

高危急性早幼粒细胞白血病临床特征及预后分析

裴仁治 斯婷 陆滢 张丕胜 刘旭辉 叶佩佩 陈冬 杜小红 马俊霞 金洁

【摘要】 目的 分析高危急性早幼粒细胞白血病(APL)的临床特征及预后。方法 回顾性分析2003年1月至2015年4月连续收治的APL患者352例,其中高危组($WBC \geq 10 \times 10^9/L$)118例,中低危组($WBC < 10 \times 10^9/L$)234例。比较两组患者的临床特征及预后差异。结果 高危组APL患者初诊PLT水平明显低于中低危组($P=0.003$);高危组患者PML-RAR α 融合基因异构体S型比例高于中低危组(51.8%对28.2%, $P < 0.001$);高危组患者早期死亡率为20.3%,显著高于中低危组患者的2.6%($P < 0.001$),其完全缓解(CR)率及预计5年总生存(OS)率均低于中低危组(76.3%对94.9%, $P < 0.001$; 74.2%对93.7%, $P < 0.001$);若除去早期死亡患者,则两组CR率与5年预计OS率差异均无统计学意义(P 值分别为0.682、0.481)。高危组患者预计5年无复发生存率与中枢神经系统白血病(CNSL)发生率分别为82.7%、9.4%,与中低危组的87.8%、1.4%相比差异均有统计学意义(P 值分别为0.048、0.002);中剂量阿糖胞苷化疗及增加鞘内注射次数能降低高危组APL的CNSL发生率。结论 高危组APL因有较高的早期死亡率和CNSL发生率,其预后明显较中低危组患者差;因此对于高危组APL患者的治疗更应重视降低早期死亡率及加强CNSL的预防性化疗。

【关键词】 白血病,早幼粒细胞,急性; 临床特征; 预后

基金项目:国家中医药局课题(JDZX 2012169)

Clinical features and prognostic analysis of high-risk acute promyelocytic leukemia patients
Pei Renzhi, Si Ting, Lu Ying, Zhang Pisheng, Liu Xuhui, Ye Peipei, Chen Dong, Du Xiaohong, Ma Junxia, Jin Jie. Department & Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, The Key Laboratory of Hematologic Tumor (Diagnose and Treatment) of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Jin Jie, Email: Jiej0503@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and outcomes of high-risk acute promyelocytic leukemia (APL) patients. **Methods** A retrospective analysis was conducted to compare the clinical characteristics and prognosis of 118 high-risk APL patients ($WBC \geq 10 \times 10^9/L$) and 234 low and intermedia-risk patients ($WBC < 10 \times 10^9/L$) from January 2003 to April 2015, who were treated in the First Affiliated Hospital of Zhejiang University and Yinzhou People's Hospital affiliated to Medical College of Ningbo University. **Results** The initial platelet counts of high-risk APL were significantly lower than that of low and intermediate-risk groups ($P=0.003$); the major type of PML-RAR α isoforms in high-risk patients was short-form (51.8% vs 28.2%, $P < 0.001$); the early death (ED) rate of high-risk patients was higher than low and intermedia-risk patients (20.3% vs 2.6%, $P < 0.001$); in contrast, the complete remission (CR) rate and 5 years estimated overall survival (OS) rate of the former were lower than the latter (76.3% vs 94.9%, $P < 0.001$; 74.2% vs 93.7%, $P < 0.001$). However, the CR rate ($P=0.682$) and 5 years estimated OS rate ($P=0.481$) did not have difference when the ED patients were excluded. The 5 years estimated relapse-free survival (RFS) and central nervous system (CNS) relapse were 82.7%, 9.4%, respectively, which were lower than low and intermediate-risk groups (87.8%, 1.4%) with statistic difference ($P=0.048, 0.002$). High-dose cytarabine and intrathecal chemotherapy may reduce the risk of CNS relapse. **Conclusion** The outcomes of high-risk APL patients were worse than low and intermediate-

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.002

作者单位: 315100 浙江省宁波市, 宁波大学医学院附属鄞州人民医院血液科(裴仁治、陆滢、张丕胜、刘旭辉、叶佩佩、陈冬、杜小红、马俊霞); 宁波大学医学院(斯婷); 浙江大学附属第一医院血液科(金洁)

通信作者: 金洁, Email: jiej0503@163.com

risk group owing to the high ED rate and CNS relapse, it was important to decrease the ED rate and emphasis the CNS prophylaxis for high-risk APL patients.

