

·标准与讨论·

中国急性早幼粒细胞白血病 诊疗指南(2018 年版)

中华医学会血液学分会 中国医师协会血液科医师分会

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia (2018) Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Shen Zhixiang, Shanghai Institute of Hematology, Shanghai Rui Jin Hospital, Shanghai 200025, China, Email: drshenzx@126.com; Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; Ma Jun, Harbin Institute of Hematology & Oncology, Harbin 150010, China, Email: majun0322@126.com

急性早幼粒细胞白血病 (APL) 是一种特殊类型的急性髓系白血病 (AML), 绝大多数患者具有特异性染色体易位 $t(15;17)(q22;q12)$, 形成 PML-RAR α 融合基因, 其蛋白产物导致细胞分化阻滞和凋亡不足, 是 APL 发生的主要分子机制^[1-2]。APL 易见于中青年, 平均发病年龄为 44 岁, APL 占同期 AML 的 10%~15%, 发病率约 0.23/10 万^[1]。APL 临床表现凶险, 起病及诱导治疗过程中容易发生出血和栓塞而引起死亡。近三十年来, 由于全反式维甲酸 (ATRA) 及砷剂的规范化临床应用, APL 已成为基本不用进行造血干细胞移植即可治愈的白血病^[3-4]。

一、初诊患者入院评估

1. 病史和体检

2. 血液检查: 血常规、血型, 外周血涂片, 生化, DIC 相关指标检查, 输血前有关传染性病原学检查。

3. 骨髓检查:

(1) 细胞形态学和组织化学: 以异常的颗粒增多的早幼粒细胞增生为主, 且细胞形态较一致, 胞质中有大小不均的颗粒, 常见呈柴捆状的 Auer 小体。FAB 分型根据颗粒的大小将 APL 分为: ①M_{3a} (粗颗粒型); ②M_{3b} (细颗粒型); ③M_{3c} (微颗粒型); 较少见, 易与其他类型 AML 混淆。细胞化学: APL 的典型特征表现为过氧化酶强阳性、非特异性酯酶强阳性且不被氟化钠抑制、碱性磷酸酶和糖原染色 (PAS) 呈阴性或弱阳性。

(2) 免疫分型: 免疫分型在 APL 诊断中起到辅助作用。其典型表现: 表达 CD13、CD33、CD117 和 MPO, 不表达或弱表达 CD34、HLA-DR、CD11b、CD14、CD64、CD56。少数表达 CD56 患者提示预后较差。

(3) 细胞遗传学: 典型 APL 表现为 $t(15;17)(q22;q12)$ 。变异型 APL 占 2%, 如 $t(11;17)(11q23;q12)$ 、 $t(5;17)(5q35;q12)$ 、 $t(11;17)(q13;q21)$ 、 $der(17)$ 、 $t(17;17)(q24;q12)$ 、 $t(4;17)(q12;q21)$ 、 $t(X;17)(p11;q21)$ 、 $t(2;17)(q32;q21)$ 、 $t(3;17)(q26;q21)$ 、 $t(7;17)(q11;q21)$ 、 $t(1;17)(q42;q21)$ 等。5% 的 APL 患者核型正常。常规染色体检测有时还可发现除 $t(15;17)$ 以外的附加染色体异常。

(4) 分子生物学: ①PML-RAR α 融合基因: 98% 以上的 APL 患者存在 PML-RAR α 融合基因, 另有低于 2% 的 APL 患者为其他类型融合基因 (见以下变异型 APL 诊断标准), 检测 PML-RAR α 融合基因是诊断 APL 的最特异、敏感的方法之一, 也是 APL 治疗方案选择、疗效评价、预后分析和复发预测最可靠的指标。实时定量 PCR (RQ-PCR) 可在 99% 的典型 APL 患者中检出 PML-RAR α 融合基因, 但仍有 1% 的 APL 患者可出现假阴性。②基因突变: 部分 APL 患者可伴有 FLT3-ITD 突变。

4. 其他检查: 心电图, 超声心动图 (必要时), 胸片, 腹部 B 超或 CT (必要时)。

5. 如外周血血小板计数及纤维蛋白原定量明

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.002

通信作者: 沈志祥, 上海交通大学附属瑞金医院, Email: drshenzx@126.com; 黄晓军, 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所, Email: huangxiaojun@bjmu.edu.cn; 马军, 哈尔滨血液病肿瘤研究所, Email: majun0322@126.com

