

# 790例初诊急性早幼粒细胞白血病患者临床及遗传学特征的单中心回顾性研究

杨婉增 李乐 魏辉 刘兵城 刘凯奇 李大鹏 张磊 杨仁池 秘营昌  
王建祥 王迎

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,细胞生态海河实验室,天津 300020

通信作者:王迎,Email:wangyingl@ihcams.ac.cn

**【摘要】** 目的 探讨初诊急性早幼粒细胞白血病(APL)患者的临床及遗传学特征。方法 纳入2004年2月至2020年6月期间于中国医学科学院血液病医院就诊的15岁及以上初诊APL患者,对其临床及实验室特征进行回顾性分析。结果 共收集790例APL患者,男女比例为1.22:1,中位年龄41(15~76)岁,以20~59岁为主。中低危组患者632例(80%),高危组患者158例(20%)。4.8%的初诊患者合并银屑病。初诊患者的WBC、PLT、HGB水平分别为 $2.3(0.1\sim 176.1)\times 10^9/L$ 、 $29.5(2.0\sim 1220.8)\times 10^9/L$ 、 $89(15\sim 169)g/L$ 。PML-RAR $\alpha$ 亚型以L型最常见,占58%。初诊患者很少出现APTT延长(10.3%)和肌酐 $>14\text{ mg/L}$ (1%)。对715例患者进行核型分析,155例(21.7%)为t(15;17)伴附加染色体异常,其中以+8(5.5%)最常见。复杂核型见于64例(9.0%)患者。对178例患者进行二代测序检测,共检出113个突变基因,发生率 $>1\%$ 的突变基因有75个,以FLT3(44.9%)最常见;FLT3-ITD见于20.8%的患者。结论 本中心APL患者以中青年为主,男女比例未见明显差异。危险分层以中低危患者为主。少部分患者伴附加的染色体异常,以+8最常见。PML-RAR $\alpha$ 亚型以L型最常见。APL突变谱以FLT3最常见。

**【关键词】** 白血病,早幼粒细胞,急性; 细胞遗传学; 突变基因

**基金项目:** 国家重点研发计划(2019YFC0840605);天津市血液病临床医学研究中心建设(15ZX-LCSY00010)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.012

## Clinical and genetic characteristics of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a single-center retrospective of 790 cases

Yang Mianzeng, Li Le, Wei Hui, Liu Bingcheng, Liu Kaiqi, Li Dapeng, Zhang Lei, Yang Renchi, Mi Yingchang, Wang Jianxiang, Wang Ying

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Ying, Email: wangyingl@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To retrospectively analyze the data of Chinese patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) to preliminarily discuss the clinical and cytogenetic characteristics. **Methods** From February 2004 to June 2020, patients with newly diagnosed APL aged  $\geq 15$  years who were admitted to the Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College were chosen. Clinical and laboratory features were retrospectively analyzed. **Results** A total of 790 cases were included, with a male to female ratio of 1.22. The median age of the patients was 41(15–76) years. Patients aged between 20 and 59 predominated, with 632 patients (80%) of 790 patients classified as low and intermediate risk and 158 patients (20%) of 790 patients classified as high risk. The white blood cell, platelet, and hemoglobin levels at diagnosis were  $2.3(0.1\sim 176.1)\times 10^9/L$ ,  $29.5(2.0\sim 1220.8)\times 10^9/L$ , and  $89(15\sim 169)g/L$ , respectively, and 4.8% of patients were complicated with psoriasis. The long-form type of PML-RAR $\alpha$  was most commonly seen in APL, accounting for 58%. Both APTT extension (10.3%) and creatinine  $>14\text{ mg/L}$ (1%) are rarely seen in patients at diagnosis. Cytogenetics was performed in 715 patients with newly diagnosed APL. t(15;17)

with additional chromosomal abnormalities were found in 155 patients, accounting for 21.7%; among which, +8 was most frequently seen. A complex karyotype was found in 64 (9.0%) patients. Next-generation sequencing was performed in 178 patients, and 113 mutated genes were discovered; 75 genes had an incidence rate > 1%. FLT3 was the most frequently seen, which accounted for 44.9%, and 20.8% of the 178 patients present with FLT3-ITD. **Conclusions** Patients aged 20–59 years are the most common group with newly diagnosed APL. No obvious difference was found in the ratio of males to females. In terms of risk stratification, patients divided into low and intermediate risk predominate. t(15;17) with additional chromosomal abnormalities accounted for 21% of 715 patients, in which +8 was most commonly seen. The long-form subtype was most frequently seen in PML-RAR $\alpha$ -positive patients, and FLT3 was most commonly seen in the mutation spectrum of APL.

