

全口服无化疗方案与化疗方案治疗急性 早幼粒细胞白血病疗效对比

朗德龙¹ 冯玉虎¹

[摘要] 目的:对比分析全口服无化疗方案与化疗方案对于初治急性早幼粒细胞白血病(APL)患者的临床疗效与安全性。方法:纳入 2016 年 1 月—2020 年 1 月阜阳市人民医院初治 APL 患者共计 95 例,分为化疗组 48 例与无化疗组 47 例,每组又分为非高危亚组和高危亚组。化疗组使用维甲酸+亚砷酸诱导治疗,达完全缓解(CR)后予以化疗巩固治疗(HA、MA、DA、IA 方案),达分子学 CR 后予以维甲酸联合复方黄黛片维持治疗。无化疗组给予维甲酸联合复方黄黛片双诱导,达 CR 后继续予以维甲酸及复方黄黛片巩固和维持治疗。2 组均予以相应降白细胞、中枢神经系统白血病防治等对症支持治疗。统计和比较 2 组患者治疗后疗效、早期死亡率、复发率等相关指标。结果:化疗组与无化疗组比较,早期死亡率、CR 率、总生存率、凝血功能相关指标差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗组高危患者首次达 CR 时间明显短于无化疗组高危患者($P<0.05$)。化疗组复发率明显高于无化疗组,且化疗组高危患者中枢神经系统白血病发生率明显高于无化疗组高危患者($P<0.05$)。与化疗组高危患者比较,无化疗组高危患者 3 个月时 PML-RARa 融合基因转阴率明显提高($P<0.05$)。无化疗组不良反应发生率明显低于化疗组($P<0.05$)。结论:对于 PML-RARa 融合基因阳性的初治 APL 患者,全口服无化疗方案的疗效并不低于化疗方案。在无化疗方案的高危患者中,中枢神经系统白血病的发生率及不良反应发生率显著降低,从而提高了 APL 患者治疗的安全性及依从性。

[关键词] 急性早幼粒细胞白血病;无化疗;维甲酸;复方黄黛片;中枢神经系统白血病;凝血功能

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.006

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

The comparison of chemotherapy and oral chemo-free therapy for acute promyelocytic leukemia

LANG Delong FENG Yuhu

(Department of Hematology, Fuyang People's Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Fuyang, 236000, China)

Corresponding author: FENG Yuhu, E-mail: fyh_418@126.com

Abstract Objective: To compare and analyze the clinical efficacy and safety of chemo-free oral regimen and chemotherapy regimen for patients with initial treatment of acute promyelocytic leukemia(APL). **Methods:** A total of 95 cases of APL were included in Fuyang People's Hospital from January 2016 to January 2020. They were divided into chemotherapy group(48 cases) and chemo-free group(47 cases). Patients in chemotherapy group received retinoic acid + arsenite induction therapy, complete remission(CR) was followed by chemotherapy consolidation therapy(HA, MA, DA, IA regimen), and molecular CR was followed by retinoic acid combined with compound Huangdai tablet maintenance therapy. Patients in chemo-free group receive retinoic acid combined with compound Huangdai tablet double induction, CR was achieved, and continued to receive retinoic acid and compound Huangdai tablet consolidation and maintenance treatment. Both groups were given symptomatic supportive treatment such as leukocyte lowering and central nervous system leukemia(CNSL) prevention and treatment. The efficacy, early mortality, recurrence rate and other related indexes of the two groups were counted and compared. **Results:** There were no significant differences in early mortality, CR rate, overall survival rate and coagulation function in chemotherapy group compared with chemo-free group($P>0.05$). The time to first CR in high-risk patients was shorter in chemotherapy group than that in chemo-free group($P<0.05$). The recurrence rate in the chemo-free group was lower than that in the chemotherapy group($P<0.05$). The incidence of CNSL in the high-risk patients was higher in the chemotherapy group($P<0.05$). The negative conversion rate of PML-RARa fusion gene at 3 months in the high-risk patients was higher in the chemo-free group than that in the chemotherapy group($P<0.05$). The rate of adverse events in the chemotherapy group was higher than that in the chemo-free group($P<0.05$). **Conclusion:** The efficacy of total oral administration without chemotherapy is not lower than that of chemotherapy in the patients with PML-RARa fusion gene positive initial treatment of APL. In high-risk patients, the incidence of CNSL and adverse events are significantly reduced in the chemo-free regimen, leading to improved

