

·临床研究·

初治急性早幼粒细胞白血病缓解后三氧化二砷和 常规化疗巩固治疗疗效分析

王荷花¹, 许多荣¹, 张 婧², 李 娟^{1*}, 童秀珍¹, 彭爱华¹, 张国材¹, 罗绍凯¹
(1. 中山大学附属第一医院血液科, 广东广州 510080; 2. 中山大学附属第三医院血液科, 广东广州 510630)

摘要:【目的】探讨初治急性早幼粒细胞白血病(APL)缓解后三氧化二砷(ATO)和常规化疗交替巩固治疗的长期疗效和安全性。【方法】自2003年5月至2009年12月,初治APL患者完全缓解(CR)后采用ATO和常规化疗交替巩固治疗方案:ATO 10 mg/d 每周5 d × 4周或连续20 d为1疗程,化疗为常规剂量蒽环类药物-阿糖胞苷“3+7”方案。【结果】54例初治APL患者CR后采用ATO和常规化疗交替巩固治疗方案,男29例,女25例,中位年龄31岁,ATO和化疗巩固中位疗程数各4(2~8)个,ATO总剂量中位数15.1(5.9~34.8)mg/kg。ATO巩固治疗结束阶段常出现3/4级中性粒细胞减少,但不增加细菌感染率,其它毒副作用轻微、可逆。巩固治疗期间无治疗相关死亡,所有患者在巩固治疗期间获分子生物学完全缓解。中位随访39(12~91)个月,复发2例,其CR期分别为25和46个月;3年、5年无白血病生存率(LFS)和累积复发风险分别为(97.7 ± 2.3)%、(93.4 ± 4.7)%和(2.4 ± 2.3)%、(6.8 ± 4.7)%,其中CR > 5年17例(占31%)、> 3年29例(占54%),无ATO慢性蓄积中毒和继发第二恶性肿瘤的发生。COX回归模型单因素分析表明患者年龄、性别、病初WBC、Hb、PLT、LDH值、外周血和骨髓异常早幼粒细胞比例以及诱导治疗方案中维甲酸是否联合ATO与LFS均无显著相关($P > 0.05$)。【结论】初治APL缓解后采用ATO联合常规化疗安全有效,可获得更高的长期无病生存率。

关键词: 急性早幼粒细胞白血病; 三氧化二砷; 化疗; 缓解后治疗

中图分类号: R733.71

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2011)04-0485-06

Efficacy of Arsenic Trioxide and Conventional Chemotherapy as Postremission Treatment for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia Patients

WANG He-hua¹, XU Duo-rong¹, ZHANG Jing², LI Juan^{1*}, TONG Xiu-zheng¹, PENG Ai-hua¹,
ZHANG Guo-cai¹, LUO Shao-kai¹

(1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; 2. Department of Hematology, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate long-term efficacy and safety of arsenic trioxide (ATO) in combination with anthracycline-based chemotherapy as consolidation therapy for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) patients. 【Methods】 From May 2003 to December 2009, ATO (10 mg/d for 5d each wk for 4 week or for 20 d continuously) and anthracycline-cytosine arabinoside chemotherapy with “3+7” regimen was a consolidation protocol after complete remission (CR) for newly diagnosed APL patients. 【Results】 54 new cases were treated with ATO and conventional chemotherapy after CR. There were 29 males and 25 females, with a 31 median age. Patients received median 4 (range: 2 to 8) courses of ATO and conventional chemotherapy postremission. Median cumulative dose of ATO was 15.1 mg/kg, ranged from 5.9 to 34.8 mg/kg. It commonly developed grade 3/4 neutropenia at the end of ATO course, which did not increase clinical bacterial infection. Other ATO-related toxicities were mild and reversible. No death in CR occurred. All patients after the completion of consolidation therapy had a confirmed molecular remission by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) or by fluorescent in-situ hybridization assay for PML-RAR α transcripts. With a median follow-up of 39 months (range, 12–91 months), two patients experienced relapse at 25 and 46 months. Kaplan-Meier estimated of 3-year and 5-

收稿日期: 2011-03-25

基金项目: 国家自然科学基金(30670997)

作者简介: 王荷花, 博士, 从事血液病学专业, E-mail: md.vicky@gmail.com; * 通信作者: 李娟, 教授, 博士生导师, E-mail: luliyuan@tom.com

year leukemia-free survival (LFS) and cumulative incidence of relapse were (97.7±2.3)% and (93.4±4.7)% , (2.4±2.3)% and (6.8±4.7)% , respectively. Overall, 17 and 29 patients had remained in CR for more than 5 and 3 years. No chronic accumulative toxicities and secondary tumors were observed. The following factors had no significant relationship with LFS: gender, age, initial WBC count, hemoglobin level, platelet count, LDH level, the percentage of APL blasts in peripheral blood and bone marrow at diagnosis, and induction therapy with or without ATO. 【Conclusions】 The combination ATO with chemotherapy as post remission therapy is highly effective and safe for newly diagnosed APL patients.