**【Key words】** Leukemia, promyelocytic, acute; Cytogenetics; Mutated gene

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2019YFC0840605); Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant(15ZXLCSY00010)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.012

急性早幼粒细胞白血病(APL)为血液系统恶性疾病,占成人急性髓系白血病(AML)的5%~30%<sup>[1]</sup>,年发病率为0.112~0.318/10万<sup>[2-5]</sup>,t(15;17)(q24;q21)为其典型遗传学改变,形成特征性PML-RAR $\alpha$ 融合基因。2016年WHO将该病更名为APL伴PML-RAR $\alpha$ <sup>[6]</sup>,以此来区分隐匿性遗传学异常和变异型APL。近年来随着二代测序等基因检测技术的开展,APL的突变谱在不断扩大,并由此发现了越来越多的重现性突变基因,为全面深入认识该疾病及精准治疗提供了依据。我们回顾性分析了我院790例初诊APL患者的临床及遗传学特征,以进一步了解中国人群该疾病的情况。

## 对象与方法

1. 研究对象:2004年2月至2020年6月于我院就诊的15岁及以上初诊APL患者共790例。诊断符合WHO造血及淋巴组织分类标准。本研究符合赫尔辛基宣言,获得所有受试者书面同意。

2. 免疫分型:检测标本为初诊患者肝素抗凝的骨髓。采用CD45/SSC设门法,标记的抗体包括CD34、CD45、HLA-DR、CD11b、CD13、CD38、CD117、CD16、CD15、CD33、CD123、CD56、CD7、CD64、CD14、CD71、CD4、CD19、CD10、cCD3、mCD3、cCD79a、CD2、CD5、MPO和TdT。采用Beckman Coulter FC-500和BD FACS Canto II流式细胞仪进行检测。采用单克隆抗体四色或八色直接荧光标记法,每个样本获取10 000个细胞。CD45/SSC设门后的白血病细胞群膜表面抗原>20%判断为阳性<sup>[7]</sup>,胞内抗原>10%判断为阳性<sup>[8]</sup>。

3. 细胞遗传学:染色体标本取自骨髓,肝素抗凝。经常规24 h短期培养,收获后制片,R显带或

R+G显带。依据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2013)》描述克隆性染色体畸变。如果未见到足够的t(15;17)细胞分裂象,但染色体荧光原位杂交和(或)融合基因检测证实PML-RAR $\alpha$ 阳性,允许纳入数据分析范围。如果细胞正常核型和染色体畸变同时存在,将其纳入染色体畸变。不存在t(15;17)和正常核型,但存在克隆性染色体畸变的纳入其他染色体数目和结构异常。附加染色体异常(ACA)定义为除t(15;17)[不限于孤立的t(15;17)]外还伴其他的克隆性染色体畸变。复杂核型定义为3个或更多的克隆性染色体畸变,包括t(15;17)。

4. 分子生物学:PML-RAR $\alpha$ 、TP53基因缺失检测采用荧光原位杂交方法。分别选择双色双融合标记PML-RAR $\alpha$ 探针、双色标记TP53探针进行变性及杂交。每个标本分析500个间期细胞。BCR-ABL、RUNX1-RUNX1T1、PML-RAR $\alpha$ 、PLZF-RAR $\alpha$ 、NPM-RAR $\alpha$ 、STAT5b-RAR $\alpha$ 、MLL-ELL和NUP98-PMX1等融合基因的检测采用实时定量PCR法。本组有178例患者采用二代测序方法检测与血液系统疾病密切相关基因的蛋白质编码区域的点突变和短片段插入/缺失突变。

5. 统计学处理:符合正态分布的连续变量组间比较采用独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布采用非参数检验(Mann-Whitney  $U$ 检验);分类变量比较采用 $\chi^2$ 检验及Fisher精确检验。 $P$ 值为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用SPSS 23.0软件进行统计学分析。