【Key words】 Leukemia, promyelocytic, acute; Clinical features; Prognosis

Fund program: State Administration of Traditional Chinese Medicine(JDZX 2012169)

急性早幼粒细胞白血病(APL)是急性髓系白血病(AML)中的一种特殊类型,曾经是致死率最高、生存期最短的髓系白血病之一^[1],由于全反式维甲酸(ATRA)、三氧化二砷(ATO)的应用及治疗策略上的不断改进,APL的临床治愈率达到了76%~88%^[2-5],已成为AML中预后最好的亚型。尽管如此,初治APL患者中仍有5%~10%的患者在诱导治疗过程中死于出血、DIC、分化综合征(DS)等严重并发症^[6-7],另有13%~22%的患者在诱导缓解后复发^[2-3],主要为WBC $\geq 10 \times 10^9/L$ 的高危APL患者。目前APL的治疗难点主要为高危型患者的治疗。为此,我们回顾性分析了118例高危APL患者的临床资料,并与234例同期的中低危APL患者的临床资料进行比较,以探讨高危APL的最佳治疗方法。

病例与方法

1. 病例:2003年1月至2015年4月浙江大学附属第一医院及宁波大学医学院附属鄞州人民医院共收治352例初诊APL患者。诊断均符合WHO(2001)MICM分型诊断标准,均有t(15;17)或PML-RAR α 融合基因至少一项阳性。依据Sanz预后分层标准^[8]将初诊WBC $\geq 10 \times 10^9/L$ 定义为APL高危组,WBC $< 10 \times 10^9/L$ 定义为中低危组。至随访结束生存患者完成诱导缓解治疗。

2. 细胞遗传学及分子生物学检查:采用直接法和(或)短期培养法常规制备染色体标本,然后采用R显带技术显带,并按照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》进行染色体核型分析和(或)采用荧光原位杂交(FISH)检测。2007年2月前采用巢式RT-PCR技术检测PML-RAR α 融合基因转录本,2007年2月后应用实时定量PCR(RQ-PCR)技术检测PML-RAR α 融合基因转录本并确认融合基因异构体类型(S型、L型)。

3. 治疗方案:诱导方案包括:①ATRA+ATO+化疗;②ATRA+化疗;③ATO+化疗。药物用法:ATRA:25 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,口服,用至血液学完全缓解(CR);ATO:0.16 mg $\cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,静脉滴注21~28 d;化疗:去甲氧柔红霉素(IDA)8~10 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 或柔红霉素(DNR)45~60 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,第2、4、6或8天;

Ara-C 150 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$,第1~7天。缓解后巩固治疗:IDA 8~10 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 3 d$ 或DNR 45~60 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 3 d$ 巩固治疗3个疗程;2009年起高危组患者在巩固治疗中再增加中剂量Ara-C(1 g/m²,每12 h 1次 $\times 3 d$)化疗2个疗程。完成上述巩固治疗后,再序贯实施以下维持治疗:①ATRA 25 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 14 d$,间歇14 d;②ATO 0.16 mg $\cdot m^{-2} \cdot d^{-1} \times 14 d$,间歇14 d。每2个月为1个疗程,总共8个疗程,共20个月左右。2003至2008年CR的高危组患者在巩固治疗期间共给予3次鞘内注射(甲氨蝶呤10 mg, Ara-C 50 mg,地塞米松5 mg)预防中枢神经系统白血病(CNSL);2009年起在巩固治疗中鞘内注射次数增加到6~8次。

4. 诱导治疗期间支持治疗:每天检测凝血功能、血常规,每周检查2次生化常规。酌情输注成份血。出现肝功能损害时,暂停ATO并加用保肝药物,待肝功能恢复正常后继续使用ATO。DS的诊断参照Frankel等^[9]报道的标准。怀疑DS的患者加用地塞米松10 mg/d,每12 h 1次 $\times 3 d$,严重时停用ATRA及ATO诱导治疗^[10]。