¹安徽医科大学附属阜阳人民医院(阜阳市人民医院)血液科(安徽阜阳,236000)
通信作者:冯玉虎,E-mail:fyh_418@126.com

safety and compliance in APL patients.

Key words acute promyelocytic leukemia; chemo-free; retinoic acid; compound huangdai tablet; central nervous system leukemia; coagulation function

自上世纪 80 年代以来, 由于维甲酸及砷剂的应用, 急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 成为预后较好甚至可治愈的疾病。而在 APL 疗效越来越好的同时, 研究者对于改善患者的生存及治疗提出了更高的要求。全口服无化疗方案是使用全口服药物全反式维甲酸 (ATRA) 联合口服砷剂复方黄黛片诱导、巩固、维持治疗 APL, 在减少静脉用药的同时, 降低了治疗费用, 且用药方便使患者的治疗依从性大大提高, 同时也为其他白血病的治疗提供了全新的思路。本研究纳入 2016 年 1 月—2020 年 1 月我院初治年龄 >18 岁的 APL 患者, 分别予以无化疗方案和化疗方案治疗, 对 2 种方案的疗效和安全性进行总结, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2016 年 1 月—2020 年 1 月阜阳市人民医院血液科初治年龄 >18 岁的 APL 患者共 95 例, 分为化疗组 (48 例) 和无化疗组 (47 例)。

化疗组 48 例为 2016 年 1 月—2018 年 4 月初治 APL 患者, 依据中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南 (2014 年版) 标准纳入, 其中男 21 例, 女 27 例; 年龄 40 (18~73) 岁; 非高危患者 33 例, 高危患者 15 例。无化疗组 47 例为 2018 年 5 月—2020 年 1 月初治 APL 患者, 依据中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南 (2018 年版) 标准纳入, 其中男 23 例, 女 24 例; 年龄 39 (19~75) 岁; 非高危患者 31 例, 高危患者 16 例。非高危组: 诱导治疗前外周血白细胞计数 (WBC) $\leq 10 \times 10^9/L$, 高危组: 诱导前外周血 WBC $> 10 \times 10^9/L$ 。2 组患者基本资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

纳入标准: ① 18~72 岁初治 APL 患者; ② 符合中国 APL 诊疗指南的非变异型 APL 患者; ③ 依从性良好, 可按时随访者; ④ 知情同意者。

排除标准: ① 非初治 APL; ② 变异型 APL; ③ 合并严重脏器功能疾病, 对 APL 治疗效果存在严重影响者; ④ 治疗不配合、拒绝随访者; ⑤ 对于本研究相关药物存在禁忌者。

表 1 2 组患者基本临床资料比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	男:女/例	WBC/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	RBC/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Hb/ ($g \cdot L^{-1}$)	PLT/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	高危:非 高危/例	骨髓中早 幼粒细胞 百分比/%	基因型
化疗组	48	40.35 ± 3.87	21:27	20.37 ± 1.25	2.11 ± 0.37	70.35 ± 5.78	17.32 ± 1.57	15:33	43.75 ± 3.65	PML-RARa(+)
无化疗组	47	39.28 ± 3.65	23:24	19.28 ± 1.53	2.05 ± 0.23	71.64 ± 5.32	17.64 ± 1.42	16:31	45.28 ± 3.74	PML-RARa(+)

