

去甲氧柔红霉素 10 和 8 mg/m²联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的比较性研究

张圆圆 杨申森 王婧 主鸿鹄 鲍立 贾晋松
赵婷 江浩 路瑾 江滨 黄晓军 江倩

【摘要】 目的 比较去甲氧柔红霉素(IDA)10 mg/m²和8 mg/m²(简称10和8 mg组)联合阿糖胞苷(IA)方案诱导治疗成人初发急性髓系白血病(AML)(除外急性早幼粒细胞白血病)患者的疗效、血液学不良反应及预后。**方法** 回顾性分析2004年6月至2013年10月335例成人初发AML患者资料,其中IDA 10 mg组198例,8 mg组137例,比较两组患者的第1疗程化疗反应、血液学不良反应及早期死亡率,分析IDA剂量对预后的影响。**结果** 除外早期死亡的4例患者,331例可评估患者的第1疗程完全缓解(CR)率为72.5%,部分缓解(PR)率为10.0%,总反应(OR)率为82.5%。IDA 10 mg组第1疗程CR率及OR率均显著高于IDA 8 mg组(CR率:78.9%对63.5%, $P=0.003$;OR率:88.2%对75.4%, $P=0.007$)。多因素分析显示,女性、初诊时HGB ≥ 100 g/L、FLT3-ITD突变阴性、IDA剂量10 mg/m²是有利于第1疗程获得CR的因素。化疗后所有患者均出现4级血细胞减少,两组患者化疗后中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 和PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 恢复时间差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者中位随访14(1~118)个月,98例(29.3%)复发,92例(27.5%)死亡,3年无病生存(DFS)率和总生存(OS)率分别为53.2%和58.9%。3年DFS和OS率在174例持续化疗患者中分别为34.2%和37.4%,在157例异基因造血干细胞移植患者中分别为74.5%和81.2%。多因素分析结果显示,诱导化疗时IDA剂量10 mg/m²是改善患者DFS($P=0.040$)及OS($P=0.007$)的独立因素。**结论** IA“3+7”方案诱导治疗初发AML患者,IDA 10 mg/m²与8 mg/m²相比,第1疗程CR率显著提高,血液学不良反应相似,并且改善DFS及OS。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 去甲氧柔红霉素; 疗效比较研究

Comparison of 10 mg/m² or 8 mg/m² idarubicin plus cytarabine regimen as induction chemotherapy for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia Zhang Yuanyuan, Yang Shenmiao, Wang Jing, Zhu Honghu, Bao Li, Jia Jinsong, Zhao Ting, Jiang Hao, Lu Jin, Jiang Bin, Huang Xiaojun, Jiang Qian. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and toxicity of 10 mg/m² or 8 mg/m² idarubicin (Ida) combined with cytarabine (IA “3+7” regimen) as induction chemotherapy for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** From June 2004 to October 2013, 335 adult AML (non acute promyelocytic leukemia) patients receiving the IA regimen as induction chemotherapy were enrolled, including 198 cases with 10 mg/m² Ida and 137 cases with 8 mg/m² Ida for 3 days. We compared the hematologic response, hematologic side effects and prognosis between the two regimens. **Results** Except for 4 early deaths, the complete remission (CR) rate after the first cycle of induction chemotherapy was 72.5%, 10.0% partial remission (PR) and 82.5% overall remission (OR) rate. The CR and OR rates were higher in the 10 mg/m² Ida group than the 8 mg/m² Ida group (CR: 78.9% vs 63.5%, $P=0.003$; OR: 88.2% vs 75.4%, $P=0.007$). Multivariate analysis showed that female, HGB ≥ 100 g/L, FLT3-ITD mutation negative and 10mg/m² Ida were favorable factors for CR. All patients presented cytopenias of grade IV. There was no differences on the recovery time of ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ after induction chemotherapy. Within a median follow-up of 14 (1-118) months, 98 (29.3%) patients relapsed,

