doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.22.047

# 急性早幼粒细胞白血病巩固治疗现状及进展 *

于迎迎 李晓霞△ 王树叶 王承敏 侯文宜

（哈尔滨医科大学附属第一医院血液内科 黑龙江 哈尔滨 150001）

**摘要：**急性早幼粒细胞白血病(APL)曾被认为是最迅速的致命白血病，特点为临床表现凶险，早期死亡率高，治愈率低。药物全反式维甲酸及亚砷酸的应用，使 APL 的治疗取得了很大成功，其完全缓解率可达 90%。然而 APL 的复发率仍然较高，约 15%-30%。降低复发率和提高长期生存已成为研究重点，如何选择合理的缓解后治疗策略至关重要。缓解后治疗一般包括巩固治疗和维持治疗，而最佳治疗方案的确定仍然有待商榷。因此，本文就 APL 缓解后巩固治疗回顾相关文献进行整合分析，综述 APL 巩固治疗的研究进展。

**关键词：**急性早幼粒细胞白血病；巩固治疗；亚砷酸

**中图分类号：**R733.71 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)22-4394-03

# The Treatment and Progress in Consolidation Therapy of APL*

*YU Ying-ying, LI Xiao-xia△, WANG Shu-ye, WANG Cheng-min, HOU Wen-yi*

*(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)*

**ABSTRACT:** Acute promyelocytic leukemia (APL) was considered to be the most rapidly fatal leukemia, because of serve clinical manifestation, high rate of early death and the low cure rate. APL has achieved great success due to the application of ATRA and ATO. Although the complete remission rate is about 90%, the relapse rate has been reported to be as high as 15%-30%. So reducing the recurrence and improving long-time survival have become the focus of the study. Choosing the reasonable treatment after remission is very important. The post remission therapy usually include consolidation therapy and maintenance therapy,but the optimal strategy has been controversy. Therefore, this artical will review the literature of APL in consolidation therapy.

**Key words:** Acute promyelocytic leukemia; Consolidation therapy; Arsenite

**Chinese Library Classification(CLC): R733.71 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2017)22-4394-03**

## 前言

急性早幼粒细胞白血病（APL）是急性髓系白血病的特殊亚型，约占急性白血病的 3.3%-20.2%，法美英（FAB）分型中命名为 M3。APL 具有独特的细胞遗传学改变特征：90%患者表现为典型的 t(15;17)易位，约 5%表现为不典型易位，如 t(11;17)、t(5;17)等，约 5%的核型正常；15 号染色体的早幼粒白血病基因（PML）基因与 17 号染色体的维甲酸受体 a（RARa）基因易位形成 PML-RARa 融合基因[1]。APL 诊断中位年龄为 44 岁，临床表现为骨髓或外周血中异常早幼粒细胞聚集，纤维蛋白原减少，易发生严重的出凝血并发症。APL 诱导缓解后的巩固治疗方案较多。一般认为，额外几个周期的巩固化疗非常重要。诱导治疗后以蒽环类药物为基础的化疗联合全反式维甲酸（ATRA）（2-3 个周期），可使约 95%患者取得分子学缓解[2]。本文将结合目前研究报道综述 APL 巩固治疗的现状及进展。

## 1 ATRA 在巩固治疗中地位

虽目前没有随机对照研究证实巩固治疗阶段应用 ATRA 能显著改善生存，但通过西班牙恶性血液病组 PETHEMA[3]和意大利成人血液病组 GIMEMA[4]两项回顾性研究可以发现，在巩固阶段，联合 ATRA 和化疗能增加白血病的疗效，降低复发率，提高生存，同时显示较好的分子学缓解率。PETHEMA 组在巩固治疗中首先采用风险调整策略：在中高危患者巩固化疗（单用蒽环类药物）中加入 ATRA，观察五年累积复发率、无病生存率、总生存率。应用该方案的试验组患者，各项指标明显优于先前巩固治疗中未应用 ATRA 的患者。GIMEMA 组设计的 AIDA2000 试验中，高危患者的巩固治疗加入 ATRA，与 AIDA0493 试验组（其巩固治疗中未应用 ATRA）相比，AIDA2000 试验中高危组复发率明显降低，无病生存明显提高。因此，目前证据[1]支持在巩固治疗阶段应用 ATRA。