## 结 果

1. 患者的临床和实验室特征:2004年2月至2020年6月于我院就诊的15岁及以上初诊APL患

者共 790 例。其中男 434 例 (55%), 女 356 例 (45%), 男女比例为 1.22:1。中位年龄 41 (15~76) 岁, 以 20~59 岁患者为主。发病时 WBC、PLT、HGB 分别为  $2.3 (0.1 \sim 176.1) \times 10^9/L$ 、 $29.5 (2.0 \sim 1220.8) \times 10^9/L$ 、 $89 (15 \sim 169) g/L$ 。4.8% 的初诊患者合并银屑病。APL 患者以 PML-RAR $\alpha$  L 型最常见, 占 58%。进一步按照 Sanz 危险分层标准<sup>[9]</sup>将患者分为中低危组和高危组。体重分层按照 WHO 亚洲标准<sup>[10]</sup>。患者的临床特征见表 1, 实验室特征见表 2。中低危组患者 632 例 (80%), 高危组患者 158 例 (20%), 高危组的中位年龄小于中低危组。高危组中位凝血酶原时间、中位乳酸脱氢酶水平高于中低危组, 而中位纤维蛋白原水平低于中低危组。此外, 初诊患者很少出现 APTT 延长 (10%) 和肌酐 > 14 mg/L (1%)。就 PML-RAR $\alpha$  亚型而言, 中低危组以 L 型为主, 占 61%; 而高危组 L 型和 S 型比例相似, 分别为 47% 和 45%。790 例患者中 451 例进行了

FLT3 突变检测, 采用二代测序方法对其中 178 例患者进行基因突变检测, 其余均为一代测序结果。FLT3-ITD 突变与 WBC >  $10 \times 10^9/L$  ( $P = 1.000$ ) 及免疫表型 (CD2、CD56、CD11b) 与 PML-RAR $\alpha$  亚型 (L、S、V) ( $P$  值均为 1.000) 之间均未见相关性。

2. 细胞遗传学特征: 对 715 例初诊 APL 患者进行核型分析, 其中 93 例 (13.0%) 为正常核型, 443 例 (62.0%) 仅有 t(15;17), 155 例 (21.7%) 为 t(15;17) 伴 ACA, 24 例 (3.3%) 为其他染色体数目和结构异常。如图 1 所示, t(15;17) 伴 ACA 中最常见的染色体异常为 +8 (5.5%), 其次为 der(15)t(15;17)(q22;q12); 而其中染色体数目异常以染色体丢失常见。复杂核型见于 64 例 (9.0%) 的患者。

3. 突变基因: 采用二代测序方法对 178 例患者进行基因突变检测, 共检测出 113 个突变基因。发生率 > 1% 的突变基因有 75 个。如图 2 所示, FLT3 (44.9%) 为最常见的突变基因, 其中 FLT3-ITD 见于 20.8% 的患者; 其他较为常见的突变基因依次为 WT1 (21.3%)、KMT2D (14.6%)、FAT1 (14.0%)、NRAS (12.4%)。

表 1 790 初诊急性早幼粒细胞白血病患者临床特征 [例 (%)]

特征	所有患者 (790 例)	中低危组 (632 例)	高危组 (158 例)	P 值
性别				0.946
男	434(55)	341(54)	93(59)	
女	356(45)	291(46)	65(41)	
年龄(岁)				<0.001
15~19	48(6)	28(4)	20(13)	
20~29	138(18)	105(17)	33(21)	
30~39	176(22)	139(22)	37(23)	
40~49	217(27)	182(29)	35(22)	
50~59	137(17)	116(18)	21(13)	
60~69	67(9)	56(9)	11(7)	
70~79	7(1)	6(1)	1(1)	
ECOG 评分				0.955
0~1	203(84)	164(85)	39(81)	
2~4	38(16)	29(15)	9(19)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )				0.286
≤22.9	176(32)	141(32)	35(31)	
23.0~24.9	111(20)	99(23)	12(11)	
25.0~29.9	202(37)	148(34)	54(48)	
≥30.0	61(11)	50(11)	11(10)	
吸烟				0.847
有	193(27)	149(27)	44(30)	
无	512(73)	411(73)	101(70)	
饮酒				0.127
有	157(22)	122(22)	35(25)	
无	543(78)	436(78)	107(75)	
银屑病				1.000
有	38(14)	32(15)	6(11)	
无	225(86)	177(85)	48(89)	