5. 疗效评价:早期死亡定义为患者诊断起至诱导治疗期间任何原因引起的死亡事件。缓解与复发的诊断依据文献^[11]标准。总生存(OS)时间定义为从疾病确诊起至患者任何原因的死亡或随访截止日期,无复发生存(RFS)时间为从CR日起至第1次出现疾病复发(包括血液学、分子生物学、中枢神经系统或其他部位的复发)或死亡。随访截止于2015年4月30日。

6. 统计学处理:采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。符合正态分布的两组间均数比较采用 t 检验,非正态分布采用Kruskal-Wallis H 检验,两组及两组以上率的比较采用卡方检验和Fisher确切概率检验,单因素分析 $P \leq 0.1$ 的因素纳入Logistic模型进行多因素分析。OS、RFS采用Kaplan-Meier法分析并进行Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 高危组APL患者的一般临床特征:352例

APL患者中,男180例(51.1%),女172例(48.9%),中位年龄40(10~81)岁。高危组APL患者118例(33.5%),其中32例(9.1%)患者WBC $\geq 50 \times 10^9/L$;中低危组APL患者234例(66.5%)。与中低危组患者相比,高危组APL患者具有初诊时PLT低、PML-RAR α S型比例高的临床特点,而在年龄、性别、附加染色体异常及初诊HGB水平等指标两组差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

表1 高危组与中低危组急性早幼粒细胞白血病患者一般临床特征及预后比较

临床特征	高危组 (118例)	中低危组 (234例)	P 值
年龄[岁, M (范围)]	40(10~81)	40(12~80)	0.637
性别[例(%)]			0.293
男	65(55.1)	115(49.1)	
女	53(44.9)	119(50.9)	
HGB[g/L, M (范围)]	88(32~153)	87(32~146)	0.569
PLT[$\times 10^9/L$, M (范围)]	20.0(4~225)	29.5(3~221)	0.003
$<40 \times 10^9/L$ [例(%)]	91(77.1)	138(59.0)	0.001
$\geq 40 \times 10^9/L$ [例(%)]	27(22.9)	96(41.0)	
PML-RAR α 异构体[例(%)] ^a			<0.001
L型	55(48.2)	155(71.8)	
S型	59(51.8)	61(28.2)	
附加染色体[例(%)] ^b	14(13.5)	39(17.6)	0.349
早期死亡[例(%)]	24(20.3)	6(2.6)	<0.001
完全缓解[例(%)]	90(76.3)	222(94.9)	<0.001
复发[例(%)]	11(13.0)	15(6.8)	0.082
预计5年RFS率(%)	82.7	87.8	0.048
CNSL[例(%)]	8(9.4)	3(1.4)	0.002
总生存[例(%)]	86(76.1)	223(95.3)	<0.001
预计5年总生存率(%)	74.2	93.7	<0.001

注:^a高危组与中低危组患者PML-RAR α 融合基因检测阳性例数分别为114例和216例;^b高危组与中低危组患者染色体检测阳性例数分别为104例和222例。RFS:无复发生存;CNSL:中枢神经系统白血病

2. 诱导治疗反应:118例高危组APL患者中7例(5.9%)在诱导治疗开始前死亡,余111例均接受诱导治疗。根据诱导方案不同分为三组:ATO+化疗组13例(11.7%)、ATRA+化疗组24例(21.6%)、ATRA+ATO+化疗组74例(66.7%)。17例患者于诱导治疗期间死亡,90例(76.3%)患者获得CR。高危组APL患者较中低危组APL患者具有更高的早期死亡率(20.3%对2.6%, $P < 0.001$)与更低的CR率(76.3%对94.9%, $P < 0.001$)(表1)。若两组均去除