1.2 方法

化疗组给予以 ATRA 25 mg · m⁻² · d⁻¹ + 亚砷酸 0.16 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ 诱导, 达完全缓解 (CR) 后予以巩固治疗 (高三尖杉酯碱、米托蒽醌、柔红霉素、去甲氧柔红霉素方案) 2~3 个疗程, 巩固治疗结束后, 予以 ATRA + 复方黄黛片维持治疗: 第 1 个月 ATRA 25 mg · m⁻² · d⁻¹ × 14 d, 间歇 14 d; 第 2、3 个月复方黄黛片 60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 14 d, 间歇 14 d。1 个周期 3 个月, 共完成 8 个周期。若巩固化疗后未达到分子学转阴, 可加用 IA 方案, 即去甲氧柔红霉素 8 mg · m⁻² · d⁻¹ 和阿糖胞苷 (Ara-C) 100 mg · m⁻² · d⁻¹, 每天 2 次, 共 3 d。达 CR 后, 予以鞘内注射甲氨蝶呤 10 mg, Ara-C 50 mg, 地塞米松 10 mg, 且维持治疗必须在患者巩固治疗后达分子生物学阴性方可开始。

无化疗组给予 ATRA 25 mg · m⁻² · d⁻¹ + 复

方黄黛片 60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 直到 CR, 达 CR 后应用腰穿鞘内注射甲氨蝶呤、Ara-C、地塞米松。巩固治疗: ATRA 25 mg · m⁻² · d⁻¹ × 14 d, 停药 14 d, 28 d 为 1 个疗程, 共 7 个疗程。复方黄黛片 60 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ × 14 d, 停药 28 d, 56 d 为 1 个疗程, 共 4 个疗程, 总计约 7 个月。疗程结束后继续予以上述相同剂量 ATRA 及复方黄黛片维持治疗, 第 1 个月 ATRA 服用 14 d, 停药 14 d, 第 2、3 个月复方黄黛片服用 14 d, 停药 14 d。每个疗程 3 个月, 共 3 个疗程。

分化综合征: 酌情减量或停用 ATRA 或砷剂, 予以地塞米松 10 mg 静脉注射, 每日 2 次, 直至症状体征完全缓解或患者死亡, 同时针对激素不良反应予以对症支持治疗。

2 组患者均予以相应对症支持治疗 (降细胞、输血、保护重要脏器)。所有患者随访至 2021 年

5 月 1 日,资料来源为门诊及住院病例。

1.3 观察指标

观察分析 2 组患者早期死亡率(治疗后 1 个月内死亡)、CR 率、首次达 CR 时间、复发率、总生存率、监测点 PML-RARa 融合基因转阴率及主要不良反应等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组早期死亡率、CR 率及首次达 CR 时间比较

中位随访 39(18~60)个月,7 例(7.4%)患者由于死亡终止随访,实际完成随访人数 88 例,其中化疗组和无化疗组均为 44 例。

7 例早期死亡患者中,化疗组 4 例(非高危患者 2 例,分别死于分化综合征和颅内出血,高危患者 2 例,分别死于重症感染和颅内出血);无化疗组 3 例(非高危患者 2 例,分别死于颅内出血和重症感染,高危患者 1 例,死于分化综合征)。

2 组早期死亡率、CR 率及非高危患者首次达 CR 时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),2 组高危患者首次达 CR 时间比较,化疗组明显短于无化疗组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组早期死亡率、CR 率及首次达 CR 时间比较

组别	早期死亡率/例(%)	CR 率/例(%)	首次达 CR 时间/d
化疗组(48 例)			
非高危(33 例)	2(6.06)	31(93.94)	26.47±1.65
高危(15 例)	2(13.33)	13(86.67)	28.39±1.48
无化疗组(47 例)			
非高危(31 例)	2(6.45)	29(93.55)	28.52±1.72
高危(16 例)	1(6.25)	15(93.75)	34.28±1.55 ¹⁾

