

· 临床研究 ·

儿童急性早幼粒细胞白血病46例长期随访及预后分析

徐晓军, 石淑文, 汤永民, 宋华, 杨世隆, 魏健, 徐卫群, 潘斌华, 陈英虎, 赵芬英, 沈红强, 钱柏芹, 张玲燕, 宁铂涛

(浙江大学医学院附属儿童医院血液肿瘤科, 浙江 杭州 310003)

【摘要】目的 探讨儿童急性早幼粒细胞白血病(APL)的治疗、长期生存和预后因子。**方法** 对该院1998年4月至2005年10月收治的APL患儿46例进行临床分析。诱导缓解采用全反式维甲酸(ATRA)+柔红霉素(DNR)或吡柔吡星(THP),巩固治疗采用大剂量阿糖胞苷与DA(柔红霉素+阿糖胞苷)、HA(高三尖杉酯碱+阿糖胞苷)、EA(足叶乙甙+阿糖胞苷)方案交替给药,维持阶段ATRA与DA、HA、EA方案交替治疗,总疗程为2.5年。**结果** 39例患儿进行了正规治疗,36例(92.3%)获完全缓解(CR)。39例患儿1年、3年和5年总体生存率(OS)分别为 $(86.1 \pm 5.8)\%$ 、 $(76.1 \pm 7.5)\%$ 和 $(70.2 \pm 8.9)\%$,1年、3年、5年的无事件生存率(EFS)分别是 $(78.4 \pm 6.8)\%$ 、 $(63.6 \pm 8.7)\%$ 和 $(53.1 \pm 10.0)\%$ 。5年累积复发率(CIR)28.6%。其中 $WBC \leq 10.0 \times 10^9/L$ 者的5年OS $[(81.4 \pm 10.3)\%]$ 明显高于 $WBC > 10.0 \times 10^9/L$ 者 $[(51.6 \pm 14.7)\%, P < 0.05]$ 。获CR的PML/RAR α 融合基因短型(S型)的患儿5例最后全部死亡,而长型(L型)患儿13例无死亡发生,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** ATRA+DNR或THP诱导缓解治疗儿童APL安全、有效,可以作为初发儿童APL的标准诱导治疗方案。联合蒽环类及阿糖胞苷等药物化疗能明显改善长期生存率。高WBC和S型PML/RAR α 融合基因阳性的患儿预后不佳。

[中国当代儿科杂志,2007,9(1):28-33]

【关键词】 白血病,早幼粒,急性;预后;生存分析;儿童

【中图分类号】 R733.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2007)01-0028-06

Long-term follow-up of treatment outcome and prognosis on 46 children with acute promyelocytic leukemia

XU Xiao-Jun, SHI Shu-Wen, TANG Yong-Min, SONG Hua, YANG Shi-Long, WEI Jian, XU Wei-Qun, PAN Bin-Hua, CHEN Ying-Hu, ZHAO Fen-Ying, SHEN Hong-Qiang, QIAN Bai-Qin, ZHANG Ling-Yan, NING Bo-Tao. Department of Hematology/Oncology, Children's Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Tang Y-M, Email: Y_M_Tang@zju.edu.cn)