Key words: acute promyelocytic leukemia; arsenic trioxide; chemotherapy; post-remission

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2011,32(4):485-490]

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是急性髓细胞白血病的一个独特亚型, 常因凝血功能严重异常引起颅内出血导致患者早期治疗相关死亡, 染色体 t(15; 17)(q22; q21) 异常核型形成 PML-RAR α 融合基因, 对维甲酸、蒽环类药物和三氧化二砷 (arsenic trioxide, ATO) 有独特疗效。维甲酸的诱导分化治疗显著降低颅内出血等早期治疗相关死亡率, 维甲酸-蒽环类药物化疗治疗方案完全缓解 (completion remission, CR) 率高达 90% 以上, 长期无白血病生存率 (leukemia-free survival, LFS) 70% ~ 80%; ATO 目前是复发难治 APL 的标准治疗方案^[1-2]。近来研究者探讨 ATO 用于初治 APL 治疗的可行性, 我们自 2003 年起对初治 APL 患者缓解后采用 ATO 和常规化疗交替巩固治疗, 现报道这一治疗方案的长期疗效及其安全性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

患者选自 2003 年至 2009 年中山大学附属第一医院新收初治 APL 患者, 诊断和 CR 标准采用张之南等主编《血液病诊断和疗效标准》(3 版)^[3], PML-RAR α 基因检测采用实时定量 PCR 或者荧光原位杂交方法 (FISH)。诱导治疗采用维甲酸联合化疗方案, 部分患者采用维甲酸-ATO 双诱导治疗^[4]。

1.2 缓解后治疗方案

初治 APL 患者 CR 后采用 ATO 联合常规化疗交替巩固治疗, 每 3 个月一个循环, 具体方法为: ① ATO (哈尔滨伊达药业有限公司生产, 10 mg/支) 10 mg 稀释于 50 g/L 葡萄糖液 500 mL, 静脉滴注 3 ~ 4 h, 每天 1 次, 每周 5 d 共 4 周或连续 20 d 为 1 疗程, 用药期间每周 1 次血常规、肝肾功能、血电解质和心电图检查, 参照美国国立癌症研究所常规毒性判定 (NCI-CTC) 3.0 标准, 出现 ≥ 2

级非血液学毒性和室性心律失常暂时停用, 待纠正后重新使用, 部分早期再次出现者改为化疗。② 化疗采用常规剂量蒽环类药物联合阿糖胞苷 “3+7” 方案, 蒽环类药物使用包括柔红霉素 (DNR) 40 ~ 50 mg/d、米托蒽醌 8 ~ 10 mg/d、去甲氧柔红霉素 10 mg/d、吡柔比星 30 ~ 40 mg/d, 阿糖胞苷 100 ~ 200 mg/d。每次巩固治疗前血常规、肝肾功能、心电图、胸片和骨髓涂片检查, 血常规中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 血小板 (platelet, PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$ 。

1.3 随访

随访至 2010 年 12 月 5 日, LFS 从取得 CR 时间至随访结束、复发或者其它疾病引起死亡的时间, 微量残留白血病检测采用实时定量 PCR 或者 FISH 检测骨髓 PML-RAR α 基因水平。

1.4 统计方法

应用 SPSS10.0 for Windows 分析软件进行统计学处理, 生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法估测, COX 比例风险模型分析 LFS 影响因素, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

自 2003 年 5 月至 2009 年 12 月, 54 例 PML-RAR α 阳性初治 APL 患者 CR 后采用 ATO 联合常规化疗巩固治疗, 其中 1 例同时合并肺癌, 另外 2 例分别继发于恶性畸胎瘤和甲状腺癌化疗后。54 例患者中男 29 例, 女 25 例, 中位年龄 31 (12 ~ 62) 岁, 经典型 M3 53 例, M3v 1 例。诱导治疗前外周血 WBC 中位数 2.72 (0.3 ~ 69.3) $\times 10^9/L$, 按照初诊时 WBC $\leq 10 \times 10^9/L$ 和 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 分为标危组和高危组, 分别为 38 例和 16 例。诱导治疗方案中 28 例患者采用维甲酸联合化疗、26 例维甲酸-ATO 双诱导治疗, 达 CR 中位时间 36 (21 ~ 81) d (表 1)。