## 2 阿糖胞苷在巩固治疗中作用

阿糖胞苷在 APL 巩固治疗中的地位颇受争议。许多研究都试图证明，在蒽环类药物的基础上加入阿糖胞苷能改善生存。欧洲 APL 组此进行了一项随机试验 APL2000[5]，来评估阿糖胞苷在 APL 治疗中的效果。研究对象新诊断的年龄 <60 岁，

* 基金项目：黑龙江省自然科学基金项目（D200910）

作者简介：于迎迎（1987-），男，硕士研究生，主要研究方向：白血病及淋巴瘤治疗，电话：0451-85555236，E-mail: 893681420@qq.com

△ 通讯作者：李晓霞，E-mail：303975480@qq.com

（收稿日期：2016-09-25 接受日期：2016-10-18）

非高危组患者,在诱导和巩固治疗中随机分为阿糖胞苷组和无阿糖胞苷组。随访结果显示,无阿糖胞苷组与经典 DA(柔红霉素 + 阿糖胞苷)方案联合组相比,复发率更高。无阿糖胞苷组 7 年累积复发率为 28.6%,而阿糖胞苷组为 12.9%(P=0.0065)。西班牙 PETHEMA 组,LPA96[6]和 LPA99 试验[3]中,新诊断 APL 患者应用 ATRA+ 蒽环类药物,无阿糖胞苷,仍然取得了较高 CR 和较低复发率。这表明避免应用阿糖胞苷可降低治疗相关毒性(如骨髓抑制、阿糖胞苷综合征等),同时也不会导致复发风险升高。LPA99 试验,标危组(WBC≤ 10× $10^9$/L),方案为 ATRA,大剂量去甲氧柔红霉素和米托蒽醌,无阿糖胞苷。与 APL2000 阿糖胞苷组相比,累积复发率更低(4.2%vs14.3%,P=0.03),骨髓抑制更少和死亡率更低;然而高危组 APL2000 试验中患者 CR 率和 3 年 OS 明显提高,分别为 95.1%vs83.6%,p=0.018;91.5%vs80.8%,p=0.026,但因骨髓抑制导致严重感染的风险升高。这一结果表明在低中危组中没必要应用阿糖胞苷,其生存获益仅限于高危组[7]。Burnett AK 等[8]也获得相似的结果。MRC 方案(包含阿糖胞苷),患者需要住院治疗的时间更长;与 ATRA/ 蒽环类药物联合方案相比,在 CR、5 年 OS 和 PFS 上没有表现出明显优势,提示巩固中没有必要联合阿糖胞苷,然而该研究缺少前瞻性验证其在高危组中的意义。另外一项研究[9]比较了 LPA2005 试验与 LPA99 试验,发现阿糖胞苷组 3 年复发率明显降低,支持了高危组的巩固治疗中应用阿糖胞苷这一策略。通过比较 APL93 试验和 APL2000 试验[10],确认了大剂量阿糖胞苷能明显降低累积复发率,从而使高危组患者获得更优的生存。AIDA2000 试验设计在高危组的巩固治疗中应用阿糖胞苷,研究突出了阿糖胞苷联合蒽环类药物及 ATRA 在高危组患者巩固治疗中的地位,该联合巩固治疗方案能使高危组患者累积复发率下降近 10%[11]。然而,大剂量阿糖胞苷引发的骨髓抑制,使严重感染的风险升高这一现象需引起足够的重视。目前普遍认为在低危组中避免应用阿糖胞苷以降低毒副作用;在 60 岁以下高危组患者,基于明显降低复发率及提高 EFS 和 OS 的原因,推荐阿糖胞苷 + 蒽环类药物 +ATRA 用于巩固治疗。