92 (27.5%) died. The disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) at 3 years were 53.2% and 58.9%, respectively. DFS and OS at 3-year were 34.2% and 37.4% in the chemotherapy cohort, 74.5% and 81.2% in the transplant cohort. 10 mg/m² Ida was an independent favorite factor for DFS ($P=0.040$) and OS ($P=0.007$). **Conclusion** As compared to 8 mg/m², 10 mg/m² Ida significantly improved the CR, with the same extent of hematological side effects, and was an independent favorite factor for DFS and OS.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Idarubicin; Comparative effectiveness research

近年来,去甲氧柔红霉素(IDA)联合阿糖胞苷(Ara-C)(IA“3+7”)方案已被公认为初发急性髓系白血病(AML)[非急性早幼粒细胞白血病(APL)]患者的首选诱导方案之一。2009年欧洲白血病网络(ELN)推荐^[1]IA“3+7”方案中IDA剂量为10~12 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天,Ara-C为100~200 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~7天,完全缓解(CR)率为60%~90%,5年无病生存(DFS)率达37%~41%,5年总生存(OS)率达48%^[2-4]。国内报道中,患者例数较少,IDA剂量多为6~10 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天,Ara-C为100~200 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~7天,第1疗程CR率为46%~82%^[5-7],未见不同IDA剂量的比较性研究。我们回顾性分析了我所收治335例采用IA方案治疗初发成人AML(非APL)患者资料,比较IDA 10 mg/m²与8 mg/m²(简称10和8 mg组)联合Ara-C作为诱导化疗方案的结果。

病例和方法

一、病例

2004年6月至2013年10月在我所接受IA方案治疗的335例<65岁成人初发AML(非APL)患者。所有患者根据MICM(细胞形态学、免疫学、遗传学、分子生物学)分型标准^[8]确诊,无严重心、肺、肝、肾功能不全和重症感染,美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分≤3分。

二、细胞遗传学分析

骨髓标本经G显带法分析染色体核型,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN,1995)》进行描述。参考美国西南肿瘤协作组(SWOG)和ECOG细胞遗传学核型分组标准进行危险度预后分组^[9]。

三、免疫学分析

骨髓细胞免疫表型分析采用4色荧光(4种荧光素分别为FITC、PE、APC、Per-CP)直接免疫标记法流式细胞术检测,以CD45/SSC(侧向散射)设门,检测的抗原分别为CD2、CD7、CD5、CD10、CD34、CD19、CD33、CD11b、HLA-DR、CD13、CD117、CD14、CD4、CD64、CD14、CD71、Gly-A或CD41、CD3、CD79a或MPO等。每份标本获取10 000个细

胞。AML免疫分型标准参考文献^[10]。

四、分子生物学检测

分子生物学检测包括NPM1-A、NPM1-B、NPM1-D和FLT3-ITD基因突变,白血病融合基因如AML1-ETO、PML-RAR α 、CBF β -MYH11、混合系白血病(MLL)相关融合基因,白血病相关基因如WT1或PRAME。参照本所常规方法^[11]完成。

五、治疗方案

1. 诱导治疗方案:IDA(美国辉瑞公司产品)10 mg/m²或8 mg/m²,每日1次,第1~3天,Ara-C 100 mg/m²,每日1次,第1~7天诱导化疗。335例患者中,IDA 10 mg组198例,IDA 8 mg组137例。在化疗结束3~4周进行骨髓穿刺评估治疗反应,若第1疗程未获CR,部分缓解(PR)者大部分采用IA方案再诱导,少数更换方案,未缓解(NR)者更换其他方案。

2. 缓解后治疗:CR者以原IA方案巩固1个疗程后给予高剂量Ara-C(2 g/m²,每日2次,第1~3天)3~4个疗程,然后给予MA[米托蒽醌(MIT)+Ara-C]、HAA[高三尖杉酯碱(HHT)+Ara-C+阿克拉霉素(Acla)]、DA[柔红霉素(DNR)+Ara-C]、AE(Ara-C+依托泊苷)等方案交替治疗,巩固化疗至少8个疗程。病情需要并具备移植条件者在巩固治疗3~4个疗程后接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。

