

全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗177例急性早幼粒细胞白血病患者临床观察

陆滢 李枫林 牧启田 孟海涛 钱文斌 佟红艳
麦文渊 裴仁治 余梦霞 赵小英 金洁

【摘要】 目的 探讨全反式维甲酸(ATRA)联合三氧化二砷(ATO)诱导及维持治疗方案对初诊急性早幼粒细胞白血病(APL)的临床疗效。**方法** 自2004年9月至2013年12月浙江大学附属第一医院血液科收治的298例初发APL患者,177例接受ATRA联合ATO治疗,116例接受ATRA联合化疗方案治疗。回顾性分析两种治疗方案对低中危组($WBC \leq 10 \times 10^9/L$)和高危组($WBC > 10 \times 10^9/L$)APL患者的临床疗效。**结果** 在低中危APL患者中,ATRA联合化疗和ARTA联合ATO诱导及维持治疗方案的复发率分别为22.0%(20/91)和6.1%(6/98)($P=0.004$);3年预计无复发生存(RFS)率分别为78.0%和92.9%($P=0.021$)。在高危APL患者中,ATRA联合化疗和ARTA联合ATO诱导及维持治疗方案的复发率分别为25.0%(4/16)和5.2%(3/58)($P=0.035$);3年预计RFS率分别为80.8%和93.0%($P=0.063$)。两种方案治疗的低中危和高危患者比较,早期病死率、完全缓解率及总体生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** ATRA联合ATO诱导及维持治疗方案可以延长低中危APL患者的RFS时间,并能降低低、中、高危患者的复发率。

【关键词】 白血病,早幼粒细胞,急性; 维甲酸; 三氧化二砷; 存活率分析

The clinical efficacy of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide in 177 newly diagnosed acute promyelocytic leukemia patients Lu Ying, Li Fenglin, Mu Qitian, Meng Haitao, Qian Wenbin, Tong Hongyan, Mai Wenyan, Pei Renzhi, Yu Mengxia, Zhao Xiaoying, Jin Jie*. *Department & Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, The Key Laboratory of Hematologic Tumor(Diagnose and Treatment) of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China*
Corresponding author: Jin Jie, Email: Jie0503j@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of all-trans retinoic acid (ATRA) plus arsenic trioxide (ATO) in induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** A retrospective analysis of 298 newly diagnosed APL patients from the department of hematology, First Affiliated Hospital of Zhejiang University since September 2004 to December 2013, including 177 cases with ATRA plus ATO and 116 ATRA plus chemotherapy (CT), was performed to investigate the clinical efficacy between the low-intermediate ($WBC \leq 10 \times 10^9/L$) and high ($WBC > 10 \times 10^9/L$) risk APL patients, respectively. **Results** For the low-intermediate risk patients, the relapse rate in ATRA plus CT and ATRA plus ATO are 22.0% and 6.1% ($P=0.004$), respectively; the 3 years estimated relapse-free survival (RFS) are 78.0% and 92.9% ($P=0.021$), respectively. For the high risk patients, the relapse rate in ATRA plus CT and ATRA plus ATO are 25.0% and 5.2% ($P=0.035$), respectively; the 3 years estimated RFS rate were 80.8% and 93.0% ($P=0.021$), respectively. But the rate of early death (ED), complete remission (CR) and overall survival (OS) between the two therapy protocols had no statistical difference ($P > 0.05$). **Conclusions** ATRA plus ATO in induction and maintenance therapy might prolong the RFS time of the low-intermediate risk APL patients and decrease the relapse rate of the low, intermediate and high risk APL patients.