## 3 ATO 在巩固治疗中地位

亚砷酸(ATO),作为单药治疗复发难治 APL,可使 APL 再缓解率达到 86%,使患者获得更长的无病生存和总生存[12]。在缓解后治疗中应用 ATO 有两个主要目的:一、加强巩固治疗;二、在巩固阶段减少甚至完全省去细胞毒类化疗药物的使用,因为 APL 标准治疗方案中蒽环类药物的使用可能导致继发骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病及蒽环类药物相关的心脏病变,尤其低危组[13]。Estey 等[14]报道,在低中危组患者中只进行 ATO+ATRA 联合治疗,无化疗,取得了较好结果。诱导缓解方案为 ATO+ATRA,然后是 4 周期 ATO+ATRA 巩固治疗。其中 18 例高危组患者,在诱导阶段给予一次吉妥珠单抗奥唑米星(GO)。随后 Ravandi 等[15]报道了扩大的 82 例患者长期生存的结果,CR 为 91%,早期死亡为 7%,3 年 DFS 为 85%,表明大部分 APL 患者可以通过很少化疗甚至不用化疗就能治愈 APL。北美白血病协作组的 C9710 试验[16]是第一次试图强调 ATO 在巩固治疗中重要性的多中心随机试验。柔红霉素 / 阿糖胞苷 /ATRA 诱导缓解后的巩固治疗中随机分为 ATO 组和非 ATO 组,其中 ATO 巩固组在两周期标准 ATRA+ 柔红霉素巩固治疗前,接受两次 25 天 ATO 治疗(一周五天,共五周),与接受 ATRA+ 柔红霉素巩固治疗的患者相比,3 年 EFS 和 OS 明显提高,在高危组中提高更为明显。澳大利亚 APML4[17]研究对新诊断 APL 应用 ATO+ATRA+IDA 进行诱导治疗,紧接着是两周期 ATO+ATRA,无化疗药物的巩固治疗。所有患者在巩固治疗结束时都达到分子学缓解,其 2 年 OS 为 93.2%,无复发率为 97.5%,无事件生存为 88.1%,且与危险度分层和 FLT3 是否突变无关。该研究与未应用 ATO 的 APML3 试验(ATRA+IDA 为基础)相比较,其无复发率及无事件生存明显提高,表明应用 ATO 能明显改善生存。这一结果挑战了阿糖胞苷作为高危组患者一线巩固治疗的地位。APL0406 试验[18]在巩固治疗中应用 ATRA+ATO,其 EFS 和 OS 比标准组更优。Lou 等[19]缓解后应用 ATO,其 6 年 OS 和 PFS 分别为 95.7%、94.4%。上述研究表明反复应用 ATO 或许在维持无复发状态中起着重要作用。法国正在进行的一项研究 [20] 初步分析了巩固治疗中 ATO 的意义,表明在低中危组中,ATO 可取代 Ara-C,而不影响复发率;但在高危组中,Ara-C+ATO 却增加了骨髓抑制。为了减少复发,巩固治疗应该选择阿糖胞苷还是 ATO? ATO 治疗周期数及剂量,能否取代部分化疗及应用 ATO 最佳时机,都需要在前瞻性研究中确认。

## 4 风险调整策略在巩固治疗中作用

APL 对蒽环类药物特别敏感,我国制定的 APL 临床路径及指南[1]推荐为连续三次的蒽环类药物联合阿糖胞苷的巩固化疗,但对于最佳剂量及疗程未确定,为优化巩固治疗,引入风险调整策略,通过降低化疗相关毒副作用的发生,维持较好抗白血病效应,以期达到更高疗效。在风险调整策略中考虑的两个主要因素为:年龄、起病时 WBC 计数,前者与毒副作用和非复发死亡密切相关,后者与复发相关。大多数研究[21-23]提议对于高龄(60 或 70 岁以上)患者可降低化疗强度,因其对化疗相关毒副作用耐受性更低、更敏感;Sanz 风险评分[23]作为预测复发的一个重要因素,用于控制巩固治疗强度。高危患者给予强化治疗,非高危患者调整缓解治疗强度,避免不必要的毒副作用。