六、随访

主要通过电话随访及门诊随访,随访截止日期为2014年2月1日。

七、评估指标

评估患者第1疗程CR率、PR率、总有效(OR)率、DFS和OS,化疗后中性粒细胞绝对值(ANC)≥0.5×10⁹/L和PLT≥20×10⁹/L恢复时间。疗效评估标准参见文献^[12]。早期死亡:在治疗疗效可以评估前死亡。复发:获得CR患者骨髓中再现白血病细胞>0.050或髓外浸润。DFS时间:获得CR患者,从CR之日至复发或CR状态下死亡的时间。OS时间:所有患者从开始治疗至死亡或随访截止的时间。

八、统计学处理

采用SPSS16.0软件进行统计分析。疗效参数的评估采用 χ^2 检验, OS及DFS分析采用Kaplan-Meier生存分析法并进行Log-rank检验, 生存单因素分析 P 值小于0.2的因素进入COX回归模型进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、发病时患者特征

335例患者中, 男181例(54%), 女154例(46%), 中位年龄35(18~62)岁。IDA 10 mg组患者年龄较8 mg组更趋年轻($P=0.062$), 其他特征如性别、WBC、HGB、PLT、FAB分型、细胞遗传学危险度、FLT3-ITD突变及NPM1突变发生比例在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

二、疗效

除外4例早期死亡患者, 可评估患者为331例, 其中IDA 10 mg组194例, 8 mg组137例。331例患者第1疗程CR率为72.5%, PR率为9.97%, OR率为82.5%。IDA 10 mg组与8 mg组相比, 第1疗程CR及OR率均显著增高(CR率: 78.9%对63.5%, $P=0.003$; OR率: 88.2%对75.4%, $P=0.007$)。

1. IDA剂量对不同细胞遗传学危险度患者疗效的影响: 323例患者可按细胞遗传学危险度分组, 其中预后良好组86例、预后中等组201例、预后不良组36例, 三组第1疗程CR率分别为77.4%、69.2%和77.8%($P=0.643$)。预后良好和中等患者中, IDA 10 mg组与8 mg组的第1疗程CR率差异无统计学意义(79.2%对68.4%, $P=0.214$; 73.8%对62.0%, $P=0.173$), 而预后不良患者中, IDA 10 mg组第1疗程CR率显著高于8 mg组(87.5%对59.3%, $P=0.036$)。

2. IDA剂量对不同FLT3-ITD突变、NPM1突变患者疗效的影响: 275例FLT3-ITD突变阴性患者与45例突变阳性患者相比, 第1疗程CR率显著增高(75.3%对62.2%, $P=0.001$)。FLT3-ITD突变阴性患者中, IDA 10 mg组第1疗程CR率显著高于8 mg组(80.2%对67.4%, $P=0.013$); 而FLT3-ITD突变阳性患者中, IDA 10 mg组与8 mg组CR率差异无统计学意义(61.3%对64.3%, $P=0.560$)。

288例NPM1突变阴性患者与45例突变阳性患者相比, 第1疗程CR率显著降低(70.5%对82.2%, $P=0.021$)。NPM1突变阴性患者中, IDA 10 mg组第1疗程CR率显著高于8 mg组(75.7%对63.0%, $P=0.014$); 而NPM1突变阳性患者中, IDA 10 mg与8

表1 两组患者一般资料比较

指标	IDA 10 mg组 (198例)	IDA 8 mg组 (137例)	P 值
性别[例(%)]			0.577
男	104(52.5)	77(56.2)	
女	94(47.5)	60(43.8)	
年龄[岁, M (范围)]	35(18~62)	37(18~62)	0.062
WBC[$\times 10^9/L$, M (范围)]	33.9(0.6~366.1)	33.3(1.3~306.2)	0.858
HGB[g/L, M (范围)]	84(49~159)	87(36~137)	0.303
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	35.5(4~191)	49(2~406)	0.105
FAB分型[例(%)]			0.110
M_0	2(1.0)	2(1.5)	
M_1	6(3.0)	10(7.3)	
M_2	134(67.7)	66(48.2)	
M_4	24(12.1)	32(23.4)	
M_5	27(13.6)	24(17.5)	
M_6	4(2.0)	4(2.9)	
细胞遗传学预后分组[例(%)]			0.187
预后良好组	48(24.2)	38(27.7)	
预后中等组	122(61.6)	79(57.7)	
预后不良组	24(12.1)	12(8.8)	
无法分类	4(2.0)	8(5.8)	
FLT3-ITD突变[例(%)]			0.473
阴性	162(81.8)	113(82.5)	
阳性	25(12.6)	20(14.6)	
未检测	11(5.6)	4(2.9)	
NPM1突变[例(%)]			0.492
阴性	169(85.3)	119(86.7)	
阳性	27(13.6)	18(13.3)	
未检测	2(1.0)	0(0)	
FLT3-ITD、NPM1突变[例(%)]			0.274
FLT3-ITD ⁺ /NPM1 ⁺	25(12.7)	20(14.6)	
FLT3-ITD ⁻ /NPM1 ⁻	144(72.7)	99(72.3)	
FLT3-ITD ⁻ /NPM1 ⁺	18(9.1)	14(10.2)	
未检测	11(5.6)	4(2.9)	