表1 54例初治APL患者的临床资料

Table 1 Baseline characteristics of 54 newly diagnosed APL patients (cases)		
Characteristic	Median	P
Male/female	29/25	0.937
Age/years	31(12~62)	0.653
< 18	7	
18 - 60	46	
> 60	1	
WBC count/($10^9/L$)	2.72(0.3~69.3)	0.580
≤10	38	
>10	16	
Hb/(g/L)	71(31~139)	0.968
Plt count/($10^9/L$)	20(1~136)	0.305
LDH/(U/L)	225(120~793)	0.163
Percentage of APL blast in PB	0.30(0~0.97)	0.409
Percentage of APL blast in BM	0.80(0.28~0.96)	0.731
Induction regimen		0.456
ATRA + chemotherapy	28	
ATRA + ATO + chemotherapy	26	

APL: acute promyelocytic leukemia; ATO: arsenic trioxide; CR: complete remission; LFS: leukemia-free survival; Numbers in bracket are ranges of respective index.

2.2 缓解后治疗

54例初治患者CR后ATO和常规化疗中位疗程数均为4(2~8)个,其中ATO巩固疗程2~3个、4~5个、6~8个分别为17例、28例、9例,ATO巩固总剂量中位数800(400~1680)mg,按体质量中位数15.1(5.9~34.8)mg/kg。巩固治疗期间未出现治疗相关死亡,所有患者在巩固治疗期间两次或两次以上采用实时定量PCR(21例)或FISH(33例)检测骨髓PML-RAR α 融合基因均为阴性。

2.3 ATO副作用

54例患者ATO巩固治疗院外41次,在院201次,院内实际完成172个疗程(占86%)。参照NCI-CTC 3.0标准,临床常见毒副作用包括中性粒细胞减少、心脏毒性和肝损害,发生率分别为69%、50%和9%。中性粒细胞减少118次,出现在用药中位时间第18天,其中3和4级毒性分别为59次和28次(占74%),4级毒性中14次经粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 μ g/d \times 1~2 d治疗后粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$ 。出现3级/4级中性粒细胞减少并发感染1次,是1例同时合并有肺癌的62岁男性患者,用药第20天出现粒缺合并泛菌属

败血症,经G-CSF 300 μ g/d和抗感染治疗2 d后粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$ 、体温即退至正常;非粒细胞减少期出现3例带状疱疹病毒感染。心脏毒性包括阵发性心悸胸闷15次、QTc延长7次(均为1级)、心率失常63次,心率失常中窦性心动过缓3次、窦性心动过速35次、非阵发性结性心动过速1次、偶发房性期前收缩2次和室性期前收缩11次,其中1例患者6次均因出现频发室性期前收缩(4次伴随胸闷心悸症状)而早期结束ATO治疗改为化疗。出现以上心脏毒性反应时检测血钾32例次,血钾中位数为3.5(2.9~4.5)mmol/L,其中血K $^+ \leq 3.5$ mmol/L占50%,血K $^+ \leq 4.0$ mmol/L占97%。心脏毒性中2级4次,余均为1级,经暂时停用、补钾后缓解。肝毒性表现为谷丙转氨酶的升高,其中2级为14次,3级2次,经暂时停用和护肝治疗均恢复正常。

2.4 常规化疗并发感染情况

总共巩固化疗254次,整个疗程在院观察220次,骨髓抑制期出现粒细胞缺乏179次,粒缺持续中位时间5(1~16)d,粒缺并感染77次(占43%),其中粒缺伴不明原因发热49次,已知感染部位28次,分别为牙龈炎7次、败血症5次、扁桃体炎和肛周感染各4次、肺部感染和口腔溃疡各3次、颜面部蜂窝织炎和外阴炎各1次。上述感染经强有力广谱抗生素(1例为热带念珠菌败血症,给予科赛斯)治疗后感染控制、体温正常中位时间2(1~10)d。骨髓抑制血小板减低期间未发生脏器组织出血。

