

我如何治疗儿童急性早幼粒细胞白血病

张丽 竺晓凡

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:竺晓凡,Email:xfzhu@ihcams.ac.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.001

How I treat children with acute promyelocytic leukemia

Zhang Li, Zhu Xiaofan

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhu Xiaofan, Email:xfzhu@ihcams.ac.cn

急性早幼粒细胞白血病(APL)是以骨髓中异常早幼粒细胞增多为特征的急性髓系白血病(AML),可伴有t(15;17)染色体改变及PML-RAR α 融合基因^[1-3]。APL占有成人AML的5%~13%^[4]。在我国,APL占儿童AML的25%~30%^[5-6]。全反式维甲酸(ATRA)及亚砷酸(ATO)的联合使用使APL成为一种可治愈的白血病^[3,7-8]。口服砷剂(如复方黄黛片)的出现,使APL的治疗转变为家庭治疗模式^[8-9]。在本文中,笔者结合2019年欧洲白血病网APL治疗最新推荐^[8]及儿童APL诊疗规范(2018版)^[10],通过对1例APL患儿诊疗过程的回顾,介绍我们对儿童APL的治疗理念及经验。

一、典型病例

患儿,男,7岁,身高127 cm,体重23 kg。2017年5月因“头晕、乏力伴呕吐5 d,发热1 d”就诊于当地医院。血常规:HGB 103 g/L, WBC 59.07 $\times 10^9$ /L, PLT 17 $\times 10^9$ /L。骨髓象“考虑APL”。腹部CT示“脾大、盆腔积液”。予阿糖胞苷、羟基脲治疗。6 d后,患儿出现呼吸急促、腹痛、呕吐(咖啡样物),CT示“双肺感染性病变、左侧胸腔积液、脾大伴脾梗死”。转诊至我院。血常规:HGB 85 g/L, WBC 161.24 $\times 10^9$ /L, PLT 54 $\times 10^9$ /L。CT示“左额叶脑出血、双肺感染性病变、两侧胸腔积液、胸部皮下水肿、脾大伴低密度区”。查体:贫血貌。全身皮肤散在出血点及瘀斑。双肺散在少量湿啰音。右侧巴氏征弱阳性。余无阳性体征。入院后立即予ATRA(10 mg 每日2次)及羟基脲(0.5 g 每日2次)口服。

凝血功能结果回报:纤维蛋白原0.94 g/L(参考值2.00~4.00 g/L),纤维蛋白原分解产物94.8 mg/L(参考值 ≤ 50 mg/L),D-二聚体32.09 mg/L(参考值0~0.55 mg/L),凝血酶原时间(PT)18.3 s(参考值10~14 s),凝血酶时间(TT)20.1 s(参考值13.3~19.3 s),国际标准化比率(INR)1.41(参考值0.87~1.20)。外周血流式细胞术免疫分型:异常细胞群占95.7%(强表达CD33,表达CD13、CD123、CD64、CD9,部分表达CD11b,弱表达CD38、MPO)。染色体核型46,XY, t(15;17)(q22;q21)[20]。PML-RAR α 融合基因阳性(定量141.28%),融合基因FLT3-ITD等位基因比率1.76。临床诊断:①APL伴PML-RAR α (高危组);②弥散性血管内凝血(DIC);③颅内出血;④脾梗死;⑤肺感染。ATRA治疗2 d后,PML-RAR α 融合基因结果回报阳性,考虑患儿WBC较高,予停用ATRA,改用ATO(3.5 mg/d)+阿糖胞苷(50 mg/d)+羟基脲(0.5 g 每日2次)以降低肿瘤负荷,同时给予地塞米松(5 mg/d)预防分化综合征,输注血浆、血小板、纤维蛋白原并予抗感染支持治疗,间断应用甘露醇降颅压。以上方案治疗10 d后复查血常规示WBC 4.29 $\times 10^9$ /L,加用ATRA 10 mg 每日2次联合ATO 3.5 mg/d治疗。入院28 d后复查血常规:HGB 105 g/L, WBC 6.42 $\times 10^9$ /L, PLT 104 $\times 10^9$ /L。骨髓示“完全缓解(CR)骨髓象”。染色体核型46,XY[20]。PML-RAR α 融合基因定性阳性(定量154.66%)。停用ATO,继续口服ATRA至42 d。以ATRA+复方黄黛片+去甲氧柔红霉素方