Abstract: Objective Acute promyelocytic leukemia (APL) is a specific type of hematopoietic malignancy, accounting for 10% of the de novo acute myeloid leukemia (AML). The data on long-term outcome of APL in children are limited. The aim of this study was to investigate the clinical biological features, diagnosis, prognosis and long-term survival of childhood APL. **Methods** A total of 46 children with newly diagnosed APL from April 1998 to October 2005 were enrolled into this study. Induction treatment containing all-trans retinoic acid (ATRA) plus daunorubicin (DNR) or pirarubicin (THP) was performed on these patients, followed by 6 courses of chemotherapy consolidation: DNR, homoharringtonine or etoposide plus Ara-C. A maintenance therapy was then administered once 3-6 months. The total period of treatment was 2.5 years. **Results** Of the 39 patients who had completed the regular treatment, 36 (92.3%) achieved a complete remission. The 5-year cumulative incidence of relapse (CIR) was 28.6%. The estimated overall survival (OS) rates at 1, 3 and 5 years were $(86.1 \pm 5.8)\%$, $(76.1 \pm 7.5)\%$ and $(70.2 \pm 8.9)\%$ respectively, while the event free survival (EFS) rates were $(78.4 \pm 6.8)\%$, $(63.6 \pm 8.7)\%$ and $(53.1 \pm 10.0)\%$ respectively. The 5-year OS rate of patients with WBC less than or equal to $10.0 \times 10^9/L$ was $(81.4 \pm 10.3)\%$, which was significantly higher than that with WBC greater than $10.0 \times 10^9/L$ [$(51.6 \pm 14.7)\%, P < 0.05$]. Five patients with RT-PCR positive for PML/RAR α S (short) subtype died eventually although all of them achieved CR, but none of the 13 patients with PML/RAR α L (long) subtype died. **Conclusions** Remission induction therapy with ATRA + DNR or THP is effective and safe for newly diagnosed childhood APL. The remission induction therapy combined with chemotherapy containing high/intermediate dose Ara-C can improve the long-term survival rates of APL patients. High WBC count and S subtype of PML/RAR α are two poor prognostic factors for children with APL. [Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (1):28-33]

Key words: Leukemia, promyelocytic, acute; Prognosis; Survival analysis; Child

[收稿日期]2006-07-22;[修回日期]2006-08-15

[作者简介]徐晓军,男,博士研究生。主攻方向:儿童白血病。

[通讯作者]汤永民,教授,浙江大学医学院附属儿童医院,邮编310003。

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 约占儿童急性髓系白血病 (AML) 的 10%^[1], 既往因采用联合化疗诱导治疗易诱发弥漫性血管内凝血 (DIC)、颅内出血等严重并发症而成为临床白血病治疗的一个棘手问题。自从全反式维甲酸 (ATRA) 应用于 APL 诱导治疗之后, 国外报道^[1~4] 儿童 APL 的总体生存 (OS)、长期无病生存 (DFS) 和无事件生存 (EFS) 都有了明显的提高, 但国内极少有这方面报道^[5]。我们就本院近年来收治的儿童 APL 46 例的长期随访结果分析总结如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1998 年 4 月至 2005 年 10 月来本院的初诊 APL 患儿 46 例, 其中男性 26 例, 女性 20 例, 男女比例为 1.3:1。中位年龄 9.3 岁 (1.5~13.8 岁), 其中年龄 ≤10 岁者 26 例, >10 岁者 20 例。

1.2 诊断方法

46 例患儿均经过骨髓形态学、细胞组织化学染色、免疫学分析明确诊断, 符合诊断标准^[6,7]。免疫分型采用多色流式细胞术 CD45/SSC 双参数散点图设门方法识别白血病幼稚细胞, 进行免疫分析, 计算获取的白血病幼稚细胞群中各白血病相关抗原的阳性率。设定各抗原表达水平 ≥10% 为阳性。32 例患儿通过 RT-PCR 法进行了 PML/RARα 融合基因检测, 并分为短型 (S 型) 和长型 (L 型) 两个亚型。13 例患儿进行了染色体核型分析。所有病例均进行了凝血功能, 包括部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原定量、3P 试验、D-D 二聚体检查, DIC 的诊断标准参考第五届中华血液学会全国血栓与止血学术会议标准^[8]。

1.3 治疗方案

参考国内儿童 AML 诊疗建议略加改良进行^[7], 具体方案参见表 1。中枢神经系统白血病的预防采用甲氨蝶呤 (MTX)、阿糖胞苷 (Ara-C)、地塞米松 (Dex) 三联鞘注, 诱导缓解期每 2 周 1 次, 巩固治疗中第 2、4、6 疗程各鞘注 1 次, 维持治疗期每 3~6 个月 1 次。对于复发病例, 采用三氧化二砷治疗, 每日 0.16 mg/m² 连续应用 28 d 或直至缓解; 或采用 ATRA 重新诱导缓解。另外, 2 例病例分别在第 1 次缓解后 7 个月和 8 个月进行了自体外周血干细胞移植。