显下降,存在严重出血倾向时,则不建议行PICC插管。

二、诊断和分层

(一)诊断

1. FAB分型为AML-M₃。

2. WHO 2016年分型为伴重现性遗传学异常急性髓系白血病亚型下的APL伴PML-RAR α 阳性。

3. t(15;17)APL的诊断标准:PML-RAR α 融合基因阳性或染色体/FISH证实t(15;17)(q22;q12)时可确诊。

4. 变异型APL的诊断标准:具有APL的临床特征、细胞形态学表现,细胞遗传学或分子生物学检测发现t(11;17)(11q23;q12)/PLZF-RAR α 、t(5;17)(5q35;q12)/NPM-RAR α 、t(11;17)(q13;q21)/NuMA-RAR α 、der(17)/STAT5b-RAR α 、t(17;17)(q24;q12)/PRKAR1A-RAR α 、t(4;17)(q12;q21)/FIP1L1-RAR α 、t(X;17)(p11;q21)/BCOR-RAR α 、t(2;17)(q32;q21)/OBFC2A-RAR α 、t(3;17)(q26;q21)/TBLR1-RAR α 、t(7;17)(q11;q21)/GTF2I-RAR α 、t(1;17)(q42;q21)/IRF2BP2-RAR α 、t(17;17)(17q21;q12)/STAT3-RAR α ^[5-7]。

(二)预后分层

1. ATRA联合化疗作为一线治疗模式下的预后分层^[8]:

(1) 低危:WBC < 10×10⁹/L, PLT ≥ 40×10⁹/L。

(2) 中危:WBC < 10×10⁹/L, PLT < 40×10⁹/L。

(3) 高危:WBC ≥ 10×10⁹/L。

2. ATRA联合砷剂作为一线治疗模式下的预后分层^[9]:

(1) 低危:WBC < 10×10⁹/L。

(2) 高危:WBC ≥ 10×10⁹/L。

三、治疗

(一)低(中)危APL患者的治疗

1. ATRA+砷剂治疗方案【首选】^[10-13]: 流程见

图1。

(1) 诱导治疗: ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹同时联合三氧化二砷(简称亚砷酸)0.16 mg·kg⁻¹·d⁻¹或复方黄黛片 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹,直到完全缓解(CR),总计约1个月[治疗前WBC(4~10)×10⁹/L,予以羟基脲 1.0 g,每日3次,口服,应用天数按白细胞计数而定;治疗前WBC < 4×10⁹/L,待治疗中WBC > 4×10⁹/L时加羟基脲 1.0 g,每日3次,口服,应用天数按白细胞计数而定;治疗中WBC > 10×10⁹/L时,酌情加用蒽环类药物或阿糖胞苷(Ara-C)]。

(2) 巩固治疗: ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹×2周,间歇2周,为1个疗程,共7个疗程。亚砷酸0.16 mg·kg⁻¹·d⁻¹或者复方黄黛片 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4周,间歇4周,为1个疗程,共4个疗程。总计约7个月。

(3) 维持治疗(可用或不用): 流程见图2。每3个月为1个周期。第1个月: ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹×2周,间歇2周;第2个月和第3个月亚砷酸0.16 mg·kg⁻¹·d⁻¹或复方黄黛片 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹×2周,间歇2周。完成3个周期,维持治疗期共计约9个月。