案巩固治疗2个疗程。期间行腰椎穿刺(腰穿)及鞘内注射(鞘注)化疗2次。2个疗程巩固化疗结束后PML-RAR α 融合基因均阴性。随后以下述方案维持治疗5个疗程: ATRA(第1~21、43~63天)+复方黄黛片(第1~21天)+甲氨蝶呤(每周1次,第29天起共8周)+巯基嘌呤(每日1次,第29天起共8周)。停药后随访36个月,疾病处于持续CR中。

二、APL的早期诊断与危险度分层

2016年WHO分类将APL的诊断修改为“APL伴PML-RAR α ”,以与其他非典型APL进行区分^[11]。儿童APL早期症状不典型,常因血常规检查发现异常后进行骨髓穿刺检查得以确诊。细胞形态学检查是APL诊断的基础,需检出t(15;17)染色体异常和(或)PML-RAR α 融合基因确立最终诊断^[12]。

2018版儿童APL诊疗规范中提出儿童APL预后分层^[10]: ①低危组为外周血WBC < 10 \times 10⁹/L; ②符合以下3项中1项者定义为高危组: 外周血WBC \geq 10 \times 10⁹/L、FLT3-ITD基因突变阳性、非高危组维持治疗前未达到分子生物学缓解。然而,多个研究证明,砷剂能克服FLT3-ITD基因突变导致的不良预后^[8,13]。Poiré等^[13]报道了北美白血病协作组的C9710方案的试验结果: 在应用ATO方案组,FLT3-ITD突变阳性患者的无病生存率与FLT3-ITD阴性患者相比差异无统计学意义($P=0.54$)。笔者认为,在联合应用砷剂的方案中,FLT3-ITD基因突变阳性可不作为高危组的分组标准。

本例患儿依据诊断及分组标准^[10],APL高危组诊断成立。

三、初诊APL的治疗

在临床工作中,一旦怀疑APL就应立即给予ATRA治疗并尽快进行相关融合基因检测,同时应用糖皮质激素预防分化综合征^[8]。

对于初诊儿童APL,ATRA推荐剂量为25 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹,ATO推荐剂量为0.15~0.20 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹(最高剂量10 mg/d)^[14]。在砷剂应用之前,中大剂量阿糖胞苷在APL治疗中的作用存在争议。有研究认为中大剂量阿糖胞苷可降低复发风险,但化疗强度与缓解期死亡相关,患者在总生存(OS)上并未获益^[8]。我们的一项前瞻性以ATRA+ATO为基础CCAPL2010方案的临床研究^[14]中,66例患儿入组,无早期死亡病例;随机采用单用柔红霉素(35例)及柔红霉素联合中剂量阿糖胞苷(30例)进行巩固治疗;中位随访时间36(5~83)个月,单用柔红霉素组有1例患儿复发。所有患者的无事件生存(EFS)率

为(97.3 \pm 2.7)%,OS率为100%。两组患者的EFS率和OS率差异无统计学意义。

联合砷剂可以减少蒽环类药物的应用,在改善儿童APL疗效的同时避免或减少了蒽环类药物的远期不良反应^[14-15]。ATRA+砷剂的“去化疗”方案治疗儿童APL也取得了满意的疗效^[16]。