1.4 疗效定义

完全缓解 (CR) 的标准参考张之南主编的《血

液病诊断及疗效标准》^[6]。OS 期规定为自诊断到死亡所经历的时间; EFS 期规定为自诊断到第 1 次事件发生或末次随访日期, 其中事件评估包括未达缓解、早期死亡、白血病耐药及复发、在持续完全缓解期间的死亡及发生第二肿瘤。DFS 期指 CR 至白血病复发或死亡的时间。

1.5 统计学处理

以 Kaplan-Meier 法作生存分析, 生存曲线的比较采用 Log rank 检验, 各因素与 CR、复发之间采用 χ^2 检验 (Fisher 精确概率法), 统计软件采用 SPSS13.0。

2 结果

2.1 临床特点

46 例患儿就诊前病程中位时间 15 d, 最短者 2 d, 最长者 1 年。多以面色苍白、皮肤黏膜出血、发热等为首发症状。患儿初诊时的主要临床生物学特征见表 2。

43 例患儿在初诊时对骨髓进行了免疫学检测, 结果显示 CD13、CD33、CD38 和 MPO 在 APL 细胞上具有较高的表达, 其阳性率分别为 100% (43/43)、100% (42/42)、94.1% (32/34) 和 95.8% (23/24), 而 CD14、CD34、CD56 和 HLA-DR 则表达较低, 阳性率仅分别为 4.8% (2/42)、4.8% (2/42)、23.1% (6/26) 和 29.3% (12/41)。CD11b、和 CD15 的表达并无一定规律, 阳性率为 48.4% (15/31)、61.9% (16/43)。CD117 在 APL 的诊断中亦有一定的敏感性, 阳性率为 80.6% (25/31)。

2.2 治疗经过

46 例确诊为 APL 的患儿, 有 7 例放弃治疗。在以 ATRA 为基础进行诱导治疗的 39 例中, 有 36 例患儿达到血液学完全缓解, CR 率 92.3%, 获得完全缓解的平均时间为 36 (17~80) d。诱导失败的 3 例患儿, WBC 均 >10.0 × 10⁹/L, 最终均死于严重的 DIC (颅脑、肺及消化道等多脏器出血)。

36 例获得 CR 的患儿, 有 1 例在 CR 后失访, 其余 35 例均进行了缓解后治疗。有 2 例患儿分别在 CR 后 7 个月和 8 个月成功地进行了自体外周血干细胞移植, 至今已随访 79 个月和 81 个月, 患儿存活良好, 正常上学。其余患儿均按上述方案进行了巩固和维持治疗。本组共有 10 例患儿复发, 5 年累积复发率 (CIR) 28.6%, 其中有 3 例和 4 例分别在巩固和维持治疗阶段复发, 另有 3 例在完成全部疗程后复发。整个缓解后治疗阶段共有 6 例患儿死亡,

其中3例与复发直接相关,患儿死亡的原因多系严重感染和(或)颅内出血。

2.3 不良反应及并发症

在 ATRA 治疗过程中,有 15 例出现不同程度的维甲酸综合征,症状包括轻中度头痛(10 例)、恶心呕吐(8 例)、胸闷(3 例)、发热(11 例)、皮肤黏膜干燥(13 例)等,无严重的毒性反应发生。其他治疗相关毒性主要是感染:败血症 9 例,肺炎 2 例,肛周及腹腔脓肿各 1 例,急性阑尾炎 1 例,牙龈炎 3 例。出血有 6 例,包括颅内、消化道、泌尿道等部位的出血,其中致死性的有 2 例,均伴颅内出血。出现药物性的肝功能损害 4 例,肾功能损害 2 例。无严重的心脏损害,有 8 例患儿出现窦性心动过速。另外长期输血导致丙肝感染 8 例,乙肝感染 1 例。