2.5 生存情况

中位随访39(12~91)个月,中位生存时间尚未达到,1例同时合并肺癌患者在CR 20个月时因肺癌灌注化疗并发呼吸衰竭死亡。复发2例,其中1例高危组M3v患者在CR 25个月骨髓复发,CR1期间ATO和常规化疗各巩固4个和6个疗程,复发后采用ATO诱导取得CR2,继续ATO巩固3个疗程后实时定量PCR检测阴性,现无病生存8个月;另外1例患者缓解后ATO和常规化疗各巩固3个疗程,在CR 46个月出现中枢神经系统(CNS)复发,1个月后骨髓复发,诱导治疗无效2个月后死亡。Kaplan-Meier曲线估测3年、5年LFS和累积复发风险分别为(97.7 \pm 2.3)%、(93.4 \pm 4.7)%和(2.4 \pm 2.3)%、(6.8 \pm 4.7)% (图1)。其中实际CR时间 > 3 年29例(占54%)、 > 5 年17例

(占 31%), 未出现 ATO 慢性蓄积中毒表现, 无继发性第二恶性肿瘤的发生。COX 回归模型单因素分析表明患者年龄、性别、病初白细胞危险度分

层、Hb、BPC、LDH 值、外周血和骨髓异常早幼粒细胞比例、诱导治疗维甲酸是否联合 ATO 与 LFS 无显著相关性($P > 0.05$, 表 1)。

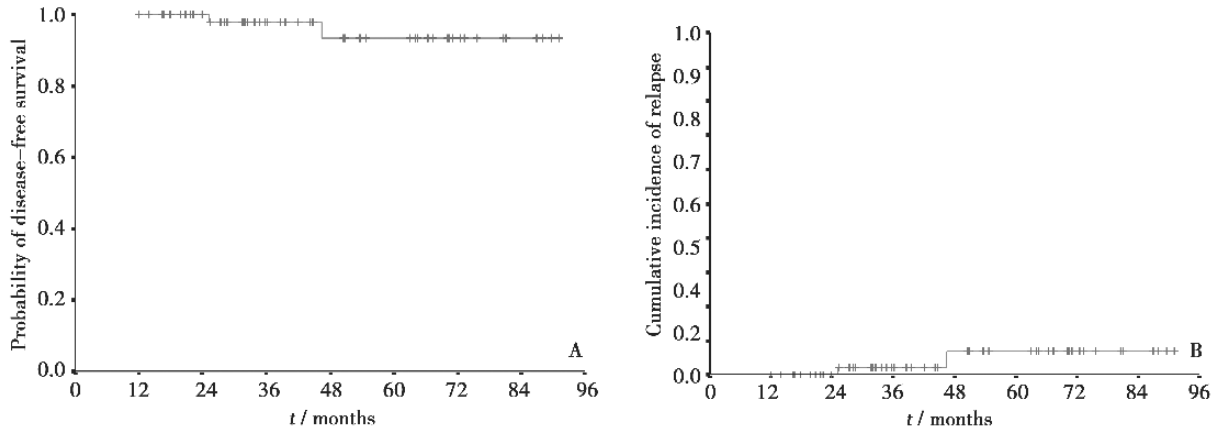


图 1 54 例患者无白血病生存(A)和累积复发风险(B) Kaplan-Meier 曲线

Fig.1 Kaplan-Meier curve of leukemia-free survival (A) and cumulative incidence of relapse (B) for all 54 patients

3 讨论

维甲酸联合化疗以及 ATO 的治疗使绝大多数初治和复发 APL 患者得到治愈可能, 目前初治 APL 采用维甲酸-蒽环类药物诱导化疗、缓解后巩固化疗、维甲酸-低剂量化疗维持治疗的标准一线治疗方案长期 LFS 达 70%~80%, 但仍有 10%~30% 的复发率, 5%~10% 缓解后治疗相关死亡率, 死亡的主要原因是巩固和维持化疗骨髓抑制期间并发的严重感染和出血^[1-2,5]。最近 APL 研究的重点是缓解后治疗如何降低复发率进一步提高 LFS, 策略包括增加蒽环类药物的剂量、使用中-高剂量的阿糖胞苷以及早期 ATO 的巩固治疗, 但最佳组合方案以及化疗强度尚有待于进一步探讨。

ATO 能够诱导异常早幼粒细胞部分分化和凋亡, 最初在复发难治 APL 治疗中取得显著疗效, CR 率 70%~80%, 且其中 80% 患者可获得分子生物学完全缓解, 这一点显然不同于维甲酸^[1,6], 目前 ATO 是复发难治 APL 患者的标准治疗方案。采用 0.15 mg/(kg·d) 或 10 mg/d 每疗程 25~28 d 的使用方法, 绝大多数副作用轻微、可逆, 巩固治疗无明显骨髓抑制, 严重肾功能、肝损害等副作用主要发生在 ATO 诱导治疗期间^[7], 远期无慢性蓄积中毒作用。鉴于此, 近来研究者探讨 ATO 用于初治 APL 的可行性。