当前,在ATRA+ATO为主的方案中,在充足的支持治疗情况下,通常一旦凝血异常被纠正,均能获得CR^[8,14]。对于诊断时WBC高的APL患儿,我们建议起始选择应用砷剂,待WBC降至10 \times 10⁹/L时联合ATRA治疗,可相对减缓白细胞增长,从而减少诱导治疗的不良事件。值得注意的是,APL治疗的最初3~4周,由于原始细胞分化不完全,仍会检出t(15;17)染色体核型和PML-RAR α 融合基因阳性(甚至融合基因定量高于初诊时)^[8],评价疗效时应充分考虑。欧洲白血病网2019年最新推荐^[8]: ATRA或ATO诱导治疗应当持续用药,直到骨髓细胞分化完全,原始细胞<5%。应用ATRA+ATO/化疗达到CR的中位时间为4~5周,少部分患者可能需要8~10周才能达到CR。

此外,口服砷剂复方黄黛片在成人APL的治疗中已经广泛应用,并积累了丰富的经验。Zhu等^[9]在多中心、随机研究中证实,作为成人APL的一线治疗,复方黄黛片联合ATRA治疗与ATO+ATRA疗效、不良反应相似。儿童对远期生活质量的要求更高,药物代谢方面与成人也可能存有差异。在健康成人体内进行的复方黄黛片药代动力学研究结果显示: 单次口服10片复方黄黛片后,吸收半衰期为(3.2070 \pm 0.5260)h,拟合达峰时间为(7.4499 \pm 0.3184)h,72 h内砷元素在体内呈一级吸收^[17]。复方黄黛片在儿童APL患者体内代谢的相关研究正在进行中。本中心比较了采用不同方案治疗的儿童APL患者之间住院费用与住院时间的差异: ATRA+ATO方案组(56例)、ATRA+复方黄黛片组(23例)的中位单人住院时间分别为102(14~157)d和37(5~96)d,人均住院费用分别为16.77(9.58~38.66)万元和11.88(5.08~27.06)万元,差异均具有统计学意义($P<0.01$)^[18]。

本例患儿诊断为APL-高危组。初始加用ATRA(2 d),因WBC明显升高,在PML-RAR α 融合基因检测阳性之后加用ATO,并停用ATRA。待WBC \leq 10 \times 10⁹/L时再加用ATRA。治疗第4周时,存在融合基因定量升高(考虑原始细胞分化不完全),未变更治疗方案继续予ATRA诱导分化至6周,巩

固治疗1个疗程后融合基因转阴。采用含有口服神剂的方案巩固、维持治疗,预后良好。

四、并发症的治疗

1. 初诊时的凝血异常:儿童APL诱导治疗期易合并凝血异常。80%的患者会存在DIC^[3]。诱导化疗阶段的中枢神经系统(CNS)出血是APL患者CNS复发的危险因素^[3]。ATRA的诱导分化作用使凝血异常可以很快缓解,儿童APL因出血导致的早期死亡率明显降低^[3]。肝素及抗纤溶药物也不推荐常规应用^[3]。若血栓发生在非致命部位(如脾梗死),可以不予溶栓治疗,可对症处理;若出现严重的血栓,推荐使用肝素治疗,剂量需依据PLT水平进行调整^[8]:PLT(50~70)×10⁹/L[参考值(100~300)×10⁹/L],用量减至70%~80%;PLT(30~50)×10⁹/L时,用量减至50%;PLT<30×10⁹/L,停用肝素。在APL治疗早期,不建议经外周静脉穿刺中心静脉置管。若置管后有血栓形成,建议立即予以拔除^[8]。实际工作中,初诊患者治疗早期,积极的血制品替代治疗极为重要。通过输注血制品,尽量维持PLT>50×10⁹/L、纤维蛋白原>1.5 g/L可最大限度地减少出血风险。一旦出现头痛等颅内出血表现应立即进行影像学检查以排除颅内出血。在出现威胁生命的出血时,可应用基因重组活化凝血因子Ⅶ(rFⅦa),但并不作为常规推荐^[3,8]。