与化疗组高危患者比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 2 组复发率及总生存率比较

化疗组中 6 例患者复发,复发率为 12.50%(6/

48);无化疗组中 2 例患者复发,复发率为 4.26%(2/47);2 组复发率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

8 例复发患者中 1 例发生分子学复发,为化疗组高危患者,患者首次达 CR 后 17 个月时监测到复发,PML-RARa 融合基因阳性,再次经 ATRA 联合亚砷酸诱导后达 CR,融合基因转阴;7 例患者发生中枢神经系统白血病,均为高危组患者,其中化疗组 5 例,无化疗组 2 例,化疗组高危患者中枢神经系统白血病发生率明显高于无化疗组高危患者[33.33%(5/15) vs 12.50%(2/16), $P < 0.05$]。

除早期死亡患者外,2 组患者均存活至随访结束。化疗组总生存率为 91.67%(44/48),无化疗组总生存率为 93.62%(44/47),2 组总生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

化疗组非高危患者总生存率为 93.94%(31/33),无化疗组非高危患者总生存率为 93.55%(29/31),2 组总生存率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);化疗组高危患者总生存率为 86.67%(13/15),无化疗组高危患者总生存率为 93.75%(15/16),2 组总生存率比较差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 2 组凝血功能相关指标比较

2 组患者治疗前后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、纤维蛋白原等凝血功能相关指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.4 2 组 PML-RARa 融合基因转阴情况

2 组首次评估时间为诱导治疗后 4~6 周,之后每 3 个月评估 1 次,记录相应结果。除早期死亡患者外,其余所有患者均完成相应评估。其中化疗组 PML-RARa 融合基因阳转阴中位时间 98(28~272) d,无化疗组 103(28~270) d,2 组 PML-RARa 融合基因阳转阴时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组非高危患者和高危患者在首次评估、6 个月、9 个月时 PML-RARa 融合基因转阴率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而无化疗组高危患者 3 个月时 PML-RARa 融合基因转阴率明显高于化疗组高危患者($P < 0.05$),见表 4。

表 3 2 组患者治疗前后凝血功能相关指标比较

组别	PT/s	APTT/s	D-二聚体/(mg·L ⁻¹)	纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)
治疗前				
化疗组	14.54±3.26	30.56±6.49	6.18±2.13	1.94±0.77
无化疗组	14.37±3.89	29.88±6.73	6.25±2.47	1.89±0.73
治疗后				
化疗组	10.80±1.32	25.40±4.67	0.29±0.11	2.72±0.54
无化疗组	10.40±1.58	24.60±4.32	0.32±0.23	2.58±0.99

表 4 2 组不同时点 PML-RARa 融合基因转阴率比较

组别	例(%)			
	首次	3 个月	6 个月	9 个月
化疗组(44 例)				
非高危(31 例)	14(45.16)	23(74.19)	29(93.55)	31(100.0)
高危(13 例)	6(46.15)	9(69.23)	12(92.31)	13(100.0)
无化疗组(44 例)				
非高危(29 例)	14(48.28)	21(72.41)	28(96.55)	29(100.0)
高危(15 例)	7(46.67)	13(86.67) ¹⁾	15(100.0)	15(100.0)

与化疗组高危患者比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.5 2 组 MRD 监测情况

除早期死亡患者外,2 组患者均于治疗后 9 个月全部转为阴性。长期随访中,2 组患者共计 87 例持续阴性,其中 1 例患者于治疗后 17 个月时 PML-RARa 融合基因转为阳性,经再次诱导治疗后转为阴性,至随访结束时持续阴性。

2.6 2 组主要不良反应情况

全部患者均存在消化道相关症状(如恶心、呕吐、食欲不振等),均为 I ~ II 级。

化疗组中 45 例(93.75%)患者发生不良反应,无化疗组中 30 例(63.83%)患者发生不良反应,2 组不良反应发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