2.4 生存及预后分析

随访至今,仍有 30 例患儿存活。本组病例的 1 年、3 年和 5 年 OS 率分别为 $(86.1 \pm 5.8)\%$ 、 $(76.1 \pm 7.5)\%$ 和 $(70.2 \pm 8.9)\%$ (图 1)。其中 $WBC \leq 10.0 \times 10^9/L$ 者的 5 年 OS 率为 $(81.4 \pm 10.3)\%$,而 $WBC > 10.0 \times 10^9/L$ 者仅为 $(51.6 \pm 14.7)\%$,两者差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.967$, $P < 0.05$) (图 2)。而全部病例的 1 年、3 年、5 年的 EFS 率分别是 $(78.4 \pm 6.8)\%$ 、 $(63.6 \pm 8.7)\%$ 和 $(53.1 \pm 10.0)\%$ (图 1)。其中 $WBC \leq 10.0 \times 10^9/L$ 者的 5 年 EFS 率为 $(53.9 \pm 13.0)\%$,而 $WBC > 10.0 \times 10^9/L$ 为 $(52.7 \pm 14.1)\%$,两者 5 年 EFS 率的结果相当 ($\chi^2 = 1.484$, $P > 0.05$)。

分别分析了性别、年龄、WBC、Hb 和 BPC 水平、PML/RAR α 融合基因亚型等与 CR 率的关系。结果表明: $WBC \leq 10.0 \times 10^9/L$ 者的 CR 率(100%)明显高于 $> 10.0 \times 10^9/L$ 者(78.6%, $P < 0.05$),外周血幼稚细胞的出现(CR 率为 100%)与否(CR 率为 84.2%)与预后相关($P < 0.05$),而性别、年龄、Hb 和 BPC 水平、PML/RAR α 融合基因亚型与 CR 无明显关联(表 3)。

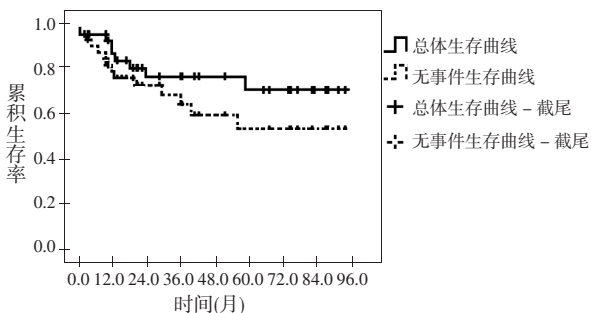


图 1 39 例患儿总体生存曲线与无事件生存曲线

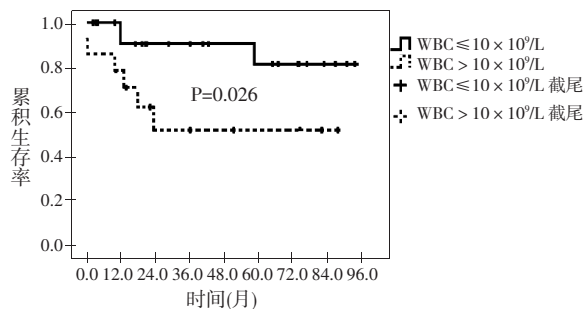


图 2 $WBC \leq 10 \times 10^9/L$ 与 $WBC > 10 \times 10^9/L$ 两组间总体生存曲线的比较

本文同时分析了以上各因素与长期生存和复发的关系(表 3)。结果表明各因素均与复发无明显关联,除了上文所示的高 WBC 长期存活的不利因素外,PML-RAR α 融合基因亚型也与预后有关,获 CR 的 PML/RAR α 短型(S 型)的患儿 5 例最终全部死亡,而 13 例 L 型者无 1 例死亡,两者差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 危险度分组分析

本研究根据国外儿童 APL 研究组基于 WBC 和 BPC 水平的危险度分层方法^[9],将 39 例患儿分为低危、中危和高危(低危组: $WBC \leq 10.0 \times 10^9/L$, $BPC > 40.0 \times 10^9/L$;中危组: $WBC \leq 10.0 \times 10^9/L$, $BPC \leq 40.0 \times 10^9/L$;高危组: $WBC > 10.0 \times 10^9/L$, 而不论 BPC 水平)。对 3 组的 CR 率、死亡及复发情况进行了比较发现,3 组在 CR 率、长期生存率和复发率方面差异尚无显著性,但却明显表现出差异趋势(图 3)。

