

# 全反式维甲酸、砷剂联合蒽环类药物诱导方案治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效分析

马荣军 朱尊民 袁晓莉 姜丽 杨世伟 杨靖 郭建民 张琳  
雷平冲 王臻 臧玉柱 陈玉清 王同保 孔黛 孙恺 张茵

**【摘要】** 目的 比较全反式维甲酸(ATRA)、三氧化二砷(ATO)联合蒽环类药物三药诱导方案与 ATRA 联合 ATO 双药诱导方案治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的疗效。方法 2009 年 1 月至 2016 年 3 月确诊并治疗的 APL 患者 184 例,随机分为三药诱导组(58 例)和双药诱导组(126 例)。三药诱导方案为 ATRA  $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 第 1~28 天;ATO  $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 第 1~28 天;蒽环类药物去甲氧柔红霉素  $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  或柔红霉素  $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 第 3~5 天。双药诱导方案为 ATRA 联合 ATO, 剂量用法同上。184 例患者中 WBC  $> 10 \times 10^9/\text{L}$  者 69 例, WBC  $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$  者 115 例。结果 ①近期疗效:三药诱导组 1 个疗程的血液学缓解率、遗传学缓解率、分子学缓解率及诱导分化综合征发生率分别为 98.3%、87.9%、72.4% 和 0, 双药诱导组分别为 87.3%、65.9%、51.6% 和 12.7%, 差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.017、0.002、0.008、0.005);在 WBC  $> 10 \times 10^9/\text{L}$  的患者中,三药诱导组诱导分化综合征的发生率及早期病死率低于双药诱导组(0 对 15.6%,  $P=0.042$ ; 4.2% 对 15.6%,  $P=0.246$ );在 WBC  $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$  的患者中,三药诱导组诱导分化综合征的发生率也低于双药诱导组(0 对 12.3%,  $P=0.032$ ), 但缓解率及早期病死率两组差异无统计学意义( $P$  值均  $> 0.05$ )。②远期疗效:三药诱导组的复发率、总生存率及无病生存率分别为 0、98.5%、96.6%, 双药诱导组分别为 8.6%、86.5%、84.1%, 差异均有统计学意义( $P$  值分别为 0.013、0.018、0.019);尤其是 WBC  $> 10 \times 10^9/\text{L}$  的患者,三药诱导组优势更加明显。③不良反应:三药诱导组的胃肠道反应、肝功能损害、心肌损伤及头痛的发生率未见明显增加。结论 在 APL 的诱导治疗中,三药诱导方案的疗效优于双药诱导方案。

**【关键词】** 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 诱导治疗; 抗肿瘤联合化疗方案

**Efficacy of combination of ATRA, ATO and anthracyclines induction therapy in patients with acute promyelocytic leukemia** Ma Rongjun, Zhu Zunmin, Yuan Xiaoli, Jiang Li, Yang Shiwei, Yang Jing, Guo Jianmin, Zhang Lin, Lei Pingchong, Wang Zhen, Zang Yuzhu, Chen Yuqing, Wang Tongbao, Kong Dai, Sun Kai, Zhang Yin. Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacies of regimens of three-drug induction therapy (ATRA + ATO + anthracyclines) versus two-drug induction therapy (ATRA + ATO) in patients with acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** Of 184 patients diagnosed with APL from January 2009 to March 2016, 58 patients underwent three-drug induction therapy, while the rest were treated with two-drug induction therapy. Three-drug induction therapy was of ATRA ( $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $d_{1-28}$ ) + ATO ( $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $d_{1-28}$ ) + Idarubicin ( $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $d_{3-5}$ )/daunorubicin ( $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $d_{3-5}$ ), while two-drug induction therapy ATRA+ATO with the same doses and methods as above. Of 184 cases, 69 cases accompanied with WBC counts  $> 10 \times 10^9/\text{L}$ , 115 cases with WBC counts  $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$  at onset. **Results** ① Short-term efficacy: After one cycle induction therapy, the rates of hematologic remission, genetic remission, molecular remission and induced differentiation syndrome (DS) in three-drug regimen group were 98.3%, 87.9%, 72.4% and 0 respectively, while those in two-drug regimen group were 87.3%, 65.9%, 51.6% and 12.7% respectively. In patients with WBC  $> 10 \times 10^9/\text{L}$ , DS rate and early mortality in three-drug regimen group