化疗组中非高危患者发生分化综合征 1 例,骨髓抑制 5 例,严重感染 3 例,肝功能损害 5 例,头痛头晕 7 例,关节痛 10 例;高危患者发生颅内出血 1 例,骨髓抑制 3 例,严重感染 1 例,肝功能损害 2 例,头痛头晕 4 例,关节痛 1 例,皮疹 1 例,QTc 间期延长 1 例。化疗组中非高危患者不良反应发生率为 93.94%(31/33),高危患者不良反应发生率为 93.33%(14/15)。

无化疗组中非高危患者发生分化综合征 1 例,骨髓抑制 1 例,感染 1 例,颅内出血 1 例,肝功能损害 2 例,头痛头晕 6 例,关节痛 8 例,皮疹 1 例;高危患者发生分化综合征 1 例,骨髓抑制 1 例,肝功能损害 1 例,头痛头晕 2 例,关节痛 3 例,皮疹 1 例。无化疗组中非高危患者不良反应发生率为 67.74%(21/31),高危患者不良反应发生率为 56.25%(9/16)。

无化疗组中非高危患者不良反应发生率明显低于化疗组中非高危患者,且无化疗组中高危患者不良反应发生率亦明显低于化疗组中高危患者($P < 0.05$)。

化疗组中分化综合征发生率为 2.08%(1/48),无化疗组中分化综合征发生率为 4.26%(2/47),2 组分化综合征发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

APL 由于特殊的 PML-RARa 融合基因,其治

疗手段与其他类型急性髓系白血病大不相同,APL 特殊的分子学机制为其治疗提供了明确方向^[1-2]。传统单纯化疗药物的应用方案在经过探索后被 ATRA 及砷剂疗法替代^[1],大大提高了 APL 治疗的疗效及安全性。维甲酸联合复方黄黛片组成的全口服无化疗方案的探索与应用,进一步改变了 APL 患者的治疗模式。在实际全口服无化疗方案的应用中,有学者提出全口服用药对于 APL 患者来说在保证患者疗效与安全性的前提下,特别是在高危患者的治疗中,并不是意味着完全舍弃化疗药物的应用。在全口服药物疗效欠佳的情况下,适当加入少量的化疗可以提高患者的疗效及安全性^[3]。

本研究中,在诱导治疗期间 2 组患者早期死亡率、CR 率差异无统计学意义;治疗前后,2 组患者凝血功能相关指标差异亦无统计学意义;这与既往相关研究报道结果一致^[4]。亚砷酸诱导治疗相较于复方黄黛片在高危患者中首次达 CR 时间短,而在既往研究报道中二者差异无统计学意义,本研究结果与其存在不同^[5],究其原因可能与患者首次行骨髓穿刺评估时间不一致相关。在治疗中化疗组存在较高的不良反应发生率,尤其是化疗药物相关不良反应如骨髓抑制、感染等在化疗组明显升高,这一点与既往研究报道中口服砷剂与静脉砷剂应用结果存在差异^[4]。2 组患者在诱导及维持治疗阶段治疗药物差异并不明显,仅在巩固治疗阶段,可能由于化疗组相关化疗药物(HA、DA 等)的使用,使研究结果出现差异。

总体来看,2 组患者复发率相近,但在高危患者中,中枢神经系统白血病的发生率化疗组高于无化疗组,且高危组患者复发率明显升高。既往研究已证实砷剂可通过血脑屏障,且可以达到良好的治疗浓度^[6]。无化疗方案在巩固治疗阶段继续使用维甲酸及砷剂,使患者体内维甲酸及砷剂继续发挥作用,持续清除患者体内白血病细胞。相对于化疗方案,本研究中高危患者治疗后 3 个月 PML-RARa 融合基因转阴率在化疗组低于无化疗组,两者之间是否存在某种联系,特别是高危与高危患者之间,使得在早期就达 CR 的患者远期预后及复发率较未达 CR 的患者更好,需要进一步对二者进行