【Key words】 Leukemia, promyelocytic, acute; Tretinoin; Arsenic trioxide; Survival analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.004

基金项目:浙江省白血病基础与临床研究创新团队(2011R50015)

作者单位:315100 浙江省宁波市鄞州人民医院血液科(陆滢、裴仁治);宁波大学医学院(李枫林);浙江省宁波市第一医院血液科(牧启田);浙江大学医学院附属第一医院血液科、浙江大学血液病研究所,浙江省血液肿瘤诊治重点实验室(孟海涛、钱文斌、佟红艳、麦文渊、余梦霞、金洁);浙江大学医学院附属第二医院(赵小英)

通信作者:金洁,Email:jiej0503@163.com

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 作为急性髓系白血病 (AML) 的一个特殊亚型, 传统的化疗方案具有极高的早期死亡风险^[1-3]。随着全反式维甲酸 (ATRA) 联合蒽环类药物的应用, APL 患者的早期病死率显著降低, 并取得了 85%~95% 的完全缓解 (CR) 率及超过 80% 的 5 年总生存 (OS) 率, 成为预后最好的 AML 类型。但是仍然有 20%~30% 的患者复发, 成为影响预后的重要因素^[4-8]。随后发现三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) 对复发 APL 疗效显著, 以 ATO 为基础的治疗方案成为复发 APL 的一线方案^[9-11], 也促使 ATO 单药或联合 ATRA 治疗初诊 APL 成为近来研究的重点^[12-17]。我们以国际组织 PETHEMA 和 GIMEMA 提出的危险分层^[18]为基础, 分别观察 ATRA 联合 ATO 诱导及维持治疗方案对低中危和高危 APL 的临床疗效, 并与 ATRA 联合化疗方案的临床疗效进行比较分析。

病例和方法

1. 病例及分组: 浙江大学附属第一医院血液科自 2004 年 9 月至 2013 年 12 月收治的 298 例初发 APL 患者纳入研究。APL 的诊断标准参照文献^[19], 细胞遗传学检测 t(15;17) 易位或 RT-PCR 检查 PML-RAR α 融合基因阳性至少 1 项阳性。至随访结束生存患者应完成诱导缓解治疗。接受 ATRA 联合化疗 (ATRA+CT 组) 116 例 (39.6%), 低中危组 96 例 (82.2%), 高危组 20 例 (17.2%); 接受 ATRA 联合 ATO 诱导及维持治疗 (ATRA+ATO 组) 177 例 (60.4%), 低中危组 105 例 (59.3%), 高危组 72 例 (40.7%)。

2. 诱导治疗方案: ATRA+ATO 组: ATO 10 mg/d, ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹, 诱导治疗第 5~10 天 WBC > 10×10⁹/L 的患者接受小剂量化疗 [羟基脲或高三尖杉酯碱 (HHT) 2~3 mg/d]。ATRA+CT 组: ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 2、4、6、8 天给予去甲氧柔红霉素 (IDA) 6 mg·m⁻²·d⁻¹ 或柔红霉素 (DNR) 45 mg·m⁻²·d⁻¹。

3. 巩固及维持治疗: 完成诱导治疗取得 CR 的患者, 接受巩固及支持治疗: ① HA 方案: HHT 4 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d, 阿糖胞苷 (Ara-C) 100 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d; ② MA 方案: 米托蒽醌 (Mitox) 8 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d, Ara-C 100 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d; ③ DA 方案: DNR 45 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d, Ara-C 100 mg·m⁻²·d⁻¹×7 d; ④ IDA

10 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d。

对完成巩固治疗且 PML-RAR α 融合基因检测连续 3 次阴性的患者进行维持治疗, 具体方案: ATRA (25 mg·m⁻²·d⁻¹×14 d)+ATO (10 mg/d×14 d) 维持治疗 2 年; 单诱导方案给予 ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹×14 d 维持治疗 2 年。

4. 支持治疗: 根据患者临床表现及实验室检查结果适时给予血小板、新鲜冰冻血浆或纤维蛋白原输注, 维持 PLT > 30×10⁹/L、纤维蛋白原 > 100 mg/L、凝血酶原时间国际标准化比值 (INR) < 2。