were lower than in two-drug regimen group (0 vs 15.6%, 4.2% vs 15.6%, respectively). In patients with  $WBC \leq 10 \times 10^9/L$ , DS rate in three-drug regimen group was also lower than in two-drug regimen group (0 vs 12.3%), but there were no statistical differences in terms of relapse and early mortality. ② Long-term efficacy: The relapse rate, overall survival (OS) and disease free survival (DFS) in three-drug regimen group were 0, 98.5%, 96.6% respectively, while those in two-drug regimen group were 8.6%, 86.5% and 84.1% respectively; the advantages of three-drug over two-drug regimen, especially in cases of  $WBC > 10 \times 10^9/L$  were observed. ③ Side effects: the incidences of gastrointestinal reaction, liver dysfunction, myocardial damage and headache in three-drug regimen group hardly increased. **Conclusion** The efficacies of three-drug induction therapy were superior to two-drug one.

**【Key words】** Leukemia, promyelocyte, acute; Induction therapy; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

随着全反式维甲酸(ATRA)及三氧化二砷(ATO)在急性早幼粒细胞白血病(APL)中的应用, APL已经成为预后最好的白血病亚型<sup>[1]</sup>。虽然其完全缓解(CR)率达90%~95%, 5年无病生存(DFS)率达76%~88%<sup>[1-4]</sup>, 但仍有5%~10%的患者早期死亡, 13%~31%的患者复发<sup>[2,4-6]</sup>。能否降低APL的早期病死率及复发率是目前探讨的热点。为此我们比较分析了ATRA、ATO联合蒽环类药物三药诱导方案与ATRA联合ATO双药诱导方案治疗初诊APL患者的疗效, 现报告如下。

### 病例与方法

1. 病例: 2009年1月至2016年3月在我院首次确诊并治疗的184例APL患者, 男103例, 女81例, 中位年龄35(12~65)岁, 初诊时 $WBC > 10 \times 10^9/L$  69例,  $WBC \leq 10 \times 10^9/L$  115例。应用抽签法, 按照1:2的比例随机分为三药诱导组和双药诱导组。

2. 入组及排除标准: 入组标准为同时满足以下三个条件: ①符合WHO(2008)MICM分型诊断标准; ②首次确诊为APL; ③年龄在12~65岁。

排除标准为出现以下任意一种情况: ①诱导治疗3d内死亡或终止治疗者; ②对ARTA、ATO或蒽环类药物不耐受者; ③伴严重的心肺功能不全或IV级高血压病者; ④伴有第二肿瘤的患者。

3. 治疗方案: 诱导治疗: 三药诱导方案为ATRA  $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 第1~28天; ATO  $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 第1~28天; 蒽环类药物去甲氧柔红霉素(IDA)  $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 或柔红霉素(DNR)  $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 第3~5天。双药诱导方案为ATRA联合ATO, 剂量方法同上。缓解后治疗: 蒽环类药物(IDA  $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ 或DNR  $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ ) $\times 4$ 个疗程, 期间交替ATRA( $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 20 \text{ d}$ )或ATO( $0.16 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 20 \text{ d}$ ), 各疗程之间间歇20d。常