国内 10 年前小样本初步临床研究发现采用 ATO-化疗联合巩固治疗的疗效优于 ATO 单药巩固治疗。上海血液研究所^[8]报道复发 APL 患者 ATO 诱导 CR 后分别采用 ATO 单药和 ATO-化疗巩固治疗方案, 复发率分别为 18 例中 12 例、11 例中 2 例, ATO-化疗联合组长期 LFS 显著高于 ATO 单药组($P = 0.01$)。哈尔滨血液研究所张鹏等^[9]报道初治 APL 患者 CR 后, ATO 单药巩固治疗组 86 例患者中复发 23 例, 复发率 27%; ATO-化疗巩固组 21 例, 其中 1 年内复发 1 例, 虽然该组患者观察时间仅 1 年余。自 2003 年起年我们对初治 APL 患者 CR 后采用 ATO 10 mg/d 每周 5 d × 4 周或连续 20 d 1 疗程和常规剂量蒽环类药物-阿糖胞苷交替巩固方案, 不进行维持治疗: 共 54 例患者, CR 后 ATO 和常规化疗巩固中位疗程数均为 4 (2~8) 个, ATO 巩固总剂量中位数 15.1 (5.9~34.8) mg/kg, 所有患者在巩固治疗期间获分子生物学完全缓解, 中位随访 39 (12~91) 个月, 3 年和 5 年 LFS 分别为 97.7% 和 93.4%, 其中实际 CR > 5 年 17 例 (占 31%)、> 3 年 29 例 (占 54%); 复发率显著降低, 3 年和 5 年累积复发风险分别为 2.4% 和 6.8%, 长期预后与患者年龄、性别、病初白细胞危险度分层、Hb、PLT、LDH 值、外周血和骨髓异常早幼粒细胞比例以及诱导治疗方案维甲酸是否联合 ATO 均无相关性, 无 ATO 慢性蓄积中毒和继发性第二恶性肿瘤的发生。复发 2 例中 1 例高危组

M3v患者在CR 25个月骨髓复发,采用ATO诱导取得CR2,继续ATO巩固3个疗程后再次获得分子生物学完全缓解,至随访结束无病生存8个月,ATO联合化疗巩固治疗可能并不增加ATO耐药性的产生。巩固治疗期间未出现治疗相关死亡,常规剂量化疗骨髓抑制持续时间较短,无严重致死性感染和组织脏器出血发生。ATO巩固治疗结束阶段常出现3/4级中性粒细胞减少,但并不增加细菌感染的发生率,值得注意的是非粒细胞减少期带状疱疹病毒的感染,与Takeshita等^[10]等研究结果相似,ATO治疗可能增加带状疱疹病毒感染的发生率。非血液学毒性主要包括与低血钾密切相关的轻微心脏毒性和肝脏转氨酶的升高,经暂时停用ATO、纠正低血钾、护肝等对症处理后均恢复正常,ATO用药期间应重视血钾的补充,血钾 $>4.0\text{ mmol/L}$ 有助于显著减少心脏毒性的发生^[2]。

最近国内外三个临床研究结果也表明初治APL缓解后ATO的治疗可强化维甲酸-蒽环类药物化疗的疗效,但ATO的最佳用药时机和疗程尚有待探讨。北美APL-C9710前瞻性随机临床研究^[11]证明ATO巩固治疗能够进一步提高疗效,481例患者缓解后2个疗程维甲酸-DNR巩固治疗前随机是否给予ATO治疗2个疗程,其后两组均进入维持治疗1年,ATO $0.15\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 每周 $5\text{ d}\times 5$ 周为1疗程,总剂量 $7.5\text{ mg}/\text{kg}$,中位随访29个月,ATO巩固治疗组疗效显著高于标准化疗组,3年LFS分别为90%和70%($P < 0.0001$)。Gore等^[12]回顾性分析37例患者缓解后1疗程DNR联合3d中剂量阿糖胞苷-DA方案治疗第8天给予ATO $0.15\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 每周 $5\text{ d}\times 6$ 周巩固1疗程、维甲酸 $\pm 6\text{MP}+$ MTX维持治疗2年,ATO剂量 $4.5\text{ mg}/\text{kg}$,中位随访2.7年,复发1例,为CNS复发,3年LFS达88%。上海血液研究所分析ATO维持治疗的长期疗效和安全性^[13],80例患者CR后采用巩固化疗3个疗程、维甲酸-ATO-6MP/MTX交替维持治疗各1月共5个疗程方案,其中ATO每3个月 $0.16\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})\times 30\text{ d}$,总剂量 $24\text{ mg}/\text{kg}$,中位随访70个月,无治疗相关死亡,复发4例,均为CNS复发,复发率5%,5年LFS为94.8%,预后与初诊时WBC计数、FLT3突变和PML-RAR α 亚型均无关;停用ATO治疗2年后末梢组织残留砷浓度仅稍高于正常水平,远期无蓄积中毒和继发性肿瘤的发生。与上述国内外研究不同,我们对54