在诱导治疗早期,PLT及凝血指标可以每日监测,必要时随时检测,直到出凝血异常的临床表现和实验室检查结果恢复正常。所有的临床及实验室的出凝血异常消失后方可停止相关支持治疗^[8]。

2. 分化综合症的防治:分化综合症是ATRA/ATO治疗相关严重、致命性并发症,常见于诱导治疗阶段^[3]。由于分化综合症症状重,一旦临床疑诊,即应尽早给予地塞米松治疗。成人地塞米松应用的剂量为10 mg/m²每日2次静脉给药。在儿童中,地塞米松的给药方案为0.25 mg/kg(最大剂量10 mg/kg)每日2次静脉给药(COG-AAML0631方案)或5 mg/m²每日2次静脉给药(ICC APL-01方案)。对于重症分化综合症患者,对症支持治疗必不可少。对糖皮质激素治疗无反应或明显加重的病例可考虑暂时停用ATRA和神剂^[3]。待分化综合症症状减轻/消失后,可重新开始应用ATRA和ATO(起始剂量减半,耐受性良好者逐渐增至正常剂量)。

3. 高白细胞的处理:诱导治疗过程中,WBC>10×10⁹/L的患者,建议加用羟基脲等细胞毒药物以降低白细胞水平。儿童APL患者,综合考虑蒽环类

药物的心脏毒性及其应用后快速杀伤白血病细胞诱发凝血异常加重,笔者采用小剂量阿糖胞苷(50 mg/m²每12 h 1次)、高三尖杉酯碱(1~2 mg·m⁻²·d⁻¹)及羟基脲(20~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹),使WBC缓慢下降。密切监测血常规,直至WBC≤10×10⁹/L。在前期的临床试验中,2010年5月至2016年12月,我中心共入组66例患者,诱导治疗过程中,59例(90.8%)患者发生WBC增高(>10×10⁹/L),中位WBC峰值为38.0(12.8~267.8)×10⁹/L。其中28例应用高三尖杉酯碱降白细胞治疗。诱导治疗中无早期死亡病例,CR率达100%^[14]。

本例患儿诱导治疗初期予积极的血制品输注、地塞米松减轻分化综合征,同时予小剂量阿糖胞苷及羟基脲降低WBC及间断甘露醇降颅压治疗,获得CR。颅内出血、脾梗死、肺感染均得以恢复。

五、药物不良反应与处理

1. ATRA的不良反应及处理:ATRA的不良反应主要有头痛、恶心、发热等^[3,19]。其中ATRA相关的发热、头痛及神经毒性在儿童中较成人更为常见^[3,5-6,14]。可给予糖皮质激素、利尿剂、甘露醇及止痛药对症处理,必要时ATRA减量或停用。另外,由于唑类抗真菌药物抑制细胞色素P450酶介导的ATRA代谢,当唑类药物与ATRA联合应用时可导致ATRA的血浆浓度升高^[20],使假性脑瘤及神经毒性等不良反应的发生风险增加。

20世纪90年代,ATRA的应用剂量多为60~80 mg/d,不良反应较多且严重^[21]。我国的医务工作者尝试减低ATRA的剂量,在保证疗效的基础上,ATRA相关不良反应发生率明显降低^[5,21-22]。我们中心应用ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹联合ATO治疗儿童APL,ATRA相关的不良反应主要有:1~2级(CTCAE 4.0)肝毒性(6.2%)、头痛(36.9%)、恶心(10.8%)、腹痛(3.1%)、骨痛(12.3%)等,经对症处理后均很快好转。患者的OS率达100%^[5,14]。