注: IDA: 去甲氧柔红霉素

mg组第1疗程CR率差异无统计学意义(86.2%对75.0%, $P=0.291$)。

将同时进行了FLT3-ITD突变和NPM1突变检测的320例患者分为FLT3-ITD⁺/NPM1⁺组(45例)、FLT3-ITD⁻/NPM1⁻组(243例)、FLT3-ITD⁻/NPM1⁺组(32例), 三组患者第1疗程CR率分别为55.1%、72.5%和83.1%, FLT3-ITD⁺/NPM1⁺组显著低于FLT3-ITD⁻/NPM1⁻组($P=0.036$)和FLT3-ITD⁻/NPM1⁺组($P=0.028$)。在FLT3-ITD⁻/NPM1⁻患者中, IDA 10 mg组第1疗程CR率显著高于8 mg组(78.9%对66.7%, $P=0.037$), 而在FLT3-ITD⁺/NPM1⁺(61.3%和66.7%, $P=0.237$)或FLT3-ITD⁻/NPM1⁺(90%和75%,

$P=0.125$)患者中,IDA 10 mg组与8 mg组第1疗程CR率差异无统计学意义。

三、早期死亡及血液学不良反应

所有335例患者中,4例(2.0%)发生早期死亡,其中3例死于严重感染,1例死于严重出血,均发生在IDA 10 mg组中,IDA 10 mg组早期死亡率有高于8 mg组的趋势($P=0.067$)。化疗后所有患者均出现4级血细胞减少,但两组间化疗后ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 和PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 恢复时间差异无统计学意义[14(5~28)d对13(6~26)d, $P=0.082$;13(6~57)d对14(6~49)d, $P=0.102$]。

四、第1疗程CR率的影响因素分析

将患者发病时疾病特征(包括性别、年龄、WBC、HGB、PLT、细胞遗传学预后分组、FLT3-ITD突变、NPM1突变)以及诱导化疗时IDA剂量与第1疗程CR率的关系进行分析,多因素分析显示,女性($HR=1.802$, 95% CI 1.091~2.997, $P=0.022$)、HGB ≥ 100 g/L($HR=1.015$, 95% CI 1.004~1.025, $P=0.004$)及IDA 10 mg($HR=2.068$, 95% CI 1.263~3.388, $P=0.014$)是有利于患者第1疗程获得CR的因素,而FLT3-ITD突变阳性($HR=0.446$, 95% CI 0.241~4.236, $P=0.001$)反之。

五、复发和生存

所有患者中位随访时间为14(1~118)个月,除4例早期死亡患者,IDA 10 mg组194例患者中90例(46.4%)后续接受allo-HSCT,104例(53.6%)持续接受化疗;IDA 8 mg组137例患者中67例(48.9%)接受allo-HSCT,70例(51.1%)持续接受化疗,两组间差异无统计学意义($P=0.305$)。

随访期内,所有患者中98例(29.3%)复发,92例(27.5%)死亡,3年DFS率和OS率分别为53.2%和58.9%。174例持续化疗患者中,77例(44.3%)复发,68例(39.1%)死亡,3年DFS率、OS率分别为34.2%和37.4%。157例接受allo-HSCT患者中,21例(13.4%)复发,24例(15.3%)死亡,3年DFS率、OS率分别为74.5%和81.2%。接受allo-HSCT患者3年DFS($P<0.001$)和OS率($P<0.001$)均显著高于持续化疗患者。