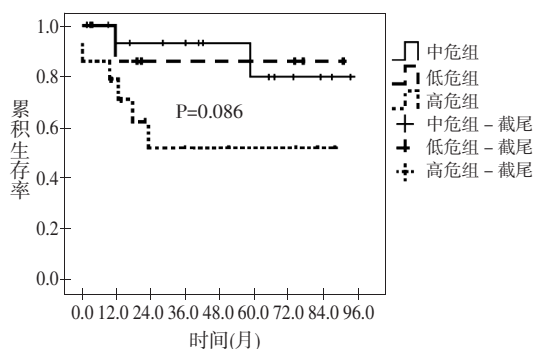


图 3 根据危险度分组的各组总体生存曲线比较

3 讨论

近年来,国外报道的儿童 APL 的 CR 率在 90% 以上,5 年的 OS 为 80% ~ 90%,5 年 EFS 在 70% 左右或稍高^[1~4]。本组病例在化疗强度上并不低于国外,但疗效略差,可能与患儿的经济条件及依从性有关。

表1 APL化疗方案

阶段	药物	剂量及用法 ^a	时间
维持治疗	ATRA	每日 45 mg/m ² 口服	至 CR 或 90 d
WBC > 10.0 × 10 ⁹ /L 者	加用 DNR 或 THP	每日 40 mg/m ²	2 d
巩固治疗(每疗程 28 d)			
疗程 1(HD/ID Ara-C)	Ara-C	每次 1.0 ~ 2.0 g/m ² , 每 12 h 1 次, 共 8 次	第 1, 2, 8, 9 天
	L-Asp	每 4 次 Ara-C 后 42 小时给予, 每次 6 000 U/m ²	第 4, 11 天
或:	Vp-16	每日 100 mg/m ²	第 1 ~ 3 天
	Ara-C	每次 1.0 ~ 2.0 g/m ² , 每 12 h 1 次, 共 6 次	第 4 ~ 6 天
疗程 2(DA) ^b	DNR	每日 30 ~ 40 mg/m ² ,	第 1 ~ 3 天
	Ara-C	每日 150 ~ 200 mg/m ² , 分 2 次	第 1 ~ 7 天
疗程 3(HD/ID Ara-C)		同疗程 1	
疗程 4(HA)	HHT	每日 3 ~ 4 mg/m ²	第 1 ~ 7 天
	Ara-C	每日 150 ~ 200 mg/m ² , 分 2 次	第 1 ~ 7 天
疗程 5(HD/ID Ara-C)		同疗程 1	
疗程 6(EA)	Vp-16	每日 100 mg/m ²	第 1 ~ 3 天
	Ara-C	每日 100 ~ 150 mg/m ²	第 1 ~ 7 天
维持治疗	口服 ATRA 与 DA, HA, EA 方案交替治疗至 CCR 2.5 年停药		

注: ATRA: 全反式维甲酸; DNR: 柔红霉素; THP: 吡柔吡星; L-Asp: 左旋门冬酰胺酶; Vp-16: 足叶乙甙; Ara-C: 阿糖胞苷; HHT: 高三尖杉酯碱; HD/ID: 大中剂量。