2. 神剂的不良反应及处理:在儿童APL患者中,神剂的不良反应与成人类似,主要有水肿(四肢、胸腔积液等)、心电图QTc间期延长,心律失常等^[14-15,23]。因而,若出现咳嗽、胸闷等症状,需要行胸部CT检查。此外,应用神剂(包括ATO和复方黄黛片)过程中,还需要注意监测心电图:QTc超过460 ms或较基线水平增加10%以上者剂量应减半,并密切观察、纠正电解质紊乱、停用可能引起QT间期延长的药物(大环内酯类抗生素、唑类抗真菌药以及抗心律失常药等)、增加心电图监测频次;QTc

超过500 ms或较基线水平增加20%以上者应暂时停药,并在1~2 d后复查心电图。一旦发生扭转型心动过速,应永久禁用砷剂。

Fox等^[24]在儿童及青少年中进行的ATO的药代动力学I期临床研究结果显示,在应用ATO 0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹的15例患儿中,2例出现剂量限制性毒性,其中1例5岁女孩将剂量减至0.10 mg·kg⁻¹·d⁻¹并加用糖皮质激素后好转,另1例18岁女孩出现QTc间期延长(0.535 s),停用ATO 72 h后恢复到基线水平(0.460 s),之后继续应用ATO时QTc间期波动于0.452~0.480 s,提示儿童APL患者对ATO 0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹具有良好的耐受性;在ATO剂量达0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹时,4例患者中有2例出现剂量限制性毒性。Zhou等^[23]在ATO单药治疗儿童APL的小样本研究中,6岁以上儿童患者的ATO剂量为0.15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,6岁以下为0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,未发现QTc间期延长。我们在此基础上进行了儿童APL的前瞻性临床研究,在66例儿童APL患者中,诱导治疗期间ATO相关不良反应有:肢体水肿9例(13.8%),恶心2例(3.1%),皮肤色素沉着2例(3.1%),骨痛2例(3.1%),心律失常1例(1.5%),心电图QTc间期延长2例(3.1%),所有症状经对症处理后均可好转;ATO停药1年后,患儿血、尿、头发及指甲中砷元素的浓度与健康儿童差异无统计学意义^[14]。

3. 蒽环类药物的毒性:蒽环类药物的心脏毒性在儿童中尤应予以重视。当柔红霉素的累积剂量为495 mg/m²时,对年龄较小儿童即可产生致命的心脏毒性^[1]。近年来,随着砷剂在儿童APL中的推广应用,蒽环类药物的用量已经明显降低^[10,16]。

六、微小残留病(MRD)监测

随着治疗方案的不断优化,儿童APL的疗效明显提高。对于APL患儿骨髓MRD监测,我们推荐:巩固治疗结束之后的第1年,每3个月检测1次;第2年,每6个月检测1次;第3年观察终点时检测1次。若PML-RAR α 融合基因转为阳性,应在2周之内复查,若仍然阳性且定量检测稳定或呈上升趋势,考虑分子生物学复发,应给予必要的干预。

七、CNS复发的预防及治疗

单纯CNS复发在儿童APL患者中非常少见,占1.39%,在非高危组的患儿中仅占0.92%^[25-26]。Gajendra等^[26]对儿童APL单纯CNS复发的情况进行综述,发现1980至2016年,报道的儿童APL单纯CNS复发仅10例。2019年欧洲白血病网专家推荐所有初治患者均应避免在诱导治疗之前及诱导治

疗过程中进行腰穿检查:高危组以及在治疗早期发生颅内出血的患者尤应注意预防CNS复发,进行2~6次预防性鞘注治疗;对于非高危组的患者,建议缓解后行腰穿及鞘注1次^[8,10]。骨髓复发的患者同时要行腰穿检查,以明确脑脊液有无异常。