5. 随访: 取得 CR 的患者第 1 年每月门诊随访 1 次, 第 2~3 年每隔 3 个月门诊或电话随访 1 次, 超过 3 年的每 6 个月随访 1 次, 中位随访时间 28 个月 (2 天~102 个月), 随访截至 2013 年 12 月 31 日。CR 包括血液学缓解 (骨髓中原始+早幼粒细胞 ≤ 0.050, 无髓外白血病浸润, 中性粒细胞绝对值 ≥ 1.5×10⁹/L, PLT ≥ 100×10⁹/L) 和分子生物学缓解 [PML-RAR α 融合基因或骨髓染色体 t(15;17) 易位连续两次检测阴性]。无复发生存 (RFS): 从 CR 到复发 (血液学、分子生物学或中枢神经系统复发) 或死亡及随访终点。

6. 统计学处理: 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。符合正态分布各组间的均数比较采用 *F* 检验, 非正态分布采用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 两组及以上间率的比较采用 χ^2 检验, OS、RFS 采用 Kaplan-Meier 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料: 初诊 298 例 APL 患者中, 男、女各 149 例, 中位年龄 39 (12~80) 岁, 初诊 WBC 中位数为 2.6 (0.3~115.0)×10⁹/L, 中位 HGB 为 88.0 (7.8~160.0) g/L, 中位 PLT 为 28.0 (2.0~225.0)×10⁹/L; 291 例患者进行 PML-RAR α 基因检测, 其中 273 例患者进行 PML-RAR α 分型: 转录本短型 (SG) 96 例 (35.2%), 长型 (LG) 177 例 (64.8%)。不同治疗方案组患者的临床特征见表 1。

2. 诱导缓解治疗: 298 例患者中 5 例患者未接受诱导缓解治疗, 1 例放弃治疗, 4 例 (3 例为高危组) 于诱导治疗开始前死亡。293 例接受诱导缓解治疗的患者在诱导治疗过程中 12 例发生早期死亡 (表 2)。在 ATRA+CT 组和 ATRA+ATO 组低中危患者均有 1 例早期死亡 (P=1.000), 高危患者分别有 1 例 (5.00%) 和 9 例 (12.50%) 早期死亡, 差异无统计学意

表1 293例急性早幼粒细胞白血病患者临床特征

临床特征	ATRA+化疗组 (116例)	ATRA+ATO组 (177例)	P值
性别[例(%)]			0.905
男	59(50.9)	88(49.7)	
女	57(49.1)	89(50.3)	
年龄分组[例(%)]			0.104
≤18岁	10(8.6)	15(8.5)	
19~60岁	95(81.9)	156(88.1)	
≥61岁	11(9.5)	6(3.4)	
中位年龄(岁)	40.5(14~80)	38(12~75)	0.087
初诊WBC分组[例(%)]			<0.001
≤10×10 ⁹ /L	96(82.8)	105(59.3)	
>10×10 ⁹ /L	20(17.2)	72(40.7)	
中位初诊WBC(×10 ⁹ /L)	1.9(0.3~66.9)	4.0(0.5~115.0)	<0.001
中位PLT(×10 ⁹ /L)	29.5(2.0~139.0)	27.0(3.0~225.0)	0.360
中位HGB(g/L)	87.5(7.8~144.0)	88.0(38.0~160.0)	0.787
PML-RARα[% (阳性例数/检测例数)]	94.8(109/115)	98.8(174/176)	0.519

注:ATRA:全反式维甲酸;ATO:三氧化二砷

义($P=0.685$)。至诱导治疗结束,265例患者获得CR。ATRA+CT组和ATRA+ATO组低中危患者CR率差异无统计学意义[94.8%(91/96)对93.3%(98/105), $P=0.770$];高危患者CR率差异亦无统计学意义[90.0%(18/20)对80.6%(58/72), $P=0.726$],见表2。若除去早期死亡患者对CR率的影响,高危患者在单诱导和双诱导的CR率分别为94.7%和98.3%($P=0.430$)。