规药物预防中枢神经系统白血病(CNSL)。

4. 疗效评价: 参考文献[7]进行疗效评价, 早期死亡定义为自诱导治疗3d后至诱导治疗结束前任何原因引起的死亡事件。

5. 随访: 电话随访至2016年5月31日, 中位随访时间39(2~80)个月。

6. 统计学处理: 应用SPSS17.0软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用 $t$ 检验, 非正态分布的计量资料数据以 $M$ (范围)表示, 两组比较采用秩和检验, 两组间率的比较采用卡方检验或Fisher确切概率检验, 总生存(OS)、DFS采用Kaplan-Meier法分析并进行Breslow(B)检验。全部统计方法均采用双侧检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者基本情况: 三药诱导组58例, 双药诱导组126例, 两组患者的主要临床和实验室特征见表1, 差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )。

2. 近期疗效: 184例患者1个疗程的血液学缓解率为90.8%, 遗传学缓解率为72.8%, 分子学缓解率为58.2%, 诱导分化综合征的发生率为8.7%, 早期病死率为6.0%。

两组患者的近期疗效详见表2。三药诱导组的血液学缓解率、遗传学缓解率、分子学缓解率均高于双药诱导组, 诱导分化综合征发生率低于双药诱导组, 差异均有统计学意义( $P$ 值分别为0.017、0.002、0.008、0.005); 但早期病死率两组差异无统计学意义( $P=0.099$ )。

$WBC > 10 \times 10^9/L$ 患者69例, 三药诱导治疗24例, 双药诱导治疗45例。三药诱导组的遗传学缓解率、分子学缓解率及诱导分化综合征发生率均优于双药诱导组(83.3%对53.3%,  $\chi^2=6.097$ ,  $P=0.014$ ;

表1 三药诱导组与双药诱导组基线指标的比较

基线指标	例数	性别(例,男/女)	年龄 [岁, M(范围)]	WBC分层 (例, 高危/中低危)	Fig < 2.0 g/L [例(%)]
三药诱导组	58	33/25	37(12~63)	24/34	38(65.5)
双药诱导组	126	70/56	35(12~65)	45/81	87(69.0)
统计量		0.029	-0.121 <sup>a</sup>	0.544	0.227
P值		0.865	0.904	0.461	0.634

注:高危患者为WBC > 10×10<sup>9</sup>/L者,中低危患者为WBC ≤ 10×10<sup>9</sup>/L者;Fig:纤维蛋白原。统计量中<sup>a</sup>为u值,余均为χ<sup>2</sup>值

表2 三诱导组与双诱导组的疗效比较

组别	例数	血液学缓解 [例(%)]	遗传学缓解 [例(%)]	分子学缓解 [例(%)]	WBC峰值 (×10 <sup>9</sup> /L)	诱导分化综合征 [例(%)]	早期死亡 [例(%)]
三药诱导组	58	57(98.3)	51(87.9)	42(72.4)	39.2±35.3	0	1(1.7)
双药诱导组	126	110(87.3)	83(65.9)	65(51.6)	53.6±44.6	16(12.7)	10(7.9)
统计量		5.704	9.765	7.079	6.230 <sup>a</sup>	8.067	2.727
P值		0.017	0.002	0.008	0.014	0.005	0.099

注:统计量中<sup>a</sup>为F值,余均为χ<sup>2</sup>值

70.8%对40.0%, χ<sup>2</sup>=5.953, P=0.015; 0对15.6%, χ<sup>2</sup>=4.155, P=0.042);三药诱导组的早期病死率也低于双药诱导组(4.2%对15.6%),但差异无统计学意义(P=0.246)。

WBC ≤ 10×10<sup>9</sup>/L患者115例,三药诱导治疗34例,双药诱导治疗81例。三药诱导组诱导分化综合征的发生率为0,低于双药诱导组的12.3%(χ<sup>2</sup>=4.597, P=0.032)。但1个疗程的血液学缓解率、分子学缓解率及早期病死率两组之间差异无统计学意义(100.0%对92.6%, P=0.177; 73.5%对58.0%, χ<sup>2</sup>=2.459, P=0.117; 0对3.7%, χ<sup>2</sup>=1.293, P=0.258)。