注: ECOG: 美国东部肿瘤协作组; BMI: 体重指数

## 讨 论

本研究对我院 15 岁及以上初诊 APL 患者的临床及实验室特征、细胞遗传学、分子生物学情况进行了总结。初诊 APL 高危组患者的占比各地区报道存在差异。在一项对欧洲 828 例初诊 APL 患者 (年龄 < 75 岁) 的研究中, 高危患者占 28.17%<sup>[11]</sup>。在一项对北美 481 例初诊 APL 患者 (年龄 ≥ 15 岁) 的研究中, 高危组患者占 23.5%<sup>[12]</sup>。我院高危组患者占 20%, 与先前报道相似。高 BMI 被认为是 APL 不良预后的独立预测因素<sup>[13]</sup>。我院患者按照亚洲体重分层标准, 超重患者比例 (68%) 与意大利<sup>[14]</sup> (62.5%) 和北美<sup>[13]</sup> (77%) 初诊患者相似; 肥胖患者比例 (48%) 与北美<sup>[13]</sup> (50%) 初诊患者相似。研究发现合并银屑病是与 APL 患者复发相关的独立危险因素<sup>[15]</sup>。本研究中 4.8% 的患者发病时伴银屑病, 其中低危组和高危组患者中的占比未见差异。已报道初诊 APL 中银屑病的发生率为 8.3%<sup>[16]</sup>, 高于普通人群中 1%~3% 的银屑病发生率<sup>[16]</sup>。APL 典型免疫表型为 CD13<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>HLA-DR<sup>-</sup>CD34<sup>-</sup>, 伴淋系 (CD2、CD56) 表达的患者预后不良<sup>[17]</sup>。本研究中 CD56 阳性患者比例为 24%, CD56 阳性患者比例在中低危组和高危组中未见差异, 但该比例高于 Testa 等<sup>[18]</sup>的报道 (约 10%)。

表2 790例初诊急性早幼粒细胞白血病患者的实验室特征

特征	所有患者 (790例)	中低危组 (632例)	高危组 (158例)	P值
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]		1.7(0.1~10.0)	23.8(10.0~176.1)	
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]		31.0(2.0~1220.8)	26.0(4.0~294.0)	0.008
PLT[例(%)]				
≤40×10 <sup>9</sup> /L	504(64)	384(61)	120(76)	
(41~100)×10 <sup>9</sup> /L	211(27)	177(28)	34(22)	
>100×10 <sup>9</sup> /L	75(9)	71(11)	4(2)	
HGB[g/L, M(范围)]		89(24~169)	87(15~158)	0.985
HGB[例(%)]				
≤100 g/L	430(56)	376(61)	54(36)	
>100 g/L	334(44)	237(39)	97(64)	
APTT[s, M(范围)]		26.5(15.8~44.1)	26.2(17.6~40.5)	0.590
APTT[例(%)]				
延长<10 s	62(94)	47(94)	15(94)	
延长≥10 s	4(6)	3(6)	1(6)	
PT[s, M(范围)]		13.6(0.8~55.2)	15.7(11.3~27.6)	<0.001
PT[例(%)]				
延长<3 s	221(73)	164(79)	57(60)	
延长≥3~5.9 s	65(21)	34(16)	31(32)	
延长≥6 s	19(6)	11(5)	8(8)	
D-二聚体[mg/L, M(范围)]		16.5(0.34~896.9)	19.8(1.19~6593)	0.082
D-二聚体[例(%)]				
<5 mg/L	106(17)	91(18)	15(13)	
5~8.99 mg/L	70(12)	62(13)	8(6)	
≥9 mg/L	439(71)	342(69)	97(81)	
Fib[g/L, M(范围)]		1.3(0.24~54.8)	1.0(0.19~4.17)	<0.001
Fib[例(%)]				
<1 g/L	242(37)	179(34)	63(48)	
≥1 g/L	412(63)	345(66)	67(52)	
Cr[mg/L, M(范围)]		658(169~1931)	682(182~1165)	0.186
Cr[例(%)]				
≤14 mg/L	603(99)	484(99)	119(100)	
>14 mg/L	6(1)	6(1)	0(0)	
LDH[U/L, M(范围)]		245.0(83.0~2520.7)	512.0(171.0~2033.0)	<0.001
LDH[例(%)]				
≤245 U/L	236(42)	230(50)	6(6)	
>245 U/L	330(58)	227(50)	103(94)	
CD2[例(%)]				1.000
阳性	19(37)	18(38)	1(33)	
阴性	32(63)	30(62)	2(67)	
CD11b[例(%)]				0.026
阳性	102(27)	75(26)	27(39)	
阴性	270(73)	219(74)	51(61)	
CD56[例(%)]				0.275
阳性	89(24)	68(23)	21(28)	
阴性	283(76)	230(77)	53(72)	
PML-RARα亚型[例(%)]				0.557
L型	265(58)	223(61)	42(47)	
V型	43(9)	36(10)	7(8)	
S型	149(33)	108(29)	41(45)	
FLT3-ITD[例(%)]				0.785
阳性	111(26)	62(19)	49(52)	
阴性	308(74)	262(81)	46(48)	
FLT3-TKD[例(%)]				1.000
阳性	68(18)	46(15)	22(32)	
阴性	304(82)	257(85)	47(68)	
WT1[例(%)]				0.065
阳性	123(75)	104(87)	19(44)	
阴性	40(25)	16(13)	24(56)	
TP53缺失[例(%)]				1.000
阳性	8(8)	6(8)	2(7)	
阴性	90(92)	65(92)	25(93)	