3. 复发:至诱导治疗结束共265例患者取得CR并接受巩固及维持治疗,治疗过程中2例患者失访,其余263例患者在随访过程中33例复发,不同治疗组患者复发类型及分布见表2。①低中危患者:

ATRA+CT组和ATRA+ATO组分别有20例(22.0%)和6例(6.1%)复发($P=0.004$)(表2),中位复发时间分别为15(6~47)、26(11~42)个月,3年预计RFS率分别为78.0%和92.9%($P=0.021$)(图1)。②高危患者:ATRA+CT组和ATRA+ATO组分别有4例(25.0%)和3例(5.2%)复发($P=0.035$)(表2),中位复发时间分别为15(7~65)、12(5~22)个月,3年预计RFS率分别为80.8%和93.0%($P=0.063$)(图2)。

4. 生存分析:至随访结束,26例患者死亡,早期死亡16例(61.5%,含诱导开始前死亡4例),CR后死亡10例(38.5%)。ATRA+CT组和ATRA+ATO组低中危患者分别有7、3例死亡,OS率分别为92.7%和97.1%($P=0.199$)(表2);高危患者在ATRA+CT组和ATRA+ATO组分别有1例和11例死亡,OS率分别为94.4%和83.8%($P=0.446$)(表2)。而在ATRA+ATO组中,高危患者的OS率明显低于低

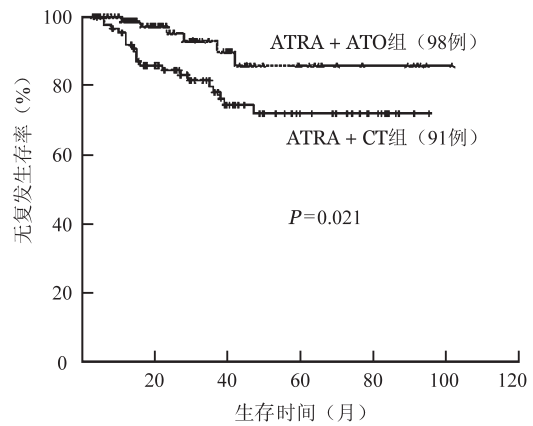


图1 全反式维甲酸联合化疗(ATRA+CT)组和全反式维甲酸联合三氧化二砷(ATRA+ATO)组低中危急性早幼粒细胞白血病患者无复发生存率

表2 不同治疗方案低中危组和高危组急性早幼粒细胞白血病患者治疗结果[例(%)]

疗效指标	低中危组(201例)			高危组(92例)		
	ATRA+化疗组 (96例)	ATRA+ATO组 (105例)	P值	ATRA+化疗组 (20例)	ATRA+ATO组 (72例)	P值
早期死亡	1(1.04)	1(0.95)	1.000	1(5.00)	9(12.50)	0.685
出血	1(1.04)	1(0.95)		1(5.00)	5(6.94)	
其他	0	0		0	4(5.56)	
CR	91(94.8)	98(93.3)	0.770	18(90.0)	58(80.6)	0.726
复发	20(22.0)	6(6.1)	0.004	4(25.0)	3(5.2)	0.035
血液学复发	16(17.6)	5(5.1)		2(12.5)	1(1.7)	
分子生物学复发	4(4.4)	0		0	0	
CNS复发	0	1(1.0)		2(12.5)	2(3.5)	
OS	89(92.7)	102(97.1)	0.199	17(94.4)	57(83.8)	0.446