3. 远期疗效:184例患者总的复发率为5.8%、总生存(OS)率为90.2%,无病生存(DFS)率为88.0%。三药诱导组的复发率为0, OS率为98.5%, DFS率为96.6%;双药诱导组分别为8.6%、86.5%、84.1%,差异具有统计学意义(χ<sup>2</sup>值分别为6.110、5.639、5.504, P值分别为0.013、0.018、0.019)(图1A、B)。

在WBC > 10×10<sup>9</sup>/L患者中,三药诱导组的复发率明显低于双药诱导组(0对15.8%, χ<sup>2</sup>=4.028, P=0.045), OS及DFS率均高于双药诱导组(95.5%对75.6%, χ<sup>2</sup>=3.968, P=0.046; 91.7%对71.1%, χ<sup>2</sup>=4.059, P=0.044)(图2A、B)。

在WBC ≤ 10×10<sup>9</sup>/L患者中,三药诱导与双药诱导组的复发率分别为0和5.2%, OS率分别为100%和91.4%, DFS率分别为100%和91.4%,两组之间差

异无统计学意义(P值均 > 0.05)。

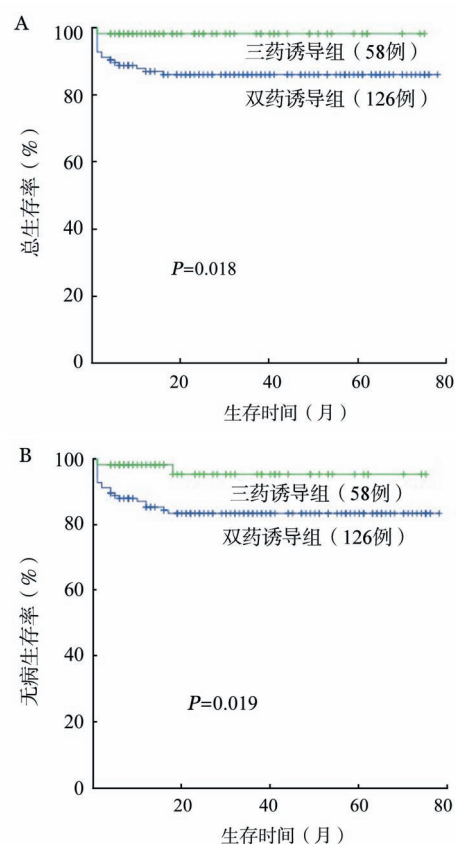


图1 三药诱导组与双药诱导组患者的总生存(A)和无病生存(B)比较

4. 不良反应:主要包括口腔干燥、胃肠道反应、肝功能损害(ALT > 80 U/L)、心肌损伤(CK-MB >

25 U/L)、头痛等,两组的发生率见表3,多为 I ~ II 级,给予对症治疗后均好转。

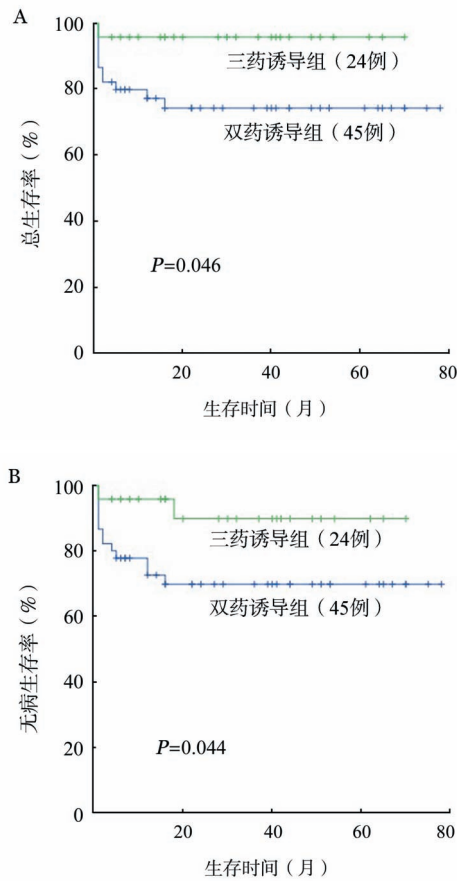


图2 WBC>10×10<sup>9</sup>/L的患者中接受三药诱导与双药诱导者的总生存(A)和无病生存(B)比较

### 讨 论

APL是急性髓系白血病(AML)的一种特殊亚型,占AML的5%~10%<sup>[8-9]</sup>,其特点是染色体存在t(15;17)(q22;q21),形成PML-RAR $\alpha$ 融合基因并编码融合蛋白。PML-RAR $\alpha$ 融合蛋白与野生型RAR $\alpha$ 蛋白竞争结合RARE,抑制其下游靶基因活性,使粒细胞分化阻滞在早幼粒细胞阶段,从而导致APL的发生。在维甲酸前时代,APL被认为是最恶性的急性白血病,大多数患者在确诊几周内死亡,只有35%~45%的患者可以长生存<sup>[1]</sup>。

1988年,ATRA被报道可以诱导早幼粒细胞分化成熟,对APL治疗具有里程碑意义。ATRA诱导治疗的CR率达75%~85%,5年OS率接近70%,但仍有较高早期病死率及复发率<sup>[1,10]</sup>。1990年以后,国内外学者普遍采用ATRA联合化疗作为APL诱导的一线方案,ATRA联合蒽环类药物可以使APL的缓解率达到90%,5年OS率达到76%~84%<sup>[4,11]</sup>。