a 除 ATRA 为口服外, 其余药物均为静脉给药; b 疗程 2, 4, 6 可选 DA, HA, EA 方案中的任意一个。

表2 46例患儿初诊时的临床特征

	特征	例数	比例(%)
性别			
	男	26	56.5
	女	20	44.5
年龄(岁)			
	≤10	26	56.5
	>10	20	44.5
发热出血			
	皮下出血	37	80.4
	黏膜出血	27	58.7
	颅内出血	18	39.1
	消化道泌尿道出血	3	6.5
	确诊 DIC	3	6.5
关节疼痛		13	28.3
脏器肿大		3	6.5
	肝大	21	45.7
	脾大	8	17.4
	淋巴结肿大	25	54.3
WBC(×10 ⁹ /L)			
	≤10	27	58.7
	>10, ≤100	14	30.4
	>100	5	10.9
Hb(g/L)			
	≤90	37	80.4
	>90	9	19.6
BPC(×10 ⁹ /L)			
	≤40	33	71.7
	>40	13	28.3
外周血幼稚细胞(%)			
	阴性	24	52.2
	阳性	22	47.8
PML-RARα			
	阴性	9	28.1
	L 型	17	53.1
	S 型	6	18.8
核型			
	t(15;17)(q22;q21)	7	7/13
	47,xy,mar(8)	1	1/13
	45,x,-y	1	1/13
	正常	4	4/13

表3 39例经治患儿 CR、长期生存及复发分析

特征	例数	CR 率(%)	5 年 OS(%)	复发率(%)
总数	39	92.3	70.2 ± 8.9	28.6
性别				
男	21	85.7	78.3 ± 9.8	23.5
女	18	100	62.9 ± 14.6	33.3
年龄(岁)				
≤10	22	90.9	72.8 ± 10.5	26.3
>10	17	94.1	61.2 ± 19.1	31.3
WBC(×10 ⁹ /L)				
≤10	25	100	81.4 ± 10.3	29.2
>10	14	78.6 ^a	51.6 ± 14.7	27.3
Hb(g/L)				
≤90	32	90.6	71.0 ± 10.0	28.6
>90	7	100	66.7 ± 19.2	28.6
BPC(×10 ⁹ /L)				
≤40	28	92.9	67.5 ± 10.8	40.0
>40	11	90.9	80.0 ± 12.6	0
外周血幼稚细胞				
阴性	20	100	58.2 ± 16.1	30.0
阳性	19	84.2 ^b	77.8 ± 9.8	26.7
PML-RARα				
L 型	13	100	100	23.1
S 型	6	83.3	0	60.0
危险度分层				
低危	8	100	85.7 ± 13.2	0
中危	17	100	79.6 ± 13.6	43.8
高危	14	78.6	51.6 ± 14.7	27.3

注: 46 例患儿在确诊后有 7 例放弃治疗, 故本表仅对诊治的 39 例病例进行分析。有 1 例患儿在 CR 后失访, 故在统计复发情况时, 仅对获得 CR 的未失访病例(35 例)进行。

a 与 10 × 10⁹/L 者比较 $P < 0.05$; b 与外周血幼稚细胞阴性者比较 $P < 0.05$ 。

以 ATRA 联合化疗进行诱导效果显著优于单纯的化疗诱导, 这毋庸置疑^[4]。但 ATRA 诱导是否必须加用细胞毒药物, 尤其是对那些本身 WBC 不高、预后良好, 完全可以通过单用 ATRA 获得缓解的病人, 这尚无定论。目前认为 ATRA 联合应用蒽环类

药物和阿糖胞苷,虽然不一定有益于提高 OS 和 EFS,但对于控制高白细胞综合征和减少复发有一定意义^[4]。而对于一些初诊时高 WBC 的病人,则更主张通过联合化疗以提高预后。西班牙协作组^[10]通过比较其 CPA96 和 LPA99 方案发现在每个巩固疗程的 1~15 d 给予 ATRA 每日 45 mg/m² 口服,并稍加大 IDA 的剂量,能明显降低中高危患者的 3 年累积复发率(8.7% 对 20.1%, $P < 0.01$),提高其 3 年 DFS(90% 对 77%, $P < 0.01$) 和 OS(86% 对 73%, $P < 0.05$),表明对中高患者而言,将 ATRA 用于巩固治疗可能提高抗白血病效果。在使用剂量方面,本组病人 ATRA 的剂量虽然是每日 45 mg/m²,但在提高长期生存率及降低复发率方面并不优于许多采用每日 25 mg/m² 诱导的治疗中心。目前许多治疗中心都降低了 ATRA 的剂量,采用每日 25 mg/m²,通过比较表明,低剂量 ATRA 确实能降低假性脑瘤和维甲酸综合征的发生率,而不降低长期生存率和生存质量,应该是安全可行的^[1~3]。