本文中砷剂均为静脉滴注。复方黄黛片(主要含四硫化四砷的复方制剂)及 ATRA 均为口服。

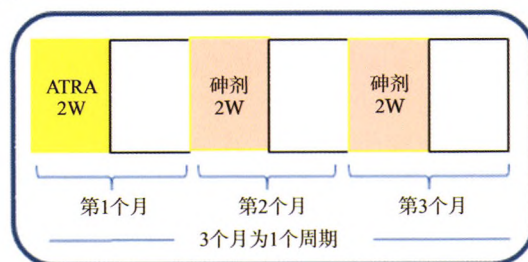


图2 全反式维甲酸(ATRA)+砷剂治疗方案维持治疗流程

2. ATRA+砷剂+其他化疗治疗方案【备选】^[14]: 流程见图3。

(1) 诱导治疗: ATRA 25 mg·m⁻²·d⁻¹联合亚砷

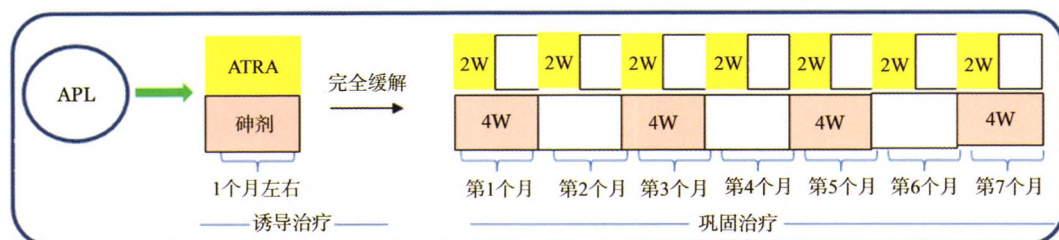


图1 全反式维甲酸(ATRA)+砷剂治疗方案流程

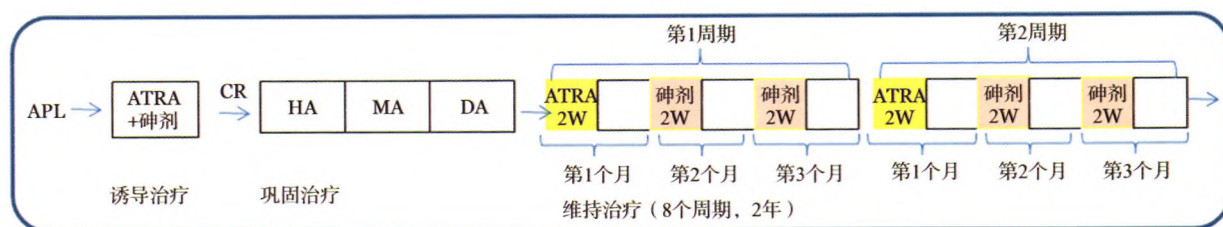


图3 全反式维甲酸(ATRA)+砷剂+其他化疗治疗方案流程

酸 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或复方黄黛片 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 直到 CR; 蒽环类或者蒽醌类药物控制白细胞增高。

(2) 巩固治疗(2~3个疗程): 可选方案:

① HA 方案: 高三尖杉酯碱(HHT) $2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~7天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

② MA 方案: 米托蒽醌(MIT) $6 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

③ DA 方案: 柔红霉素(DNR) $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

④ IA 方案: 去甲氧柔红霉素(IDA) $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

若第3次巩固化疗后未达到分子学转阴, 可加用 IDA ($8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天) 和 Ara-C (1.0 g/m^2 , 每12 h 1次, 第1~3天)。必须达到分子学转阴后方可开始维持治疗。

(3) 维持治疗: 每3个月为1个周期, 第1个月: ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 14 \text{ d}$, 间歇14 d; 第2个月和第3个月: 亚砷酸 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 或复方黄黛片 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 14 \text{ d}$, 间歇14 d。完成8个周期, 维持治疗期总计约2年。

3. ATRA+其他化疗治疗方案【砷剂不耐受或无砷剂药品时】^[2]:

(1) 诱导治疗: ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 直到 CR, DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射或 IDA $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射, 第2、4、6天。

(2) 巩固治疗(2个疗程): ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 14 \text{ d} + \text{DNR}$ ($45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射) 或 IDA ($8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射) $\times 3 \text{ d}$, 间歇28 d, 为1个疗程。共2个疗程。

(3) 维持治疗: 每3个月为1个周期: ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~14天; 6-巯基嘌呤(6-MP) $50 \sim 90 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第15~90天; 甲氨蝶呤(MTX) $5 \sim 15 \text{ mg/m}^2$, 每周1次, 共11次。共8个周期, 维持治疗期总计约2年。

(二) 高危 APL 患者的治疗

1. ATRA+砷剂+化疗诱导、化疗巩固、ATRA/砷剂交替维持治疗^[10]:

(1) 诱导治疗: ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合亚砷酸 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或复方黄黛片 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 直到 CR; DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 IDA $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天。