早期死亡患者,高危组与中低危组患者的CR率分别为95.7%(90/94)和97.4%(222/228),两者差异无统计学意义($P=0.682$)。

高危组患者至诱导治疗结束共有24例发生早期死亡,其中诊断后7d内死亡者占62.5%(15/24),14d内死亡者占75.0%(18/24)。出血是其主要死亡原因,18例(75%)患者死于严重出血(颅内出血、DIC、肺出血等),3例(12.5%)分别死于DS、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)及肺部感染,另3例(12.5%)死因不详。分析比较患者诊断时的疾病特征(性别、年龄、PML-RAR α 异构体、附加染色体核型异常、WBC、HGB、PLT)与早期死亡的关系,结果发现:WBC $< 50 \times 10^9/L$ 患者早期死亡率明显低于WBC $\geq 50 \times 10^9/L$ 的患者(12.8%对40.6%, $P=0.001$);HGB ≥ 90 g/L的患者早期死亡率低于HGB < 90 g/L的患者(12.7%对27.0%, $P=0.055$)(表2)。将单因素分析中 P 值 ≤ 0.1 的因素纳入Logistic回归模型进行多因素分析,结果显示:初诊WBC $\geq 50.0 \times 10^9/L$ 及年龄 > 50 岁为高危组患者早期死亡的独立危险因素

表2 影响高危组急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡率的单因素分析

因素	例数	早期死亡率(%)	χ^2 值	P 值
年龄			2.662	0.1
≤ 50 岁	93	17.2		
> 50 岁	25	32.0		
性别			1.042	0.307
男	65	16.9		
女	53	24.5		
PML-RAR α 异构体 ^a			0.790	0.374
L型	55	23.6		
S型	59	16.9		
WBC			11.152	0.001
$<50 \times 10^9/L$	86	12.8		
$\geq 50 \times 10^9/L$	32	40.6		
PLT			3.614	0.057
$<40 \times 10^9/L$	91	24.2		
$\geq 40 \times 10^9/L$	27	7.4		
HGB			3.684	0.055
<90 g/L	63	27.0		
≥ 90 g/L	55	12.7		
附加染色体异常 ^b			0.108	0.742
有	14	21.4		
无	90	17.8		

注:^a114例患者PML-RAR α 融合基因检测阳性;^b104例患者染色体检测阳性

素 ($OR=7.296, 95\%CI\ 2.454\sim 21.689, P<0.001; OR=4.416, 95\%CI\ 1.342\sim 14.530, P=0.015$), 初诊 $HGB\geq 90\ g/L$ 为早期死亡的独立保护因素 ($OR=0.274, 95\%CI\ 0.093\sim 0.808, P=0.019$)。

3. 复发与生存分析: 352例 APL 患者中位随访 30(0~113)个月, 随访治疗过程中 5例患者失访。118例高危组 APL 患者除外 7例诱导治疗前死亡的患者, 111例接受治疗的患者中位随访 24(0~93)个月。至随访截止, 27例(23.9%)高危组患者死亡, 早期死亡患者 24例(88.9%, 含诱导治疗前死亡 7例), CR 后死亡 3例(11.1%)。高危组 APL 患者 OS 率明显低于中低危组患者(76.1%对 95.3%), 差异有统计学意义 ($P<0.001$), Kaplan-Meier 生存分析显示预计 5年 OS 率分别为 74.2%和 93.7%, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)(图 1)。但若两组均除去早期死亡患者, 则高危组与中低危组间预计 5年 OS 率差异无统计学意义(93.2%对 96.1%, $P=0.481$)(图 2)。

90例 CR 的高危组 APL 患者中, 11例(12.9%)复发, 其中 8例(9.4%)为 CNSL。222例 CR 的中低危组 APL 患者中, 15例(6.8%)复发, 3例(1.4%)为 CNSL, 高危组 APL 患者 CNSL 发生率显著高于中低危组 ($P=0.002$), 两组复发率分别为 12.9%和 6.8% ($P=0.082$), 预计 5年 RFS 率分别为 82.7%和 87.8% ($P=0.048$)(图 3)。另外, 2003至 2008年 CR 的 32例高危组 APL 患者仅接受 3次 CNS 鞘内注射, 其中 6例(18.8%)患者出现 CNSL, 2009年起 CR 的 58例高危组患者接受中剂量 Ara-C 化疗 2个疗程, 同时鞘内注射增加到 6~8次, 其中 2例(3.4%)发生 CNSL ($P=0.040$)。