六、生存的影响因素分析

分析患者发病时疾病特征、诱导化疗时IDA剂量、第1疗程是否缓解、后续治疗模式(持续化疗或allo-HSCT)与DFS和OS的关系,多因素分析结果显示,FLT3-ITD突变阴性($HR=1.538$, 95% CI 1.137~2.912, $P=0.015$)、诱导化疗时IDA剂量10 mg($HR=$

2.729, 95% CI 1.132~4.918, $P=0.040$)、第1疗程达CR($HR=1.282$, 95% CI 1.116~1.773, $P<0.001$)、allo-HSCT($HR=4.425$, 95% CI 2.890~6.540, $P<0.001$)是改善DFS的预后因素,而诱导化疗时IDA剂量10 mg($HR=2.614$, 95% CI 1.030~3.807, $P=0.007$)、第1疗程达CR($HR=1.462$, 95% CI 1.073~3.099, $P=0.002$)、allo-HSCT($HR=14.925$, 95% CI 6.494~34.383, $P<0.001$)是改善OS的预后因素。

在174例持续化疗及157例allo-HSCT患者中分别进行多因素分析:持续化疗患者中,诱导化疗时IDA剂量10 mg($HR=2.910$, 95% CI 1.517~5.584, $P=0.001$; $HR=2.865$, 95% CI 1.484~5.532, $P=0.002$)、第1疗程达CR($HR=1.778$, 95% CI 1.212~2.608, $P=0.002$; $HR=1.773$, 95% CI 1.213~2.592, $P=0.003$)均是影响DFS及OS的独立有利因素;allo-HSCT患者中,初诊时WBC $<20 \times 10^9/L$ 是改善DFS的因素($HR=1.008$, 95% CI 1.000~1.016, $P=0.037$),IDA剂量10 mg($HR=2.485$, 95% CI 1.001~6.617, $P=0.050$)、第1疗程达CR($HR=1.880$, 95% CI 1.091~3.238, $P=0.023$)是改善OS的因素。

讨 论

Ara-C联合蒽环类抗生素是初治AML患者经典的诱导方案。目前,国外文献报道的IA“3+7”方案治疗初治AML的IDA推荐标准剂量为10~12 mg \cdot m $^{-2}$ \cdot d $^{-1}$ \times 3 d, Ohtake等^[3]报道采用IA(IDA 12 mg \cdot m $^{-2}$ \cdot d $^{-1}$ \times 3 d)治疗532例年龄小于65岁初治成人AML患者,1个疗程CR率为64.1%,2个疗程CR率为14.1%,总有效率为78.2%,5年OS率为48%,5年无复发生存(RFS)率为41%。Mandelli等^[4]比较IDA、DNR、米托蒽醌分别与Ara-C联合治疗初治AML患者的疗效,其中IA(IDA 10 mg \cdot m $^{-2}$ \cdot d $^{-1}$ \times 3 d)方案总CR率为66.9%,5年DFS为37%,5年OS为34%。国内王文娟等^[5]应用IA“3+7”方案(IDA 8~10 mg \cdot m $^{-2}$ \cdot d $^{-1}$ \times 3 d)治疗94例初治AML患者,第1疗程CR率为60.6%,OR率为79.8%。国内文献IDA剂量多为6~10 mg \cdot m $^{-2}$ \cdot d $^{-1}$ \times 3 d,且样本量较少,部分研究同时包含初治及难治/复发病例,且并无剂量比较研究。因此,我们回顾性分析335例采用IA方案治疗初发成人非APL的AML患者,比较IDA 10 mg/m 2 与8 mg/m 2 的诱导疗效、血液学不良反应及早期死亡情况,并进行预后影响因素分析。

我们的研究结果显示IDA 10 mg组与8 mg组第1疗程CR率分别为78.9%和63.5%,OR率分别为

88.2%和74.4%,第1疗程CR率及OR率IDA 10 mg组均显著高于8 mg组,IDA剂量是影响第1疗程CR率的独立因素。IDA 10 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d获得与国外文献报道IDA 12 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d相似疗效。