(2) 巩固治疗(3个疗程): 可选用以下方案:

① HA 方案: HHT $2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~7天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

② MA 方案: MIT $6 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

③ DA 方案: DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

④ IA 方案: IDA $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5天。

若第3次巩固化疗后未达到分子学转阴, 可加用 IDA ($8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~3天) 和 Ara-C (1.0 g/m^2 , 每12 h 1次, 第1~3天)。必须达到分子学转阴后方可开始维持治疗。

(3) 维持治疗: 每3个月为1个周期, 第1个月: ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 14 \text{ d}$, 间歇14 d; 第2个月和第3个月: 亚砷酸 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或复方黄黛片 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 14 \text{ d}$, 间歇14 d。完成8个周期, 维持治疗期总计约2年。

2. ATRA+砷剂+化疗诱导、ATRA+砷剂巩固、ATRA/6-MP/MTX 维持治疗^[2, 15]:

(1) 诱导治疗: ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~36天; 亚砷酸 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第9~36天; IDA $6 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 静脉注射, 第2、4、6、8天。

(2) 巩固治疗(2个疗程): ① ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~28天 + 亚砷酸 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~28天; ② ATRA $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~7、15~21、29~35天 + 亚砷酸 $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 第1~5、8~12、15~19、22~26、29~33天。

(3)维持治疗(2年):每3个月为1个周期: ATRA $25\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~14天;6-MP $50\sim 90\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第15~90天;MTX $5\sim 15\text{ mg/m}^2$,每周1次,共11次。共8个周期,维持治疗期总计约2年余。

(三)首次复发APL患者的治疗

一般采用亚砷酸±ATRA±蒽环类化疗进行再次诱导治疗。诱导缓解后必须进行鞘内注射,预防中枢神经系统白血病(CNSL)。达再次缓解(细胞形态学)者进行PML-RAR α 融合基因检测,融合基因阴性者行自体造血干细胞移植或亚砷酸巩固治疗(不适合移植者)6个疗程,融合基因阳性者进入临床研究或行异基因造血干细胞移植。再诱导未缓解者可加入临床研究或行异基因造血干细胞移植^[1-2]。

四、疗效评价和监测

1. 诱导阶段评估: ATRA的诱导分化作用可以持续较长时间,在诱导治疗后较早行骨髓评价可能不能反映实际情况。因此,骨髓形态学评价一般在第4~6周、血细胞计数恢复后进行,此时,细胞遗传学一般正常,而PML-RAR α 或发病时相应异常基因转录本在多数患者仍为阳性。CR标准同其他AML^[16-17]。

2. 微小残留病(MRD)监测:建议采用定量PCR监测骨髓PML-RAR α 转录本水平^[18],治疗期间建议2~3个月进行1次分子学反应评估,持续监测2年。上述融合基因持续阴性者继续维持治疗,融合基因阳性者4周内复查。复查阴性者继续维持治疗,确实阳性者按复发处理。流式细胞术因对于APL的MRD敏感性显著小于定量PCR,因此不建议单纯采用流式细胞术对APL进行MRD监测。

五、支持及其他治疗

1. 临床凝血功能障碍和出血症状严重者:首选为原发病的治疗。支持治疗如下:输注单采血小板以维持 $\text{PLT}\geq(30\sim 50)\times 10^9/\text{L}$;输注冷沉淀、纤维蛋白原、凝血酶原复合物和冰冻血浆维持纤维蛋白原 $>1500\text{ mg/L}$ 及PT和APTT值接近正常。每日监测DIC相关指标直至凝血功能正常。如有纤溶异常,应快速给予ATRA。如有器官大出血,可应用重组人凝血因子VIIa。

2. 高白细胞APL患者的治疗:不推荐白细胞分离术。可给予水化及化疗药物。

3. APL分化综合征^[19]:临床表现为以下7个

表现:不明原因发热、呼吸困难、胸腔或心包积液、肺部浸润、肾脏衰竭、低血压、体重增加5 kg,符合2~3个者属于轻度分化综合征,符合4个或更多个者属于重度分化综合征。分化综合征通常发生于初诊或复发患者, $\text{WBC}>10\times 10^9/\text{L}$ 并持续增长者,应考虑停用ATRA或亚砷酸,或者减量,并密切关注体液容量负荷和肺功能状态,尽早使用地塞米松(10 mg,静脉注射,每日2次)直至低氧血症解除。