讨 论

自 ATRA 联合蒽环类药物作为 APL 的一线治

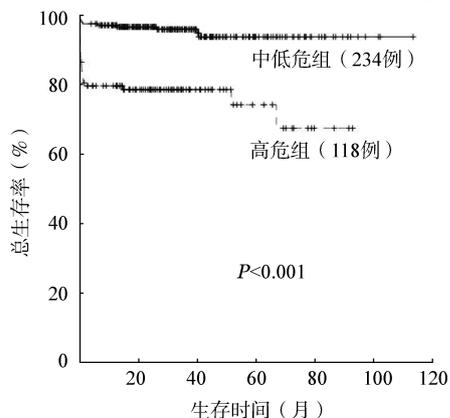


图 1 高危组与中低危组急性早幼粒细胞白血病患者总生存比较

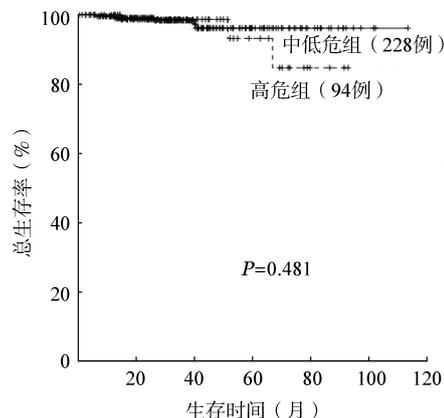


图 2 高危组与中低危组急性早幼粒细胞白血病患者除去早期死亡病例后总生存比较

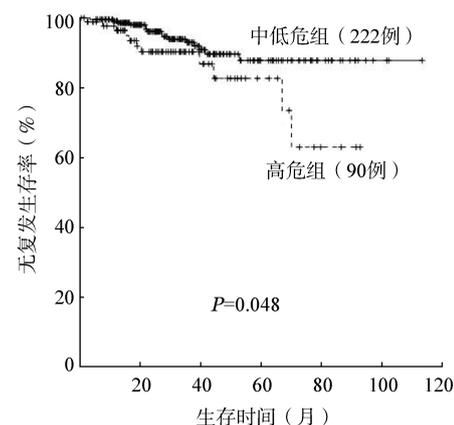


图 3 高危组与中低危组急性早幼粒细胞白血病患者无复发生存比较

疗方案后, APL 的临床治愈率达到 76%~88%^[2-4], 成为 AML 中预后最好的亚型。尽管如此, 仍有小部分的患者早期死亡或缓解后复发, 文献报道这部分患者多见于初诊 WBC 水平高于 $10\times 10^9/L$ 的高危 APL 患者^[12-14]。因此如何提高高危 APL 患者的生存率是 APL 治疗中的重点与难点, 目前国内尚无大宗临床数据报道。本研究中我们试图探讨高危 APL 患者的临床特征及预后因素, 以探索降低高危 APL 患者早期死亡率及复发率的临床个体化治疗策略, 进一步提高 APL 患者的长期生存率。

我们回顾性分析了自 2003 年 1 月至 2015 年 4 月收治的 352 例初诊 APL 患者的临床特征, 发现 $WBC\geq 10\times 10^9/L$ 的高危组 APL 患者共 118 例, 占 33.5%, 与国内报道相近^[15], 高于国外报道的 20%~25%^[12-14]; 此外, 我们的研究中 $WBC\geq 50\times 10^9/L$ 的患者共 32 例, 占 9.1%, 稍高于国外报道的 7%^[14], 推测国内高危 APL 比例较国外报道高的现象可能与亚洲人种及就诊延迟有关。

本研究结果显示,高危组 APL 患者与中低危组相比,在性别、年龄、HGB、附加染色体核型异常等临床特征方面差异均无统计学意义,高危组 APL 患者中初发 PLT 低于 $40 \times 10^9/L$ 的比例(77.1%)明显高于中低危组(59.0%)($P < 0.001$)。Sanz 等^[8]研究发现 $PLT < 40 \times 10^9/L$ 是影响 RFS 的独立预后因素,且低 PLT 是诱导治疗期间发生严重出血的高危因素^[16],因此这可能是造成高危组 APL 患者早期死亡率高,且多以颅内出血为表现的原因之一。另外,两组间融合基因类型也存在差异,高危组患者的 S 型融合基因比例明显高于中低危组(51.8%对 28.2%)($P < 0.001$)。既往研究表明 PML-RAR α 融合基因 S 型患者 WBC 较 L 型显著升高,其早期死亡率及复发率均高于 L 型,预后较 L 型患者差^[17],因此 S 型融合基因可能为患者预后不良的一个指标,我们的结果也证实了这一点。