注:ATRA:全反式维甲酸;ATO:三氧化二砷;CNS:中枢神经系统;CR:完全缓解;OS:总体生存

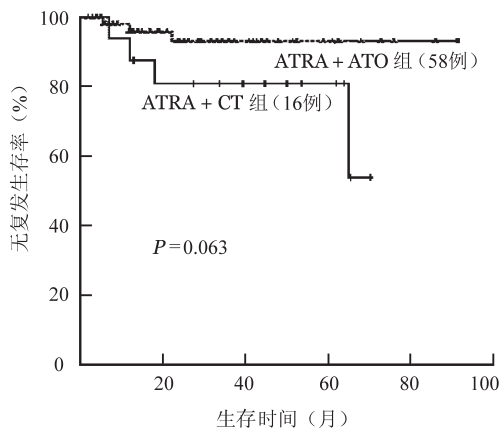


图2 全反式维甲酸联合化疗(ATRA+CT)组和全反式维甲酸联合三氧化二砷(ATRA+ATO)组高危急性早幼粒细胞白血病患者无复发生存率比较

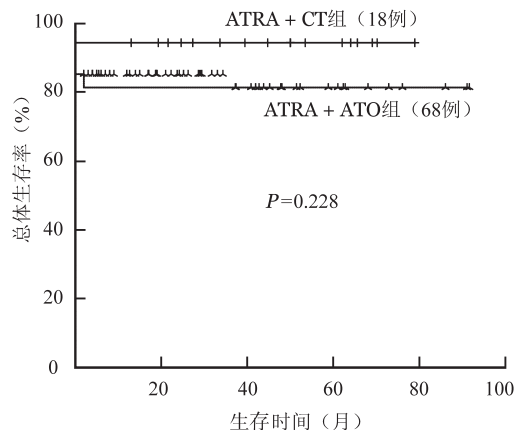


图4 全反式维甲酸联合化疗(ATRA+CT)组和全反式维甲酸联合三氧化二砷(ATRA+ATO)组高危急性早幼粒细胞白血病患者3年预计总体生存比较

中危患者($P=0.003$),除外早期死亡的患者后,高危患者与低中危患者间的OS率分别为96.6%和98.1% ($P=0.621$)。ATRA+CT组和ATRA+ATO组低中危患者的3年预计OS率差异无统计学意义(95.2%对96.3%, $P=0.352$)(图3);ATRA+CT组和ATRA+ATO组高危患者的3年预计OS率差异无统计学意义(94.4%对81.4%, $P=0.228$)(图4);而在ATRA+ATO组中,高危患者的3年预计OS率低于低中危组患者($P=0.002$)(图5),除外早期死亡的患者后,高危和低中危患者的3年预计OS率差异无统计学意义(98.3%对99.0%, $P=0.600$)(图6)。

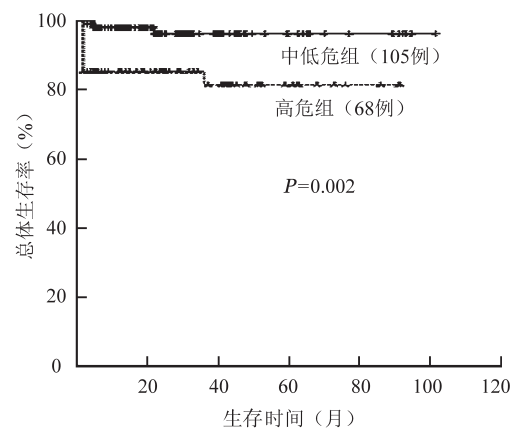


图5 全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗不同危险分层急性早幼粒细胞白血病患者(未除外早期死亡患者)的总体生存比较