例患者缓解后采用ATO和常规化疗交替巩固治疗4个疗程方案,研究中的所有患者在巩固治疗期间均获分子生物学完全缓解,未进行维甲酸-低剂量化疗的维持治疗^[14],3年和5年LFS达到97.7%和93.4%,无治疗相关死亡。我们认为这一方案安全有效,既可避免大剂量化疗巩固、长期维持化疗骨髓抑制并发严重感染等引起的治疗相关死亡^[5]、避免机体正常免疫过度抑制免疫监视微量残留白血病的抗肿瘤免疫功能受损,又可减轻ATO连续应用产生的慢性蓄积中毒作用^[15],同时降低因长期化疗继发骨髓增生异常综合征和其他类型急性髓细胞白血病的可能^[16]。另外,缓解后治疗时间短(总治疗时间约1年),患者依从性好,避免患者在门诊1~2年维持治疗期间漏服、停药药物导致疾病复发的可能。

综上所述,初治APL患者缓解后ATO联合化疗安全有效,可强化化疗疗效,复发率显著降低,其预后与初诊时WBC危险分层无关,强烈支持初治APL标准维甲酸-化疗一线方案中可常规联合ATO治疗。由于ATO难以通过血脑屏障^[17],需注意CNS复发问题,APL患者CNS复发预后极差,巩固治疗期间预防性鞘内注射化疗药物可能有利于避免CNS复发^[18]。鉴于APL对维甲酸、ATO和蒽环类药物的独特疗效,综合其诱导和巩固治疗阶段的相关副作用,建议初治APL采用维甲酸-蒽环类药物诱导治疗、缓解后ATO联合化疗巩固治疗的方案,可能更有利于患者的长期无病生存,从而达到治愈的目的,未来的研究方向是探讨不增加复发率的同时尽量使用副作用小的治疗方案。

参考文献:

- [1] Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia [J]. *Hematology*, 2008 (9): 391-399.
- [2] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net [J]. *Blood*, 2009,113 (9): 1875-1891.
- [3] 张之南,沈悌.血液病诊断和疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007.
- [4] 张国材,郑冬,李群华,等.全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效观察[J].

- 癌症, 2004, 4(1): 430-434.
- [5] 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.
- [6] Lengfelder E, Saussele S, Weisser A, et al. Treatment concepts of acute promyelocytic leukemia [J]. *Crit Rev Onc*, 2005, 56(2): 261-274.
- [7] Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(4): 504-510.
- [8] Niu C, Yan H, Yu T, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia experience with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients [J]. *Blood*, 1999, 94(10): 3315-3324.
- [9] 张鹏, 王树叶, 胡龙虎, 等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病七年总结: 附 242 例分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2000, 21(2): 67-70.
- [10] Takeshita A, Shinjo K, Shigeno K, et al. Arsenic trioxide inhibited bacterial growth but increased the incidence of herpes zoster among patients with APL; results from in vitro and clinical studies [J]. *Blood*, 2006, 108 (ASH Annual Meeting Abstracts): 4559-4563.
- [11] Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia; North American Intergroup Protocol C9710 [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3751-3757.
- [12] Gore SD, Gojo I, Sekeres MA, et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1047-1053.
- [13] 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 USA*, 2009, 106(9): 3342-3347.
- [14] 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-RAR α transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study [J]. *Blood*, 2007, 110(1): 59-66.
- [15] Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2326-2334.
- [16] Montesinos P, Gonzalez JD, Gonzalez J, et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(24): 3872-3879.
- [17] Kiguchi T, Yoshino Y, Yuan B, et al. Speciation of arsenic trioxide penetrates into cerebrospinal fluid in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2010, 34(3): 403-405.
- [18] Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(36): 5703-5710.

(编辑 张恩健)