单纯CNS复发的APL患者目前仍建议采用分子生物学或血液学复发方案进行治疗,同时加强鞘注治疗^[3]。ICC-APL01方案推荐每3 d进行甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松三联鞘注1次,直至脑脊液原始细胞消失。之后每7 d进行腰穿及鞘注1次,共2次,同时联合ATRA及ATO进行治疗。CNS白血病缓解之后,建议以含大剂量阿糖胞苷及ATRA方案巩固治疗2个疗程后行造血干细胞移植^[3]。ATO在脑脊液中的浓度为血清浓度的30%~50%^[3]。Wang等^[27]也报道了采用ATO联合甘露醇的方法治疗APL患者CNS复发,取得了满意疗效。该方案入组17例患者,年龄6~50岁。研究发现儿童与成人体内砷元素代谢水平无明显差异。同一患者外周血与脑脊液中的砷元素水平明显相关($r=0.998$)。17例患者中,16例脑脊液中的异常早幼粒细胞在诱导治疗18~32 d清除(中位时间24 d),16例患者在巩固治疗1个疗程后达到完全分子生物学缓解,5年OS率为82.4%。

八、复发患者的治疗选择

对于巩固治疗后持续融合基因阳性、分子生物学复发或血液学复发的患者,需要考虑挽救治疗后行造血干细胞移植。2019年欧洲白血病网专家推荐:以ATRA+化疗方案治疗后复发者,可考虑采用ATRA+ATO方案进行挽救治疗;以ATRA+ATO方案治疗后复发者,挽救治疗则可考虑ATRA+化疗方案。获得CR后,若PML-RAR α 融合基因阴性,建议行自体造血干细胞移植;若PML-RAR α 融合基因阳性,建议行异基因造血干细胞移植^[8]。

九、结语

儿童APL的临床特征、治疗反应与成人APL存在一定差别(儿童APL高白细胞患者比例较高、ATRA相关假脑瘤发生率高)^[1-3,5-6]。目前,APL的治疗用药主要包括ATRA、砷剂(ATO、复方黄黛片等)及化疗药物(蒽环类)。初始诱导治疗时可根据白细胞水平加用阿糖胞苷、羟基脲等细胞毒药物。若出现凝血功能异常、假性脑瘤、分化综合征等情况,需及时发现并予以相应处理。经过诱导缓解及巩固治疗后融合基因持续未转阴或复发患者,根据前期治疗药物调整再诱导及巩固治疗方案,依据治

疗结束时MRD情况选择造血干细胞移植。口服神剂的应用使该病的治疗进入家庭治疗模式。总之,儿童APL的治疗近二十年来逐步简化,神剂的应用使蒽环类药物用量及相关毒性降低,同时提高了疗效。今后的研究应着眼于在保证疗效的基础上,进一步减少不良反应的发生。