生存预后因素分析。目前为止,没有标准证据能够准确预测 APL 的预后及复发。有研究表明,并发银屑病是 APL 患者复发的独立危险因素,其机制可能与银屑病患者自身免疫机制紊乱相关。但在既往相关研究中尚未见类似报道,需要更多研究予以更确切的证据。而微小残留病(MRD)是当前反映白血病预后及复发较好的指标。有相关研究证明,MRD 水平与白血病的复发关系密切,是反映 AML 预后的重要因素,可通过治疗后患者的 MRD 水平,指导患者达 CR 后的后续治疗。特别是对于治疗后 MRD 水平仍较高的患者,对后续治疗的必要性具有决定性意义^[7],如造血干细胞移植、供者淋巴细胞输注、去甲基化药物、免疫调节药物、靶向药物等治疗手段都有很大可能带给患者更好的预后及更长的生存时间^[8]。但目前为止,对于当下较好的多参数流式细胞术检测 MRD 阴性患者的研究中仍有较高的复发率,究其原因,可能与目前检测手段敏感性未达到相应理想水平或者存在其他独立危险因素如免疫相关疾病等有关^[9-10]。基于相关研究结果,有学者建议采用一线治疗后复发并接受相应挽救性治疗的患者仍应继续接受分子监测,因为他们仍然存在复发的高风险,在监测到分子学复发时及时进行干预可能进一步改善预后^[11],且针对 MRD 阳性的治疗应为异基因造血干细胞移植等毒性低的抢先治疗手段,否则对于患者的获益情况可能不利^[12]。

近年来,有学者对 APL 患者的早期死亡相关研究及相关数据进行了系统的回顾。目前,一些最具代表性的研究报道,在 ATRA+化疗时代,早期死亡率约 5%^[13-15];基于国内三大中心的研究显示,维甲酸+亚砷酸组患者早期死亡率约为 5.5%,维甲酸联合化疗与维甲酸联合砷剂患者早期死亡率差异无统计学意义^[16],这一点本研究结果与其一致。如何正确且及时的处理早期相关并发症是 APL 患者能否度过早期死亡的关键因素(出血、感染、分化综合征等)。其中根据 ATRA 的作用机制,在发生弥散性血管内凝血的患者的治疗中,指南推荐的是输注血小板及凝血因子等维持 APTT、PT 值接近正常及纤维蛋白原 >1.5 g/L,而非使用肝素等抗凝药物^[1]。在整体人群中 APL 患者的早期死亡率仍需更多数据分析,如何进一步降低 APL 患者早期死亡率,对广大学者仍是一项高难度挑战。

综上,全口服无化疗方案对于 APL 患者的治疗疗效并不低于化疗方案,且在高危患者中,无化疗方案中枢神经系统白血病发生率显著降低,且治疗后 3 个月高危组患者融合基因转阴率高于化疗组。由于减少了化疗药物的使用,患者在治疗期间不良反应发生率降低,一定程度上减轻了患者治疗