细胞遗传学预后和分子生物学亚组分析显示,细胞遗传学预后不良组和FLT3-ITD⁺/NPM1⁻患者中,IDA 10 mg组患者CR率显著高于8 mg组,且多因素分析显示IDA剂量是第1疗程CR率的独立影响因素。提示细胞遗传学预后不良组和FLT3-ITD⁺/NPM1⁻患者疗效更获益于IDA剂量的提高。Natasa等^[13]报道FLT3-ITD突变阳性和阴性AML患者CR率分别为33.3%和60.7%,中位生存期分别为4和12个月,FLT3-ITD突变是影响预后的独立因素。也有研究显示,FLT3-ITD突变不影响AML患者的诱导化疗CR率,但影响DFS及OS^[14]。我们的研究结果显示,FLT3-ITD突变不仅影响患者诱导化疗疗效,还是影响DFS的独立因素。

细胞遗传学特征被认为是与预后相关的最重要因素,但本研究中我们未发现细胞遗传学预后分组对DFS和OS有显著影响,这可能与较多预后中等或不良组患者在获得CR后接受了allo-HSCT,克服了遗传学危险分组对预后的影响有关。

本研究多因素分析显示初始诱导化疗时IDA剂量是影响DFS及OS的独立因素,IDA 10 mg/m²有利于改善DFS及OS,提示诱导化疗时IDA剂量的提高不仅能提高CR率,同时能改善预后。

骨髓抑制是IDA的最主要的化疗不良反应,一般认为不良反应与药物剂量直接相关。本研究中,IDA 10 mg组及8 mg组患者均出现严重血细胞减少,但两组化疗后ANC≥0.5×10⁹/L和PLT≥20×10⁹/L恢复时间差异无统计学意义。但4例(2.0%)早期死亡均发生在IDA 10 mg组,骨髓抑制期致死性感染和出血是造成早期死亡的主要原因,提示IDA剂量增高需要更强的支持治疗。

本研究为回顾性研究,因为经济原因为非连续病例,而且总体IDA剂量低于国际多采用的12 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d。尽管我们的研究显示10 mg/m²与国际上12 mg/m²第1疗程CR率相似,但尚需前瞻性随机对照研究予以证实。

总之,对于初诊的非APL AML患者,IA“3+7”方案中采用IDA 10 mg/m²与8 mg/m²相比,是有利于提高第1疗程CR率的重要因素,血液学不良反应并未增加,并且可改善患者DFS及OS。

参考文献

- [1] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet[J]. Blood, 2010, 115(3):453-474.
- [2] Jin J, Jiang DZ, Mai WY, et al. Homoharringtonine in combination with cytarabine and aclarubicin resulted in high complete remission rate after the first induction therapy in patients with de novo acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2006, 20(8):1361-1367.
- [3] Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study[J]. Blood, 2011, 117(8):2358-2365.
- [4] Mandelli F, Vignetti M, Succi S, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10 [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(32):5397-5403.
- [5] 王文娟, 孙爱宁, 仇惠英, 等. IA与MA方案诱导治疗初治急性髓系白血病的疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12):869-870.
- [6] 杨莉洁, 刘波, 董红娟, 等. 去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷治疗急性髓系白血病的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(5):118-119.
- [7] 李鑫雨, 王欣, 李颖, 等. 去甲氧柔红霉素与柔红霉素联合阿糖胞苷方案治疗74例初治急性髓系白血病患者疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(1):67-68.
- [8] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科学出版社, 2007:131-134.
- [9] Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(5):487-494.
- [10] 刘艳荣, 于弘, 常艳, 等. 四色荧光标记抗体在白血病免疫分型中的应用及意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2002, 10(5):423-427.
- [11] Ruan GR, Li JL, Qin YZ, et al. Nucleophosmin mutations in Chinese adults with acute myelogenous leukemia [J]. Ann Hematol, 2009, 88(2):159-166.
- [12] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. 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[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24):4642-4649.
- [13] Natasa C, Natasa T, Sanja A, et al. Importance of early detection and follow-up of FLT3 mutations in patients with acute myeloid leukemia[J]. Ann Hematol, 2007, 86(10):741-747.
- [14] Moreno I, Martin G, Bolufer P, et al. Incidence and prognostic value of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations in acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2003, 88(1):19-24.

(收稿日期:2014-08-01)

(本文编辑:王叶青)