本研究中,我们回顾性分析 111 例接受治疗的高危组 APL 患者的预后情况,结果显示其 CR 率、预计 5 年 OS 率分别为 76.3%和 74.2%,明显低于中低危组患者的 94.9%和 93.7%,但若除外早期死亡患者,发现高危组患者与中低危组患者间 CR 率与预计 5 年 OS 率差异均无统计学意义(P 值分别为 0.682、0.481)。表明若高危组 APL 患者能克服早期死亡,其 CR 率、OS 率可达到中低危组患者的预后水平。因此我们认为改善高危 APL 患者的预后,降低早期死亡率至关重要。另外,我们的研究中有 78.4%的高危患者采用了 ATO 单药或 ATO+ATRA+化疗方案,文献报道 ATO 能提高 APL 患者的无事件生存率以及 OS 率^[18],因此我们的研究结果中高危患者 CR 后 OS 率与中低危患者接近的原因可能与 ATO 的应用有关。

自 ATRA 联合蒽环类化疗药物作为 APL 的一线治疗方案后,其 OS 率明显提高。但早期死亡率仍为影响 APL 疗效的主要原因,初治 APL 患者早期死亡率为 5%~10%^[6-7],而高危组患者的早期死亡率高达 12%~20%^[13, 18]。我们的资料中全部 APL 患者的早期死亡率为 8.5%,而高危组患者的早期死亡率(20.3%)远高于整体 APL 水平,且结果与国外报道一致。在 24 例早期死亡的高危组患者中,诊断后 7 d 内死亡者占 62.5%(15/24),14 d 内死亡者占 75.0%(18/24);由此可见高危组 APL 起病凶险,治疗早期为死亡高峰期,因此对于 APL 患者及时诊断及治疗尤为重要。此外,分析发现,早期死亡原因主要为重要脏器出血或 DIC,占 75.0%(18/24),此结果与国

外资料一致^[19]。我们进一步对早期死亡的相关危险因素进行分析,提示在高危组 APL 中, $WBC \geq 50 \times 10^9/L$ 是早期死亡的独立危险因素。因此,如何降白细胞,进而降低早期死亡率至关重要。使用白细胞单采分离法降低外周血 WBC 水平会加重出血倾向,增加死亡风险,因而不作为首选治疗方案^[20]。对于这部分患者,我们的经验是早期采用 ATRA 或 ATO 诱导并联合小剂量化疗药物控制 WBC 水平,以平衡高白细胞 DS 及化疗致细胞破坏、DIC 加重两者的风险为目的来调节化疗药物应用:联合应用 ATO 和 ATRA 数天,根据外周血 WBC 调整高三尖杉酯碱给药剂量,预防高白细胞综合征、严重凝血功能障碍和严重感染的发生,最大程度降低早期死亡率,并取得较好疗效^[21]。

以往的研究结果显示 APL 患者复发主要累及骨髓, CNS 累及并不常见,以 ATRA 与蒽环类化疗药物为治疗方案的 APL 患者 CNSL 发生率为 3.0%^[22],我们的研究中 CR 患者 CNSL 发生率为 3.5%,与国外文献报道相近,但其中 72.7%的 CNSL 患者为高危组患者,高危组患者 CNSL 发生率明显高于中低危组患者(9.4%对 1.4%, $P=0.002$)。因此如何减少高危患者 CNSL 发生对于延长其生存期极为重要。研究报道 CNSL 发生率与 Ara-C 剂量及鞘注化疗次数相关,以高剂量 Ara-C 治疗的 APL 93 临床试验中患者 CNSL 发生率(0.9%)低于以传统剂量 Ara-C 治疗的 AIDA 0493 及 AIDA 2000 试验组(2.5%及 2.1%)^[2, 23]; APL 93 试验组在巩固及维持治疗中未进行鞘内注射,其高危组患者的 CNSL 发生率为 3.3%,而 APL 2000 试验组在巩固治疗过程中予以 5 次鞘内注射 MTX、Ara-C 及地塞米松,所有高危组患者未发生 CNSL^[14]。我们的资料也证实了这一点:2008 年之前,我们对高危组 APL 患者 CR 后进行 3 次 CNS 预防性化疗,尽管如此,资料中 2003 至 2008 年 CR 的 32 例高危组患者中仍有 6 例(18.8%)发生 CNSL,因此 2009 年起至今,我们对于高危组 APL 患者增加中剂量 Ara-C 化疗 2 个疗程,同时鞘内注射增加到 6~8 次, CNSL 的发生率降低为 3.4%,差异有统计学意义($P=0.040$)。因此我们认为有必要在高危组患者的巩固治疗中增加 Ara-C 剂量并在患者达到 CR 后适当增加鞘内注射次数。