过程中的不适及死亡风险,使 APL 患者治疗的安全性及用药依从性提高;且相关研究表明,口服砷剂与亚砷酸相比,口服砷剂治疗可显著降低 APL 患者在诱导和缓解治疗期间的医疗费用和住院时间,降低患者的经济负担,从而提高患者的治疗依从性与生活满意度^[17],尤其在基层地区,全口服无化疗方案的应用至关重要。由于 APL 发病率较低,且存在时间与环境限制,本研究存在病例数相对不足、随访时间较短等缺点,且未进行相关生存因素分析,使得本研究存在局限性,需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2018 版)[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(3):179-183.
- [2] Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(6):721-749.
- [3] Zhu HH, Liu YR, Jia JS, et al. Oral arsenic and all-trans retinoic acid for high-risk acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2018, 131(26):2987-2989.
- [4] Sasijareonrat N, Jahn N, Ungprasert P, et al. Efficacy and the Adverse Effects of Oral Versus Intravenous Arsenic for Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Studies[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19:1-9.
- [5] Zhu HH, Guo ZP, Jia JS, et al. The impact of oral arsenic and all-trans-retinoic acid on coagulopathy in acute promyelocytic leukemia[J]. Leuk Res, 2018, 65:14-19.
- [6] Noguera NI, Catalano G, Banella C, et al. Acute Promyelocytic Leukemia: Update on the Mechanisms of Leukemogenesis, Resistance and on Innovative Treatment Strategies[J]. Cancers(Basel), 2019, 11(10):1591.
- [7] Patkar N, Kakirde C, Bhanshe P, et al. Utility of Immunophenotypic Measurable Residual Disease in Adult Acute Myeloid Leukemia-Real-World Context[J]. Front Oncol, 2019, 9:450.
- [8] 陈琳, 魏旭东. 急性髓系白血病的微小残留病干预治疗[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(3):157-160.
- [9] Paietta E. Consensus on MRD in AML? [J]. Blood, 2018, 31(12):1265-1266.
- [10] Wood BL. Principles of minimal residual disease detection for hematopoietic neoplasms by flow cytometry[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2016, 90(1):47-53.
- [11] Russell N, Dillon R. UK Experience of an Alternative ATO Dosing Regimen in APL[J]. Front Oncol, 2020, 10:594129.
- [12] 唐古生, 杨建民. 微小残留病精准检测指导急性髓系白血病分层治疗新进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(3):161-165.

育期的儿科患者、需要积极探索提高疗效减少不良反应的精准个体化治疗。

参考文献

- [1] Grainger JD, Thind S. A practical guide to the use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2017, 34(2): 73-89.
- [2] Shaw J, Klipatrick K, Eisen M, et al. The incidence and clinical burden of immune thrombocytopenia in pediatric patients in the United States[J]. *Platelets*, 2020, 31(3): 307-314.
- [3] 杨仁池. 难治性原发免疫性血小板减少症定义及临床处理[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(2): 96-98.
- [4] Buchanan GR, Adix L. Grading of hemorrhage in children with idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Pediatr*, 2002, 141(5): 683-688.
- [5] Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018(1): 405-411.
- [6] 付盼. 儿童原发性血小板减少症临床分析及预后因素探讨[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [7] Giordano P, Lassandro G, di Meo NA, et al. A Narrative Approach to Describe QoL in Children With Chronic ITP[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 163.
- [8] Jaime-Pérez JC, Aguilar-Calderón P, Jiménez-Castillo RA, et al. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(11): 2513-2520.
- [9] 侯明. 免疫性血小板减少症的治疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1): 6-9.
- [10] 胡玉, 马洁, 马静瑶, 等. 联合应用重组人血小板生成素安全有效治疗婴幼儿重症原发免疫性血小板减少症——单中心数据分析[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(3): 166-169, 175.
- [11] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829-3866.
- [12] Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia-Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, OGHO, SGH, GPOH, and DGTI[J]. *Oncol Res Treat*, 2018, 41 Suppl 5: 1-30.
- [13] Tarantino MD, Despotovic J, Roy J, et al. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia: Results of an integrated database of five clinical trials[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(11): e28630.
- [14] Li Y, He Z, Chen Q, et al. The efficacy and safety of low-dose rituximab in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Platelets*, 2019, 30(6): 690-697.

(收稿日期: 2021-06-26)

(上接第 780 页)

- [13] Martínez-Cuadrón D, Montesinos P, Vellenga E, et al. Long-term outcome of older patients with newly diagnosed de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA plus anthracycline-based therapy [J]. *Leukemia*, 2018, 32(1): 21-29.
- [14] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years; results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group [J]. *Blood*, 2010, 116(17): 3171-3179.
- [15] 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.
- [16] Zhu HH. The History of the Chemo-Free Model in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 592996.
- [17] Jiang H, Liang GW, Huang XJ, et al. Reduced medical costs and hospital days when using oral arsenic plus ATRA as the first-line treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(12): 1319-1324.

(收稿日期: 2021-06-11)