 시 일반적으로 40,000-45,000/uL 의 혈소판 수치 증가로 지혈이 가능하다. 2회이상의 혈소판 수혈에서 지속적으로 1 platelet U/m² 수혈당 <5,000-6,500/uL미만의 혈소

판 증가시 (기대치의 50% 미만) alloimmunization 에 의하여 수혈된 혈소판이 파괴되는 것으로 간주할 수 있으며, 이 경우 수혈 15-20 분후 혈소판 수치도 낮게 측정되며, antiplatelet antibodies가 양성으로 나타날 수 있다. Alloimmunization에 의한 혈소판수혈불응의 경우 platelet crossmatching이나 HLA matched platelet을 수혈해야 한다.

3. 과립구 감소증(Granulocytopenia)

과립구 감소증은 항암화학요법의 가장 흔한 합병증이나, 질환 자체의 골수침범 혹은 일차적골수기능부전에 의해서도 발생할 수 있다. 말초혈 과립구 수치가 500/uL 미만으로 감소하면 감염증의 위험도가 현저히 증가하게 되며, 특히 과립구 감소기간이 2주이상 지속될 경우 전신 진균증(systemic fungal infection)의 빈도가 높아진다. 골수억압성 항암화학요법후 발생하는 과립구 감소증 환자는 광범위한 종류의 세균성 감염증이 쉽게 발생하므로 발열 등의 증상 및 증후가 나타나면 균배양검사와 함께 즉시 광범위항생제를 투여해야 한다. 특히 이런 환자에서는 그람 양성 및 음성 균주 모두 호발하는데 주로 피부 및 장내 상재균들이 원인균주가 되므로 광범위 항생제를 선택함에 있어서 이에 대한 고려가 필수이다. 과립구 감소증의 대증적 치료제로서 granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 가 널리 사용되고 있다. 과립구 수혈(granulocyte transfusion)은 항균제 치료에 반응하지 않는 과립구 감소증 환자의 세균성 및 진균감염에서 시도될 수 있는 때로는 매우 효과적인 치료방침이나 수혈연관 부작용이 많고 또한 치료효과 또한 예측하기 힘든 단점이 있다.

4. 림프구계 기능 저하(Abnormality of the Lymphoid System)

림프구계는 과립구계와 마찬가지로 인체의 역기능에 매우 중요한 역할을 하게 되는데, 많은 수의 암환자에서 질환 자체와 연관되어 림프구계 기능이상이 동반되며, 이는 항암치료가 시작되면 더욱 심화된다. 림프구계 면역기능은 체액성 면역(humoral immunity)과 세포성 면역(cellular immunity)로 크게 구분할 수 있다. 체액성 면역을 결핍될 경우 항체 형성에 장애가 생겨 주로 encapsulated bacteria (including *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*)에 중증감염이 발생할 수

있으며, 세포성 면역결핍의 경우 virus, fungus 및 protozoal infection 등의 atypical infection에 쉽게 노출된다. 임상적으로 세포성 면역결핍에 의한 atypical infection 이 진단 및 치료가 더욱 어렵기 때문에 이러한 환자들에게서 prophylaxis의 중요성이 더욱 강조되고 있다. 예를 들면 항암화학요법의 시행과 함께 과립구 감소증과 더불어 림프구계 기능이상이 발생하게 되므로(특히 glucocorticoid-containing regimens, T cell targeted drug 등) *Pneumocystis pneumonia* prophylaxis를 고려해야 한다. 항암화학요법이 끝나고 과립구 감소증은 빠른시간에 회복되나 림프구계 면역기능이 회복되기 위해서는 대개 6개월 이상이 소요되며, 일부 질환에서는 완전관해 상태에서도 면역기능이 완전히 회복되지 않는 경우도 있다.