## 5 巩固治疗中的其它策略

### 5.1 微小残留病监测

APL 微小残留病(MRD)状态和疾病复发密切相关。通过 RT-PCR 监测 MRD 预测复发及指导抢先治疗[25]。缓解期分子学复发预示着复发和不良预后,应用 RQ-PCR 技术监测 PML-RARa 则更为敏感。PETHEMA 研究表明分子学复发时的治疗比形态学复发时的治疗疗效更佳。如利用 ATO 抢先治疗 MRD(+),而形态学未复发患者,累积复发率仅为 5%[25]。采用 RQ-PCR 技术监控可以指导骨髓移植,无论选择哪种巩固治疗方案,前提在开始维持治疗前,都必须达到分子生物学缓解。如过没有达到分子生物学缓解,患者预后差,需要考虑挽救治疗。达到分子学缓解后,建议进行造血干细胞移植。但如果融合基因持续阳性,建议异体造血干细胞移植[27]。如果没有合适 HLA 配对的供者或体能状态较差,不适合异体移植患者,可给予 A-

TO 和(或)GO,使骨髓 MRD 呈现(-),或许可通过自体移植进行巩固治疗。频繁的骨髓分子学监测,应每 3 个月进行一次,至少 2 年,以后每 4-6 个月,持续 3 年。

### 5.2 中枢神经系统白血病预防

中枢神经系统白血病(CNS)是 APL 常见累及的髓外病变,至少 10%血液学复发伴中枢神经系统受累。考虑到分子靶向治疗的广泛应用,使得患者生存期更长,CNS 也因此更常见。由于存在血脑屏障,药物很难透过血脑屏障发挥作用。即使通过,药物的血药浓度降低,无法杀灭白血病细胞,因此 CNS 预防也是 APL 治疗一部分。低中危组患者 CNS 复发风险极低,常规避免 CNS 预防。然而一旦出现 CNS,预后极差,因此仍推荐 4-6 次 CNS 预防,在完全缓解后,巩固期间行阿糖胞苷 + 甲氨蝶呤 + 地塞米松三联鞘注。对于高白细胞(WBC＞10× $10^9$/L)患者,CNS 预防至少进行 6-8 次。

## 6 总结

总体而言,越来越多研究支持在 APL 巩固治疗中应用 A-TO,同时,我们应该意识到不同巩固治疗方案在蒽环类药物及阿糖胞苷应用上存在不同。在选择方案时考虑风险调整策略,似乎是合理的,一个完善的治疗策略应当适用于各种风险的患者,这将提供更多的机会优化目前治疗,未来将应用 ATO、A-TRA 和化疗改善传统治疗,从而进步一提高 APL 治愈率。

## 参 考 文 献(References)


[1] 中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会.中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014 版) [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(5) : 475-477
Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association&Chinese Society of Hematologist, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidlines for diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia(2014)[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(5): 475-477

[2] Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 2009, 114(25): 5126-5135

[3] 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

[4] 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

[5] 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

[6] Sanz MA, Martin G, Rayon C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group[J]. Blood, 1999, 94(9): 3015-3021

[7] Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagno sed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results [J]. Blood, 2008, 111 (3): 1078-1084

[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] 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

[10] Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(16): 2668-2676

[11] 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

[12] Lengfelder E, Hofmann WK, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. Leukemia, 2012, 26(3): 433-442

[13] Gore SD, Gojo I, Sekeres MA, et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exporse in the primary management of acute promyelocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(6): 1047-1053

[14] 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

[15] 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

[16] 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

[17] 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

[18] 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

[19] Lou YJ, Jin J. Long-term efficacy of low-dose all-trans retinoic acid plus individually adapted chemotherapy induction followed by arsenic trioxide based post-remission therapy in adults with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2012, 120 (7): 1480


(下转第 4400 页)

[8] Le EM, Loghin ME. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a neurologic phenomenon in cancer patients[J]. Curr Oncol Rep, 2014, 16(5): 383

[9] Geevasinga N, Cole C, Herkes GK, et al. Sickle cell disease and posterior reversible leukoencephalopathy [J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(8): 1329-1332

[10] Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(9): 914-925

[11] Datar S, Rabinstein A, Fugate JE, et al. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome[J]. Epilepsia, 2015, 56(4): 564-568