参考文献

- [1] Bally C, Fadlallah J, Leverger G, et al. Outcome of acute promyelocytic leukemia (APL) in children and adolescents: an analysis in two consecutive trials of the European APL Group [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (14):1641-1646. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.4560.
- [2] Testi AM, Pession A, Diverio D, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL [J]. *Blood*, 2018, 132 (4):405-412. DOI: 10.1182/blood-2018-03-836528.
- [3] Abal O, Ribeiro RC. How I treat children and adolescents with acute promyelocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164 (1):24-38. DOI: 10.1111/bjh.12584.
- [4] Douer D, Santillana S, Ramezani L, et al. Acute promyelocytic leukaemia in patients originating in Latin America is associated with an increased frequency of the bcr1 subtype of the PML/RAR-alpha fusion gene [J]. *Br J Haematol*, 2003, 122 (4):563-570. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04480.x.
- [5] Zhang L, Zhao H, Zhu X, et al. Retrospective analysis of 65 Chinese children with acute promyelocytic leukemia: a single center experience [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51 (2):210-215. DOI: 10.1002/pbc.21510.
- [6] Zhang L, Zhu X. Epidemiology, diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children: the experience in china [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2012, 4 (1):e2012012. DOI: 10.4084/MJHID.2012.012.
- [7] Cunningham I, Gee TS, Reich LM, et al. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital [J]. *Blood*, 1989, 73 (5):1116-1122.
- [8] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2019, 133 (15):1630-1643. DOI: 10.1182/blood-2019-01-894980.
- [9] Zhu HH, Wu DP, Jin J, et al. Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (33):4215-4221. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8312.
- [10] 中国医师协会儿科医师分会, 小儿血液肿瘤专业委员会, 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童急性早幼粒细胞白血病诊疗规范(2018年版)解读 [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57 (10):757-760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.10.006
- [11] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127 (20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [12] Lo-Coco F, Ammatuna E, Montesinos P, et al. Acute promyelocytic leukemia: recent advances in diagnosis and management [J]. *Semin Oncol*, 2008, 35 (4):401-409. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2008.04.010.
- [13] Poiré X, Moser BK, Gallagher RE, et al. Arsenic trioxide in front-line therapy of acute promyelocytic leukemia (C9710): prognostic significance of FLT3 mutations and complex karyotype [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55 (7):1523-1532. DOI: 10.3109/10428194.2013.842985.
- [14] Zhang L, Zou Y, Chen Y, et al. Role of cytarabine in paediatric acute promyelocytic leukemia treated with the combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a randomized controlled trial [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1):374. DOI: 10.1186/s12885-018-4280-2.
- [15] Zhang L, Zhu X, Zou Y, et al. Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93 (2):199-205. DOI: 10.1007/s12185-011-0768-0.
- [16] Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631 [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (26):3021-3029. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.6183.
- [17] 王晓波, 裘荣刚, 姚文, 等. 复方黄黛片在健康志愿者体内的药代动力学研究 [J]. *解放军药学报*, 2002, 18 (5): 265-267. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9926.2002.05.003.
- [18] 苏丽华, 陈玉梅, 竺晓凡, 等. 儿童急性早幼粒细胞白血病不同临床治疗方案费用比较 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2019, 28 (9): 527-532. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.09.004
- [19] 竺晓凡, 钱林生, 姜尔烈. 102例急性早幼粒细胞白血病全反式维甲酸治疗相关不良反应分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2000, 21 (2): 108-109. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2000.02.023.
- [20] Yarali N, Tavil B, Kara A, et al. Acute renal failure during ATRA treatment [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2008, 25 (2):115-118. DOI: 10.1080/08880010801888287.
- [21] 丛燕, 李秀松, 陈瑜, 等. 两种剂量维甲酸治疗早幼粒白血病的观察研究 [J]. *临床血液学杂志*, 1998, 11 (3): 110-112.
- [22] 陈钰, 吴方, 李军民, 等. 小剂量全反式维甲酸治疗早幼粒细胞白血病疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 1995, 16 (2):86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.1995.02.113.
- [23] Zhou J, Zhang Y, Li J, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 2010, 115 (9):1697-1702. DOI: 10.1182/blood-2009-07-230805.
- [24] Fox E, Razzouk BI, Widemann BC, et al. Phase 1 trial and pharmacokinetic study of arsenic trioxide in children and adolescents with refractory or relapsed acute leukemia, including acute promyelocytic leukemia or lymphoma [J]. *Blood*, 2008, 111 (2): 566-573. DOI: 10.1182/blood-2007-08-107839.
- [25] Chow J, Feusner J. Isolated central nervous system recurrence of acute promyelocytic leukemia in children [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52 (1):11-13. DOI: 10.1002/pbc.21608.
- [26] Gajendra S, Das RR, Sharma R. Isolated Central Nervous System (CNS) Relapse in Paediatric Acute Promyelocytic Leukaemia: A Systematic Review [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11 (3):XE05-XE08. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24196.9572.
- [27] Wang H, Cao F, Li J, et al. Arsenic trioxide and mannitol for the treatment of acute promyelocytic leukemia relapse in the central nervous system [J]. *Blood*, 2014, 124 (12):1998-2000. DOI: 10.1182/blood-2014-04-568121.

(收稿日期:2020-08-28)

(本文编辑:王叶青)