응고장애 (Coagulation Abnormalities)

암환자의 경우 진단시 질환 자체 때문에 혹은 치료연관 독성에 의하여 응고장애 및 과응고에 의하여 출혈 및 혈전증이 발생하게 된다. 특히 이러한 임상 양상은 hyperleukocytosis에서 흔히 동반되며 또한 AML M3와 monocytic leukemia (M4, M5)의 관해유도 항암화학요법과 동반되어 백혈구 수치와 상관 없이도 호발하게 된다. 이 경우 항암화학요법에 의한 백혈병 세포의 파괴와 함께 fibrinolytic protease가 유출되어 주로 출혈성 경향이 나타나게 되며, 이로인한 뇌 및 폐출혈 등이 early mortality/morbidity에 중요한 기여를 하게 되므로 이에 대한 철저한 대비가 무엇보다도 중요하다. 응고장애에 의한 출혈은 이 외에도 procoagulant cascade의 지속적인 활성화에 의한 coagulation factor의 과소모, 혹은 간기능 부전에 의한 생성 부족으로 인하여 발생할 수도 있다.

1. 범발성 혈관내 응고증(Disseminated intravascular coagulation)

범발성 혈관내 응고증 (DIC) 은 여러가지 원인에 의하여(Table 2) 혈액응고체계의 과도한 활성화가 유발되고, 이에 따른 혈액응고인자들의 과소모에 의하여 일차적으로 출혈성 경향이 두드러지게 나타나게 되며, 또한 과응고에 의하여 microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) 및 중요장기의 혈전증 (thrombosis)이 동반되어 궁극적으로 장기부전(end organ damage 및 failure) 소견이 나타나게 된다. DIC는 전술한 바와 같이 AML의

induction chemotherapy, 치료전 후의 sepsis와 연관되어서 주로 발생하며, disseminated solid tumor에서 간혹 나타날 수 있다.

진단은 coagulation profile의 변화, 즉 thrombocytopenia와 병행하여 PT, aPTT의 연장, Fibrinogen 감소, fibrin monomers 혹은 fibrin degradation product(FDP)의 증가 소견을 확인한다. 치료는 supportive care로서 replacement therapy와 함께 원인질환의 치료가 병행되어야 한다.

Thrombocytopenia에 대한 혈소판 수혈과 함께 fresh frozen plasma, fibrinogen 등의 혈액제제를적극적으로 투여하게 되며, 출혈 및 혈전증 등의 임상증상이 뚜렷한 환자에서 low dose heparin (7.5 U/kg/h)을 투여할 수 있으며, anti-plasmin 이 현저히 저하된 환자에서 epsilon-aminocaproic acid 의 투여가 도움이 될 수도 있다.

2. 혈전증(Thrombosis)

DIC 및 hyperleukocytosis, 중심정맥도관 등과 연관되어 혈전증이 발생할 수 있다. L-asparaginase투여 후 L-asparaginase는 plasminogen, antithrombin II 및 protein C/S수치를 감소시켜서 thrombophilic state를 유발할 수 있으며, 특히 cerebral venous sinus에 혈전증이 호발하게 된다. 임상양상은 무증상에서 생명에 위협을 주는 중증에 까지 다양하며 headaches, seizure, focal motor deficits, aphasia 등의 증상을 보인다. 치료는 대증적 치료가 주이며 대부분의 long term sequelae없이 회복되는 것으로 보고되고 있다.

그외 일부 혈액종양에서 나타날 수 있는 특수한 상황들

1. Hyperleukocytosis

Hyperleukocytosis 및 이와 연관된 leukostasis syndrom은 급성 백혈병에서 진단시 나타날 수 있는 치명적인 합병증의 하나이다. Hyperleukocytosis 는 대개 말초혈 blast count가 100,000/ul 이상일 경우를 기준으로 하며, acute myeloid leukemia (AML)의 경우 5-13%, acute lymphoblastic leukemia (ALL)의 10-30%에서 초진시 나타나게 되는데 leukostasis syndrom은 주로 AML에서만 나타난다. 말초혈에 blast count가 증가함에 따라 혈액 점도가 증가함에 의한 혈류의 저하와 blast