20世纪90年代后期,研究发现ATO可以通过降解PML而降解PML-RAR $\alpha$ 融合蛋白,具有促进APL细胞分化及凋亡的双重作用,可用于复发难治的APL,单药ATO的CR率达80%~90%,2年的DFS率为60%~70%<sup>[1,12-13]</sup>。自2004年,国内陆续出现使用ATRA联合ATO作为APL一线诱导方案的报道,ATRA联合ATO方案的CR率为90%~95%,5年OS率达90%<sup>[3,9,14-16]</sup>。

尽管ATRA联合ATO使APL成为目前治愈率最高的白血病类型,但仍有5%~10%的早期病死率及13%~31%的复发率<sup>[2,4-6]</sup>,较高的早期病死率及复发率依然是影响APL疗效的主要原因。我们的研究显示,由ATRA、ATO联合蒽环类药物组成的三药诱导方案,缓解率接近100%,OS率为98.5%,DFS率达96.6%,早期病死率及复发率分别为1.7%和0,与澳大利亚Iland等<sup>[17]</sup>的报道一致。

ATRA、ATO可促进APL细胞向下游分化成熟,但也促进白细胞增殖,过高的白细胞容易导致出血及诱导分化综合征。而在高白细胞时加入细胞毒药物,可引起大量肿瘤细胞裂解,诱发DIC,导致患者死亡。三药诱导方案在治疗早期加用蒽环类药物,可有效控制白细胞增殖、预防诱导分化综合征、降低早期病死率<sup>[17]</sup>。

缓解后复发是影响APL预后的另一重要因素,以中枢神经系统复发最为常见<sup>[6,18]</sup>。有学者认为,较高的中枢神经系统复发率可能与使用ATRA有关,ATRA可使黏附分子CD13、CD56表达增高,有利于白血病细胞渗透入中枢神经系统,而ARTA及ATO很难在脑脊液中达到杀灭APL细胞的有效浓度<sup>[19-20]</sup>。三药诱导方案含有蒽环类药物,特别是

表3 接受三药诱导与双药诱导患者的不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	口腔干燥	胃肠道反应	肝功能损伤	心肌损伤	头痛
三药诱导组	58	41(70.7)	23(39.7)	17(29.3)	8(13.8)	13(22.4)
双药诱导组	126	88(69.5)	41(32.5)	31(24.6)	15(11.9)	36(28.6)
$\chi^2$ 值		0.014	0.886	0.456	0.129	0.771
P值		0.907	0.346	0.499	0.719	0.380