[12] Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 121: 1687-1701

[13] Masetti R, Cordelli DM, Zama D, et al. PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation [J]. Pediatrics, 2015, 135(5): 890-901

[14] Rykken JB, McKinney AM. Posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2014, 35(2): 118-135

[15] Granata G, Greco A, Iannella G, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome--Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches[J]. Autoimmun Rev, 2015, 14(9): 830-836

[16] Staykov D, Schwab S. Posterior reversible encephalopathy syndrome [J]. J Intensive Care Med, 2012, 27(1): 11-24

[17] Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008, 29(6): 1043-1049

[18] Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, et al. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1998, 19(5): 859-862

[19] Porcello Marrone LC, Gadonski G, de Oliveira Laguna G, et al. Blood-brain barrier breakdown in reduced uterine perfusion pressure: a possible model of posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(8): 2075-2079

[20] Brubaker LM, Smith JK, lee YZ, et al. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion weighted MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(4): 825-830

[21] Marra A, Vargas M, Striano P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses [J]. Med Hypotheses, 2014, 82(5): 619-622

[22] Nowak DG, Woolard J, Amin EM, et al. Expression of pro- and anti-angiogenic isoforms of VEGF is differentially regulated by splicing and growth factors[J]. JCell Sci, 2008, 121(Pt 20): 3487-3495

[23] Hugonnet E, Da Ines D, Boby H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): features on CT and MR imaging [J]. Diagn Interv Imaging, 2013, 94(1): 45-52

[24] Arimura FE, Camargo PC, Costaa AN, et al. Posterior reversible encepha lopathy syndrome in lung transplantation: 5 case reports[J]. Transplant Proc, 2014, 46(6): 1845-1848

[25] Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review [J]. Semin Neurol, 2011, 31(2): 202-215

[26] McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings [J]. Am J Roentgenol, 2007, 189 (4): 904-912

[27] Li D, Lian L, Zhu S. Isolated cerebellar involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome[J]. J Neurol Sci, 2015, 357(1-2): 101-105

[28] McKinney AM, Jagadeesan BD, Truwit CL. Central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome: Brainstem or basal ganglia involvement lacking cortical or subcortical cerebral edema [J]. Am J Roentgenol, 2013, 201(3): 631-638

[29] Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome [J]. Am J.Neuroradiol, 2007, 28(7): 1320-1327

[30] Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance?[J]. Neuroradiology, 2009, 51: 373-383

（上接第 4396 页）

[20] Ades L, Raffoux E, Chevret S, et al. Arsenic Trioxide (ATO) in the consolidation treatment of newly diagnosed apl-first interim analysis of a randomized trial (APL2006) by the French Belgian Swiss APL Group [C]. Presented at: 52th ASH Annual Meeting. Orlando, FL, USA, 4-7 December 2010

[21] Fenaux P, Chevret S, De Botton S. Treatment of older adults with acute promyelocytic leukaemia [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2003, 16(3): 495-501

[22] Sanz MA, Vellenga E, Rayon C, et al. All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2004, 104 (12): 3490-3493

[23] Lengfelder E, Hofmann WK, Nolte F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia:progress and problems [J]. Ann Hematol, 2013, 92(9): 1181-1188

[24] 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

[25] Esteve J, Escoda L, Martin G, et al. Outcome of patients with acute promyelocytic leukemia failing to front-line treatment with all-trans retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy (PETHEMA protocols LPA96 and LPA99): benefit of an early intervention [J]. Leukemia, 2007, 21(3): 446-452

[26] Grimwade D, Jovanovic JV, Hills RK, et al. Prospective minimal residual disease monitoring to predict relapse of acute promyelocytic leukemia and to direct pre-emptive arsenic trioxide therapy [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3650-3658

[27] Breccia M, Diverio D, Noguera NI, et al. Clinico-biological features and outcome of acute promyelocytic leukemia patients with persistent polymerase chain reaction detectabile disease after the AIDA front-line induction and consolidation therapy [J]. Haematologica, 2004, 89(1): 29-33