의 혈관 내벽침윤에 의한 출혈이 발생하게 된다. 혈류저하에 의하여 조직의 저산소증이 유발되며, 이는 증식속도가 빠른 blast에 의하여 더욱 심화되며, blast에서 분비되는 여러 가지 cytokine 등의 영향과 저산소증에 의한 혈관내피세포의 손상과 이에 따른 출혈이 더욱 악화된다. AML에서 발생하는 이유는 특히 myeloid blast가 lymphoblast에 비해서 세포용적이 크고, 정상 혈액세포에 비해 deformability가 현저히 떨어지기 때문이며 경우에 따라서는 blast count 50,000/uI에서도 발생할 수 있다. 이러한 blast count가 매우 높은 환자들에서 병리학적으로 대부분의 장기에서 leukostasis의 증거가 발견되는 것으로 알려져 있으나, 임상적으로 나타나는 것은 대개 brain과 pulmonary involvement이다. Brain leukostasis의 주 증상은 stupor, headache, dizziness, tinnitus, visual disturbances, ataxia, confusion, coma, 등이며 심하면 sudden death할 수도 있다. Pulmonary leukostasis는 respiratory distress, hypoxemia, and progress to respiratory failure 의 양상으로 나타나며, chest PA상 interstitial 내지 alveolar infiltrates로 보이거나 정상일 수도 있다. CLL및 만성기의 CML에서는 hyperleukocytosis가 있어도 leukostasis syndrome은 나타나지 않는다.

치료는 leukapheresis와 함께 항암화학요법을 시작하는 것이다. CNS symptom이 심할 경우 600 cGy 의 whole-brain irradiation을 병행 할 수 있다. 때로는 pulmonary symptom은 항암치료가 시작되면서 폐조직내에서 blast lysis에 의하여 hypoxemia가 갑자기 심화되고, chest PA상 infiltrate 증가하는 등 pulmonary hemorrhage 양상이 나타날 수 있으며, "leukemic cell lysis pneumopathy."라고도 한다. 추가적인 보존적 치료로서 충분한 수액공급과 urine alkalinization, allopurinol투여 등을 통한 항암화학요법에 따른 중앙용해 증후군의 예방, 그리고 leukemic cell lysis에 의해서 발생하는 disseminated intravascular coagulation등의 출혈성 경향에 대한 적극적인 혈장 및 fibrinogen제제, 혈소판 수혈 등의 지지요법이 초기 사망률을 낮추기 위해서 매우 중요하겠다. 특히 혈소판 수치는 혈액내 blast fragment를 혈소판으로 miscount하여 실제보다 높게 읽히는 경우가 있으므로 더욱 적극적인 혈소판 수혈이 필요하다. 그러나 적혈구 수혈은 blast count가 충분히 감소할 때까지는 금기이며, 적혈구 수혈이 혈액 점성도를 더욱 높임으로써 증상을

악화시킬 수 있기 때문이다.

2. Retinoic Acid Syndrome

Retinoic acid syndrome (RAS) 은 ATRA (all trans retinoic acid)를 induction therapy로 투여 받는 AML (M3) 환자에서 나타날 수 있는 특징적인 임상 증상 및 증후를 일컫으며, 전체 환자의 6-26%에서 발생하는 것으로 보고되고 있다. 특징적인 증상은 respiratory distress, fever, pulmonary infiltrates, weight gain, pleural effusion, renal failure, pericardial effusion, cardiac failure, hypotension 등이며, 신속한 치료를 하지 않으면 치명적인 결과가 초래될 수 있으므로 ATRA치료시 항상 이에 대한 경각심을 가져야 한다. 증상은 ATRA시작 후 30일 이내에 발생하며 대개 일주일 전후에 호발 한다.

치료는 dexamethasone 투여(10mg/day, Bid, intravenous)이며, 초기증상이 나타날 무렵 신속히사용하는 것이 중요하다. 일반적으로 ATRA투여중지가 권고되지는 않으나, 중증 환자 및 dexamethasone 투여에도 반응이 없을 경우 일시 중지할 수 있다. Dexamethasone은 RAS연관 증상이 없어질 때까지 유지해야 한다. 예방적 목적의 steroid 투여가 RAS연관 morbidity/ mortality를 감소시킨다는 증거는 아직까지 없으나, 진단시 WBC > 50,000/uL인 경우 prophylactic steroid를 투여할 수도 있다. 이외 보존적 치료로서 기계호흡을 요하는 경우 20%, 혈액투석 3% 등 적극적인 지지요법이 필요하겠다. 사망률은 5-29%로 보고되었으나, 최근에 RAS에 대한 인식과 신속한 대처로 인하여 최근에는 5% 전후로 감소추세이다.