注:Fib:纤维蛋白原; Cr:肌酐; LDH:乳酸脱氢酶。表中除WBC、PLT外,其他指标数据均有缺失

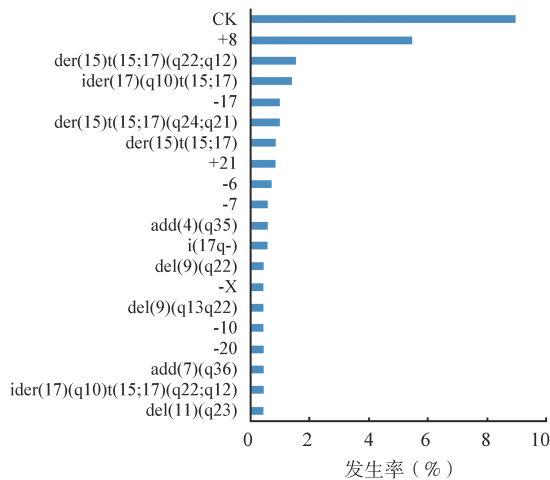


图 1 急性早幼粒细胞白血病患者 t(15;17) 伴附加染色体异常中出现 ≥3 次的染色体异常

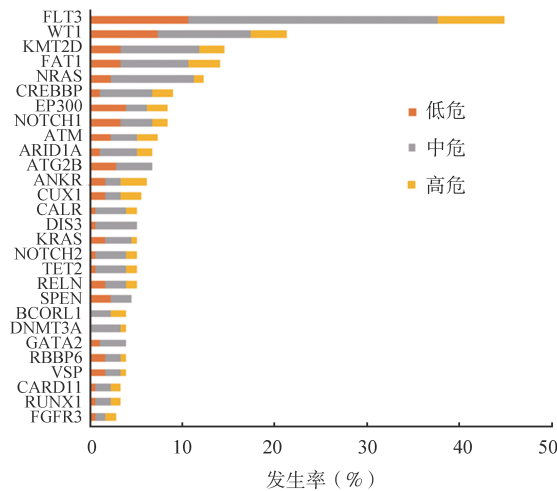


图 2 急性早幼粒细胞白血病患者突变发生率 > 3% 的基因

PML-RAR $\alpha$  典型亚型包括 L 型、V 型和 S 型。本研究中 PML-RAR $\alpha$  以 L 型最常见, 比例为 58%, 与欧美患者相似<sup>[19]</sup>。PML-RAR $\alpha$  亚型在不同危险组中的分布存在差异。高危组患者 L 型和 S 型比例相似, 中低危组以 L 型为主, 与先前报道不一致<sup>[20]</sup>。先前研究发现高危组以 S 型为主, 而中低危组 L 型和 S 型比例相似。对于 PML-RAR $\alpha$  S 型的预后价值尚存争议。一些研究发现伴 PML-RAR $\alpha$  S 型的患者预后差, 具有侵袭性病程<sup>[21]</sup>。而另外有研究显示伴 S 型患者的预后好或 S 型不影响 APL 患者的预后<sup>[22]</sup>。欧洲白血病网最新建议并未将 PML-RAR $\alpha$  S 型列入预后因素中<sup>[21]</sup>。