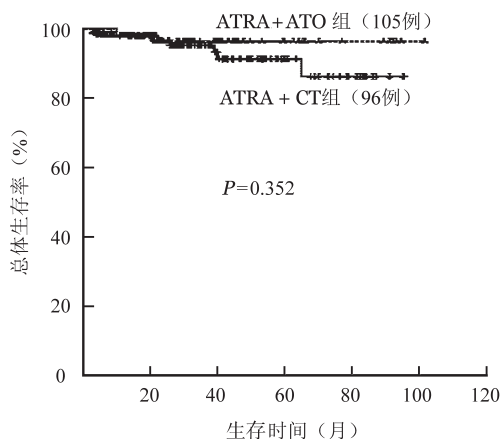


图3 全反式维甲酸联合化疗(ATRA+CT)和全反式维甲酸联合三氧化二砷(ATRA+ATO)治疗低中危组急性早幼粒细胞白血病患者总体生存率比较

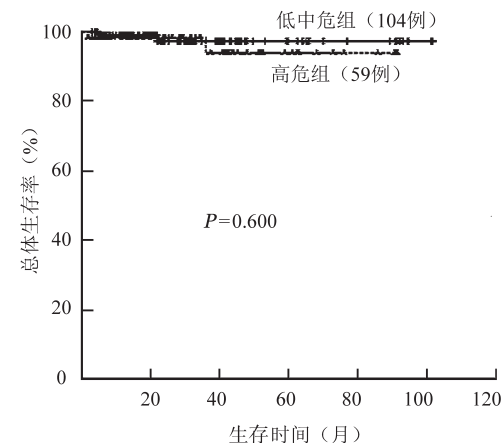


图6 全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗不同危险分层急性早幼粒细胞白血病患者(除外早期死亡患者)的总体生存比较

讨 论

ATRA及ATO是APL的靶向治疗药物,且研究表明两药联合在体内外具有协同抗APL作用^[16,20-21]。近年来ATRA联合ATO用于APL治疗成

为研究的重点,国外Lo-Coco等^[14]研究表明,对于低中危APL患者采用ATRA联合ATO诱导及巩固两阶段的治疗方案取得比传统ATRA联合化疗方案更好的临床疗效;国内Shen等^[16]和Hu等^[17]采用

ATRA联合ATO诱导及维持治疗方案治疗85例初发APL患者也取得了优于ATRA或ATO单药治疗方案的临床疗效。但是目前国内尚无大样本临床研究结果,而且两药联合对高危APL临床研究相对缺乏^[22]。

本研究我们比较了ATRA联合ATO、ATRA联合化疗两种不同的诱导及维持治疗方案对APL患者的临床疗效,结果显示,低中危APL患者接受ATRA联合ATO诱导及维持治疗的CR率与接受ATRA联合化疗相比差异无统计学意义(93.3%对94.8%, $P=0.770$),且与Shen等^[16]的研究结果相近。但我们的研究结果显示,高危APL患者接受ATRA联合ATO诱导及维持治疗方案者也取得了80.6%的CR率,明显高于Estey等^[15]采用ATRA联合ATO诱导巩固两阶段治疗方案的CR率(78.9%),也高于北美白血病组织采用的在ATRA联合化疗方案的巩固治疗阶段加入ATO的治疗方案的CR率(71%)^[12],可能与我们采用ATRA和ATO同时用于诱导缓解治疗,而Estey等^[15]在ATRA诱导治疗第10天加用ATO有关,也提示ATRA和ATO同时用于诱导缓解治疗可能优于序贯应用。此外,我们除外早期死亡的病例,高危APL患者在ATRA联合ATO组和ATRA联合化疗组中CR率分别达98.3%和94.7%。可见早期死亡是影响高危患者CR率的重要因素,也提示早期采取积极治疗措施有助于改善高危APL的临床疗效。

对于取得CR的患者,降低复发对患者的预后具有积极意义。本研究中ATRA+ATO组低中危APL患者复发率明显低于ATRA+CT组($P=0.004$),而与国际组织PETHEMA和GIMEMA在标准AIDA临床方案基础上进行以危险分层为基础的LPA99^[23-24]和LPA2005^[25]临床研究结果相近,同时Hu等^[17]采用的治疗方案的复发率也与我们的结果一致。此外本研究我们发现ATRA+ATO组高危APL患者的复发率为5.2%,低于ATRA+CT组($P=0.035$),也明显低于LPA99及LPA2005临床研究中高危患者的复发率,提示ATRA联合ATO诱导及维持治疗方案可以明显降低高危APL的复发率,可能也是适用高危APL患者的治疗方案。