3. Hemolytic-Uremic Syndrome

일부 항암제 투여 후 hemolytic-uremic syndrome (HUS) 및, 더욱 드물게는 thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 가 발생할 수 있다. Mitomycin 이 대표적인 약제이며, 이외에도 cisplatin, bleomycin, gemcitabine 등과 연관되어 보고된 바 있다. 주로 위, 대장, 유방암환자에서 발생되었으며, 1/3의 경우 발생당시 disease-free이었다. 드물에 bone marrow transplant recipient에서도 발생이 보고되고 있다. 약물에 의한 경우 HUS는 대개 마지막 투여 후 4-8주 후 나타나나, 수개월 후에 발생하기도 한다. 임상양상은 microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure의 특징적인 양

상으로 나타나며, dyspnea, weakness, fatigue, oliguria, purpura 등이 초기 주된 증상이다. Systemic hypertension 과 pulmonary edema 가 흔한 증상이며, 특히 혈장 및 적혈구 수혈 후 hypertension, pulmonary edema, hemolysis, renal failure 등의 임상증후가 급격히 나빠질 수 있으므로 세심한 주의를 요한다. 그외에 심혈관계 증상으로 atrial arrhythmia, pericardial friction rub, pericardial effusion 등이 있으며, bleomycin에 의한 경우 Raynaud's phenomenon 이 흔히 동반된다고 보고된 바 있다.

검사실 소견으로 말초혈액도말검사상 전형적인 MAHA소견, 즉 anemia 와 동반 된 red blood cell fragmentation/numerous schistocytes, polychromatophilia 가 관찰되며, reticulocytosis, plasma haptoglobin감소, lactic dehydrogenase (LDH) 증가 등의 hemolysis소견 이 현저하다. 혈청 bilirubin은 정상 혹은 약간 증가하며, Coombs test 는 음성이다. 백혈구는 대개 정상이며, 혈소판은 대부분의 경우 100,000/uL 으로 감소한다. Coagulation profile은 대개 정상이나, thrombin time 및 FDP가 증가되기도 한다. 혈청 creatinine 수치는 증가되어 있으며, 대개 수주내에 지속적으로 나빠지는 subacute renal failure양상을 보인다. Urinalysis 상 hematuria, proteinuria, granular/ hyaline casts 나타나며, CIC

(circulating immune complexes)가 양성인 경우가 흔하다. 병리조직학적으로 주로 신장내의 capillaries 및 arterioles 등의 혈관벽에 fibrin이 침착 되어 있으며, 이는 다른 원인의 HUS와 동일하다. 원인은 뚜렷지 않으나 immune complexes 와 연관이 있을 것으로 추정된다. 예후는 불량하여 대부분의 환자가 수개월내에 사망하게 된다. 혈장교환술(plasma exchange)로 대부분의 혈액학적 이상 소견은 호전되나 신부전증은 호전되지 않는다. Staphylococcal protein A column 을 이용한 immunoperfusion 이 가장 효과적인 치료방침으로 알려져 있으며, 50%의 환자에서 혈액학적 호전과 함께 신부전증의 악화가 방지 되었다고 보고된 바 있다.

REFERENCES

- 1) Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (eds): *Hematology: Basic Principles and Practice. 4th edition. Philadelphia, PA, Churchill Livingstone, 2005, pp 955-1018*
- 2) Gucalp R, Dutcher J: *Oncologic emergencies, in Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL(eds): Harrison's Principles of internal medicine. 16th edition. New York, NY, McGraw-Hill, 2005, pp575-583*
- 3) Schrijvers D. *Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia. ASH Educational Book 2006, pp 149-150*