本研究发现的 APL 突变谱与先前的报道相似, 如 FLT3、WT1、NRAS、KRAS 和 ARID1A 基因的重现性改变, 及其他 AML 罕见的突变基因

(DNMT3A、TET2、ASXL1 和 IDH1/2)<sup>[1,23]</sup>。FLT3 为初诊 APL 患者最常见的突变基因, 其次为 WT1, 与先前研究报道一致<sup>[1,23]</sup>。本研究高危组中 52% 的患者伴 FLT3-ITD 突变, 低于先前报道 (约 71%)<sup>[1]</sup>。本研究中 KMT2D 突变检出率为 14.6%, 其可能通过以下机制促进白血病发生: KMT2D 上调抗氧化反应的基因表达程序, 以防止活性氧和 DNA 损伤, 对于 MLL-AF9 诱导的白血病发生必不可少; KMT2D 激活了促肿瘤的 HOXA9 靶基因, 并且 KMT2D 是 HOXA9 和 MEIS1 在体内共表达介导的白血病发生所必需的<sup>[24]</sup>。FAT1 最初从人类 T-ALL 细胞系中克隆出来; 然而, FAT1 很少在正常造血系统中表达。其表达见于 60% 的 T-ALL、30% 的前体 B 细胞 ALL 和 10% 的 AML。FAT1 mRNA 高表达与 T-ALL 患者的不良预后和高复发率相关<sup>[25]</sup>。

APL 的发生除 t(15;17) 外还需要其他细胞遗传学改变的参与<sup>[26]</sup>。在本研究中, 21.7% 的患者合并 ACA, 低于其他报道 (26% ~ 50%)<sup>[21,27]</sup>。其中最常见染色体改变为 +8, 与先前研究结果一致<sup>[1,21]</sup>。8 号染色体额外增加的部分会导致 APL 细胞中 MYC 的下调, 促进疾病发生<sup>[21]</sup>。目前研究普遍认为除复杂核型外, 其他 ACA 并不影响患者的预后<sup>[21,26-27]</sup>。伴复杂核型的 APL 患者复发风险增加<sup>[28]</sup>。

本中心 APL 的发病年龄以 20 ~ 59 岁为主, 男女比例未见明显差异。危险分层以中低危患者为主。21.7% 的患者为 t(15;17) 伴 ACA, 其中以 +8 最常见; 9.0% 的患者为复杂核型。PML-RAR $\alpha$  亚型以 L 型最常见。APL 突变谱以 FLT3 最常见。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 杨婉增: 论文设计, 采集数据, 分析、解释数据, 起草文章; 李乐: 实施研究, 分析、解释数据, 文章审阅, 材料支持; 魏辉、刘兵城、刘凯奇、李大鹏、张磊、杨仁池、秘营昌、王建祥: 数据支持, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 行政支持; 王迎: 论文选题和设计, 分析、解释数据, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 行政、材料支持, 指导

### 参考文献

- [1] Fasan A, Haferlach C, Perglerová K, et al. Molecular landscape of acute promyelocytic leukemia at diagnosis and relapse [J]. *Haematologica*, 2017, 102(6):e222-e224. DOI: 10.3324/haematol.2016.162206.
- [2] 福建省医学会血液病学分会临床协作组. 2011-2012 年福建省新发成人急性白血病发病情况调查 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(9): 733-738. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.003.
- [3] Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population-based