我们进一步分析了ATRA联合ATO诱导及维持治疗对患者长期无复发生存的疗效。接受ATRA联合ATO诱导及维持治疗方案低中危APL患者的中位复发时间长于接受ATRA联合化疗的患者,并且3年预计RFS率也高于后者(92.9%对78.0%, $P=$

0.021),而且与Iland等^[13]采用ATRA联合化疗及ATO用于诱导及维持治疗方案的结果相近。但是对于高危APL患者,虽然接受ATRA+ATO组的中位复发时间与ATRA+CT组相近,但是ATRA+ATO组3年预计RFS率有高于ATRA+CT组的趋势($P=0.063$),可能是限于本研究中接受ATRA联合化疗的高危患者病例较少,有待进一步的更大样本的前瞻性研究。

我们分析了两种治疗方案对患者总体生存的影响,ATRA+ATO组和ATRA+CT组低中危患者3年预计OS率差异无统计学意义,且与Shen等^[16]、Hu等^[17]、LPA99^[23-24]及LPA2005^[25]的结果相近。ATRA+ATO组高危APL患者的3年预计OS率与ATRA+CT组差异无统计学意义,且与LPA2005临床研究相近。但排除早期死亡的患者后,高危患者3年预计OS率与低中危患者比较差异无统计学意义(98.3%对99.0%, $P=0.600$)。这一结果提示高危APL患者若经ATRA联合ATO诱导治疗取得CR,可获得与低中危患者相近的长期疗效。

综上所述,本研究结果表明ATRA联合ATO诱导及维持治疗方案适同于不同危险分层APL患者,可延长低中危APL患者的RFS时间,降低低中危、高危患者的复发率。

参考文献

- [1] Avvisati G, ten Cate JW, Mandelli F. Acute promyelocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 1992, 81(3):315-320.
- [2] Sanz MA, Jarque I, Martin G, et al. Acute promyelocytic leukemia. Therapy results and prognostic factors [J]. Cancer, 1988, 61(1):7-13.
- [3] 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.
- [4] Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol[J]. Blood, 2002, 100(13):4298-4302.
- [5] Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al. 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[J]. Blood, 2007, 110(1):59-66.
- [6] Ades L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience[J]. Blood, 2010, 115(9):1690-1696.

- [7] Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance[J]. Blood, 2011, 117(18): 4716-4725.
- [8] Burnett AK, Hills RK, Grimwade D, et al. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial [J]. Leukemia, 2013, 27(4): 843-851.
- [9] 张亭栋, 李元善. 瘤灵 I 号治疗急性粒细胞白血病临床分析及实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1984, 4(1):19-20.
- [10] Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients[J]. Blood, 1997, 89(9):3354-3360.
- [11] Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(18):3852-3860.
- [12] Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710[J]. Blood, 2010, 116(19):3751-3757.
- [13] Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4) [J]. Blood, 2012, 120(8): 1570-1580.
- [14] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):111-121.
- [15] Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2006, 107(9):3469-3473.
- [16] Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(15):5328-5335.
- [17] Hu J, Liu YF, Wu CF, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(9):3342-3347.
- [18] Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. 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[J]. Blood, 2000, 96(4): 1247-1253.
- [19] 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, 2007:126-134.
- [20] Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide [J]. N Engl J Med, 1998, 339(19):1341-1348.
- [21] Jing Y, Wang L, Xia L, et al. Combined effect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells in vitro and in vivo[J]. Blood, 2001, 97(1):264-269.
- [22] 沈志祥. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014年版)解读[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5):478.
- [23] Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group[J]. Blood, 2004, 103(4):1237-1243.
- [24] Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al. 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[J]. Blood, 2008, 112(8):3130-3134.
- [25] Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, et al. 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[J]. Blood, 2010, 115(25):5137-5146.

(收稿日期:2014-10-27)

(本文编辑:徐茂强)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话: 022-27304167。

本刊编辑部