4. 砷剂不良反应监测:治疗前进行心电图(评估有无QT间期延长)检查,外周血的肝功能和肾功能相关检查;同时要注意口服砷剂患者的消化道反应。

5. CNSL的预防和治疗:低中危APL患者,ATRA联合砷剂作为一线治疗方案中建议预防性鞘内治疗;高危APL或复发患者,因发生CNSL的风险增加,对这些患者应进行至少2~6次预防性鞘内治疗。对于已诊断CNSL患者,按照CNSL常规鞘内方案执行。

6. APL诱导治疗期间不主张应用G-CSF。

7. 对于有高凝及血栓形成的患者可应用抗凝药物进行治疗。

8. 肺功能损害:治疗中应注意肺功能情况。

9. 肾功能损害:间断复查肾功能,防止肾功能损害的出现。

(执笔:马军)

参加指南讨论的专家:中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(王建祥、秘营昌);上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民、赵维莅);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、江滨、主鸿鹄);哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、邱林);苏州大学附属第一医院(吴德沛);浙江大学附属第一医院(金洁);四川大学附属华西医院(刘霆);福建医科大学附属协和医院(胡建达)

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南(2011年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 885-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.12.022.
- [2] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia (version 3.2017).
- [3] 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. DOI: 10.1073/pnas.0400053101.
- [4] 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. DOI: 10.1073/pnas.0813280106.
- [5] Yan W, Zhang G. Molecular Characteristics and Clinical Significance of 12 Fusion Genes in Acute Promyelocytic Leukemia: A Systematic Review [J]. Acta Haematol, 2016, 136 (1):1- 15. DOI: 10.1159/000444514.
- [6] Chen Y, Li S, Zhou C, et al. TBLR1 fuses to retinoid acid receptor α in a variant t(3;17)(q26;q21) translocation of acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2014, 124 (6):936- 945. DOI: 10.1182/blood-2013-10-528596.
- [7] Yao L, Wen L, Wang N, et al. Identification of novel recurrent-STAT3-RARA fusions in acute promyelocytic leukemia lacking t(15;17)(q22;q12)/PML-RARA [J]. Blood, 2018, 131(8):935- 939. DOI: 10.1182/blood-2017-09-807370.
- [8] Sanz MA, Lo CF, Martín 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.
- [9] Li JM, Chen L, Zhu HM, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide with or without chemotherapy for acute promyelocytic leukemia with different risk stratifications: a interim analysis of China APL 2012 study[J]. Blood (ASH Annual meeting), 2016, 128: 445.
- [10] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1300874.
- [11] Zhu HH, Huang XJ. Oral arsenic and retinoic acid for non-high-risk acute promyelocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2014, 371 (23):2239-2241. DOI: 10.1056/NEJMc1412035.
- [12] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all- trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13):1295- 1305. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00193-X.
- [13] Zhu HH, Wu DP, Du X, et al. Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high risk acute promyelocytic leukemia—a multi-center RCT [J]. Blood, 2017, 130 Suppl 1:641.
- [14] 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.
- [15] Iland HJ, Collins M, Bradstock K, et al. Use of arsenic trioxide in remission induction and consolidation therapy for acute promyelocytic leukaemia in the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) APML4 study: a non-randomised phase 2 trial [J]. Lancet Haematol, 2015, 2(9):e357-366. DOI: 10.1016/S2352-3026(15)00115-5.
- [16] 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.
- [17] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. Blood, 2017, 129 (4):424- 447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [18] Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real- time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program [J]. Leukemia, 2003, 17 (12):2318- 2357.
- [19] Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all- trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors[J]. Blood, 2009, 113(4):775-783. DOI: 10.1182/blood-2008-07-168617.

(收稿日期:2018-02-19)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学会杂志社的相关规定,当以人体为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位、地区或国家)所制订的伦理学标准并提供该委员会的批准文件复印件,同时在正文中说明受试对象或其监护人是否知情同意。

本刊编辑部