- report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry [J]. *Leukemia*, 2011, 25(7):1128-1134. DOI: 10.1038/leu.2011.78.
- [4] Dinmohamed AG, Visser O. Incidence of acute promyelocytic leukemia across Europe: results of RARECAREnet-a population-based study [J]. *Stem Cell Investig*, 2019, 6:37. DOI: 10.21037/sci.2019.10.03.
- [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] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [7] Heesch S, Neumann M, Schwartz S, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage in adults: molecular and clinical characterization [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(6):747-758. DOI: 10.1007/s00277-013-1694-4.
- [8] van den Ancker W, Westers TM, de Leeuw DC, et al. A threshold of 10% for myeloperoxidase by flow cytometry is valid to classify acute leukemia of ambiguous and myeloid origin [J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2013, 84(2):114-118. DOI: 10.1002/cyto.b.21072.
- [9] 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.
- [10] Caterson ID, Inoue S, Zimmet PZ. The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and Its Treatment [J]. [www.ietf.org/asiapacific](http://www.ietf.org/asiapacific), 2000.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(2):199-204. DOI: 10.1002/ajh.24230.
- [14] Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols [J]. *Blood*, 2012, 119(1):49-54. DOI: 10.1182/blood-2011-07-369595.
- [15] 方力维, 秦铁军, 徐泽锋, 等. 急性早幼粒细胞白血病患者早期死亡及生存影响因素分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(1):52-57. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.01.009.
- [16] Ge F, Zhang Y, Cao F, et al. Arsenic trioxide-based therapy is suitable for patients with psoriasis-associated acute promyelocytic leukemia - A retrospective clinical study [J]. *Hematology*, 2016, 21(5):287-294. DOI: 10.1080/10245332.2015.1115586.
- [17] 董婷, 蒋雅先, 李正发, 等. 急性早幼粒细胞白血病的细胞表面免疫分子的检测和分析 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 33(5):664-667.
- [18] Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients [J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(5):673-680. DOI: 10.1007/s00277-016-2622-1.
- [19] Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Reyes-Núñez V, et al. More on geographic hematology: the breakpoint cluster regions of the PML/RARalpha fusion gene in Mexican Mestizo patients with promyelocytic leukemia are different from those in Caucasians [J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(7):1365-1368. DOI: 10.1080/10428190310001657344.
- [20] Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S, et al. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG [J]. *Leukemia*, 2009, 23(12):2248-2258. DOI: 10.1038/leu.2009.183.
- [21] Liquori A, Ibañez M, Sargas C, et al. Correction: Liquori et al. Acute Promyelocytic Leukemia: A Constellation of Molecular Events around a Single PML-RARA Fusion Gene. *Cancers* 2020, 12, 624 [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14):3440. DOI: 10.3390/cancers13143440.
- [22] Fukutani H, Naoe T, Ohno R, et al. Isoforms of PML-retinoic acid receptor alpha fused transcripts affect neither clinical features of acute promyelocytic leukemia nor prognosis after treatment with all-trans retinoic acid. The Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho) [J]. *Leukemia*, 1995, 9(9):1478-1482.
- [23] Madan V, Shyamsunder P, Han L, et al. Comprehensive mutational analysis of primary and relapse acute promyelocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2016, 30(8):1672-1681. DOI: 10.1038/leu.2016.69.
- [24] Dhar SS, Lee MG. Cancer-epigenetic function of the histone methyltransferase KMT2D and therapeutic opportunities for the treatment of KMT2D-deficient tumors [J]. *Oncotarget*, 2021, 12(13):1296-1308. DOI: 10.18632/oncotarget.27988.
- [25] Peng Z, Gong Y, Liang X. Role of FAT1 in health and disease [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(5):398. DOI: 10.3892/ol.2021.12659.
- [26] Zimonjic DB, Pollock JL, Westervelt P, et al. Acquired, nonrandom chromosomal abnormalities associated with the development of acute promyelocytic leukemia in transgenic mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(24):13306-13311. DOI: 10.1073/pnas.97.24.13306.
- [27] Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, et al. Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia: 10-year results of the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 study [J]. *Haematologica*, 2011, 96(1):174-176. DOI: 10.3324/haematol.2010.030205.
- [28] Labrador J, Luño E, Vellenga E, et al. Clinical significance of complex karyotype at diagnosis in pediatric and adult patients with de novo acute promyelocytic leukemia treated with ATRA and chemotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(5):1146-1155. DOI: 10.1080/10428194.2018.1522438.

(收稿日期:2021-11-14)

(本文编辑:王叶青)