IDA, 可以透过血脑屏障预防中枢神经系统复发<sup>[18]</sup>。本研究中,三药诱导组无一例患者复发,而双药诱导组有 10 例复发,其中 7 例为中枢神经系统复发。

三药诱导组与双药诱导组相比,患者的胃肠道反应、肝功能损害、心肌损伤、头痛及感染的发生率未见明显增加。甚至有学者认为三药诱导方案可以适当减少 ATO 的剂量,减轻肝脏损伤<sup>[17]</sup>。

综上所述,三药诱导方案提高了 APL 患者的细胞遗传学及分子遗传学缓解率,降低了早期病死率及复发率,改善了长期生存,且未明显增加不良反应的发生率,故三药诱导方案的疗效优于双药诱导方案。

### 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] 裴仁治, 斯婷, 陆滢, 等. 高危急性早幼粒细胞白血病临床特征及预后分析[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(5):360-365. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.05.002.
- [3] 袁晓莉, 朱尊民, 张茵, 等. 不同方案诱导治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(7):478-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.07.012.
- [4] 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.
- [5] Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid[J]. *Blood*, 2011, 118(5):1248-1254. DOI: 10.1182/blood-2011-04-346437.
- [6] 孙艳花, 陈子兴, 吴伟林, 等. 110 例成人中枢神经系统白血病患者临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(7):480-482. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2009.07.015.
- [7] 张之南, 沈悌. *血液病诊断及疗效标准*[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007:131-134.
- [8] Shigeto S, Matsuda K, Yamaguchi A, et al. Rapid diagnosis of acute promyelocytic leukemia with the PML-RARA fusion gene using a combination of droplet-reverse transcription-polymerase chain reaction and instant-quality fluorescence in situ hybridization [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453:38-41. DOI: 10.1016/j.cca.2015.12.001.
- [9] Cicconi L, Lo-Coco F. Current management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (8): 1474-1481. DOI: 10.1093/annonc/mdw171.
- [10] Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia [J]. *Blood*, 1998, 72(2): 567-572.
- [11] Iland H, Bradstock K, Seymour J, et al. Results of the APLM3 trial incorporating all-trans-retinoic acid and idarubicin in both induction and consolidation as initial therapy for patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2012, 97(2): 227-234. DOI: 10.3324/haematol.2011.047506.
- [12] Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Ghaffari SH, et al. Treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide without ATRA and/or chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (1):131-134. DOI: 10.1093/annonc/mdj019.
- [13] 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.
- [14] 陆滢, 李枫林, 牧启田, 等. 全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗 177 例急性早幼粒细胞白血病患者的临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (5):372-377. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.05.004.
- [15] de Thé H, Chen Z. Acute promyelocytic leukaemia: novel insights into the mechanisms of cure [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(11):775-783. DOI: 10.1038/nrc2943.
- [16] Ma Y, Liu L, Jin J, et al. All-Trans Retinoic Acid plus Arsenic Trioxide versus All-Trans Retinoic Acid plus Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: A Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158760. DOI: 10.1371/journal.pone.0158760.
- [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; quiz 1752. DOI: 10.1182/blood-2012-02-410746.
- [18] 杨力, 胡彩华, 董剑明, 等. 24 例急性早幼粒细胞白血病合并中枢神经系统浸润临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(3): 261-263. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.019.
- [19] Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Practice points, consensus, and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. *Oncologist*, 2005, 10(10):806-814. DOI: 10.1634/theoncologist.10-10-806.
- [20] Raanani P, Shpilberg O, Ben-Bassat I. Extramedullary disease and targeted therapies for hematological malignancies-- is the association real? [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18 (1):7-12. DOI: 10.1093/annonc/mdl129.

(收稿日期:2016-10-25)

(本文编辑:王叶青)