综上所述,高危 APL 起病凶险,有较高的早期死亡率和 CNSL 发生率,预后明显较中低危患者差。因此对于高危患者的治疗,应更侧重于降低早期死亡率以及关注 CNSL 的预防性治疗以提高患者

的长期生存率。

参考文献

- [1] Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable[J]. *Blood*, 2008,111(5):2505-2515. doi: 10.1182/blood-2007-07-102798.
- [2] Adès 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. doi: 10.1182/blood-2009-07-233387.
- [3] 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. doi:10.1038/leu.2012.360.
- [4] Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance[J]. *Blood*, 2011, 117(18): 4716-4725. doi: 10.1182/blood-2010-08-302950.
- [5] 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. doi: 10.3760/j.issn:0253-2727.2000.02.003.
- [6] 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. doi:10.1182/blood-2008-04-150250.
- [7] Sanz MA, Martín G, González 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. doi: 10.1182/blood-2003-07-2462.
- [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] Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117(4):292-296.
- [10] 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(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(5):475-477. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.025.
- [11] 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 Clinical Oncol*, 2003, 21(24):4642-4649. doi: 10.1200/JCO-2003-04-036.
- [12] Adès 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. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1596.
- [13] Fenaux P, Chastang C, Chevret S, 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. The European APL Group [J]. *Blood*, 1999, 94(4):1192-1200.
- [14] 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. doi: 10.1200/JCO-2008-18-4119.
- [15] Huang H, Qin Y, Xu R, et al. Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and chemotherapy in acute promyelocytic leukemia patients with various relapse risks [J]. *Leuk Res*, 2012, 36(7):841-845. doi: 10.1016/j.leukres.2012.03.027.
- [16] Kim DY, Lee JH, Lee JH, et al. Significance of fibrinogen, D-dimer, and LDH levels in predicting the risk of bleeding in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(2):152-158. doi: 10.1016/j.leukres.2010.05.022.
- [17] 孙爱宁, 周海侠, 吴德沛, 等. 急性早幼粒细胞白血病PML/RAR α 异型的临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2005, 13(3):500-502. doi: 10.3969/j.issn.1009-2137.2005.03.033.
- [18] 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. doi:10.1182/blood-2010-02-269621.
- [19] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin [J]. *Blood*, 2008, 111(7):3395-3402. doi:10.1182/blood-2007-07-100669.
- [20] Vahdat L, Maslak P, Miller WH, et al. Early mortality and the retinoic acid syndrome in acute promyelocytic leukemia: impact of leukocytosis, low-dose chemotherapy, PMN/RAR- α isoform, and CD13 expression in patients treated with all-trans retinoic acid [J]. *Blood*, 1994, 84(11):3843-3849.
- [21] 裴仁治, 李双月, 张丕胜, 等. 高三尖杉酯碱联合维甲酸和三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(2):144-148. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.02.012.
- [22] Vega-Ruiz A, Faderl S, Estrov Z, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with acute promyelocytic leukemia: a single-institution experience [J]. *Int J Hematol*, 2009, 89(4): 489-496. doi: 10.1007/s12185-009-0291-8.
- [23] 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. doi: 10.1182/blood-2010-03-276196.

(收稿日期:2015-10-12)

(本文编辑:王叶青)