APL 患儿的复发率较高,本组病例 5 年 CIR 为 28.6%,与国外的结果相近^[1,4]。对于复发病例的治疗,除了再次采用 ATRA 重新诱导缓解治疗外,最普遍的便是用砷剂治疗或进行骨髓移植。Soignet 等^[11]报道了单用三氧化二砷治疗 40 例复发病例的临床结果,再次 CR 率为 85%,18 个月 OS 和无复发生存率(RFS)分别为 66% 和 56%,表明用砷剂治疗复发的 APL 病例可以取得不错的疗效。de Botton 等^[12]最近报道了 122 例 APL 复发后应用 ATRA 联合化疗再获缓解的病人,其中的 73 例进行了同种异基因移植或自体干细胞移植,两者的 7 年 EFS 分别为 60.6% 和 52.2%,而未进行移植者的 7 年 EFS 只有 30.4%,这表明干细胞移植是治疗 APL 复发病例的非常有效的方法。本组病例中,2 例患儿自身外周血干细胞移植的成功也表明早期自身外周血干细胞移植治疗 APL 有效。考虑到早期自身外周血干细胞移植的安全性和经济性(包括总费用不高于长期治疗者,但治疗时间却明显缩短了),对于经济条件良好的患儿,自身外周血干细胞移植可能是一种较好的选择。

PML/RAR α 融合基因的持续阳性是 APL 的一个不良预后因素,患者的长期生存率明显降低。本文显示,表达 S 型的患者在长期生存率方面较 L 型者明显要差,这与国内孙关林等^[13]所报道的成人病例结果一致。高 WBC($> 10.0 \times 10^9/L$)是 APL 的一个重要的不良预后因素。Testi 等^[2]对 106 名 APL 患儿随访近 10 年也发现,高 WBC 显著影响患

儿的长期存活,根据 WBC 和 BPC 水平进行危险度分层,3 组之间在长期生存率上也表现出明显差异。本文未得出 3 组之间存在显著差异的结论,可能与样本例数不够多、检验效能不足、随访时间不够长有关。

[参 考 文 献]

- [1] de Botton S, Coiteux V, Chevret S, Rayon C, Vilmer E, Sanz M, et al. Outcome of childhood acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(8):1404-1412.
- [2] Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Moleti ML, Giona F, Vignetti M, et al. GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children[J]. Blood, 2005, 106(2): 447-453.
- [3] Ortega JJ, Madero L, Martin G, Verdeguer A, Garcia P, Parody R, et al. Treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for children with acute promyelocytic leukemia: a multicenter study by the PETHEMA Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(30):7632-7640.
- [4] Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1999, 94(4):1192-1200.
- [5] 竺晓凡, 陈玉梅, 邹尧, 陈晓娟, 王书春, 张丽, 等. 儿童急性早幼粒细胞的临床研究[J]. 中国小儿血液, 2004, 9(2): 49-51.
- [6] 杨天楹. 急性非淋巴细胞白血病[M]. //张之南. 血液病诊断及疗效标准. 第2版. 北京: 科学出版社, 1998, 171-182.
- [7] 孙桂香, 李齐岳. 小儿急性白血病诊疗建议(修订草案)[J]. 中华儿科杂志, 1993, 31(5): 285-287.
- [8] 沈迪. 弥散性血管内凝血[M]. //张之南. 血液病诊断及疗效标准. 第2版. 北京: 科学出版社, 1998, 319-323.
- [9] Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline 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.
- [10] Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, Leon A, Rayon C, Colomer D, 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.
- [11] Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(18): 3852-3860.
- [12] de Botton S, Fawaz A, Chevret S, Dombret H, Thomas X, Sanz M, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(1):120-126.
- [13] 孙关林, 赵劲秋, 韩洁英, 李晶, 黄薇, 苏卉, 等. 急性早幼粒细胞白血病分化疗法中 PML/RAR α 融合基因的变化及意义[J]. 中华医学杂志, 1997, 77(6): 430-433.

(本文编辑:吉耕中)